

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации**

**Методические рекомендации**

**«ОНКОЛОГИЯ» В КЛИНИЧЕСКОЙ ОРДИНАТУРЕ**

**Раздел 2. Биология опухолевого роста. Патогенез клинических симптомов.**

Владикавказ 2023г.

**Преподавание разделов дисциплины «онкология» в клинической ординатуре:**  
методические рекомендации для преподавателей доцент С.М. Козырева – Владикавказ:  
СОГМА, 2023. - 92с. зав. кафедрой, д.м.н. доцент Хасигов А.В., ст. лаборант Саутиева  
М.Г.

Методические рекомендации предназначены в помощь преподавателям медицинских Вузов в организации учебного процесса на кафедрах онкологии последипломного медицинского образования. Рекомендации составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины «Онкология» основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования для обучающихся в ординатуре по специальности «Онкология». В рекомендациях предусмотрены теоретические и практические формы организации обучения клинических ординаторов, последовательность проведения занятий для систематизации знаний по клиническому течению, диагностике, лечению, профилактике злокачественных новообразований.

**СОГМА, 2023г.**

**Составители:**

**зав. кафедрой, д.м.н. доцент Хасигов А.В.**

**ст. лаборант Саутиева М.Г.**

## ТЕМА 2. "БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА. ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ".

1. Продолжительность: 4 академических часа (1 академический час - 45 мин).

2. Место проведения: онкологический диспансер.

### 3. Цель занятия:

- Обучить ординаторов понятию канцерогенеза, его стадиям, видам канцерогенов, основным признакам злокачественной опухоли, анатомическим формам роста опухолей, путям распространения опухоли, патогенезу клинических симптомов. Унифицировать понятия облигатного и факультативного предрака, форм роста злокачественных опухолей, их клинических феноменов, принципы классификации по TNM.

Для этого необходимо:

3.1. Систематизировать знания о биологической сущности опухоли,

3.2. Изучить принципы построения классификации новообразований.

3.3. Обучить ординаторов принципам построения клинического диагноза злокачественного новообразования на основе международной классификации злокачественных новообразований (TNM).

3.4. Воспитательное значение темы: разбираемый материал служит развитию у ординаторов клинических навыков обследования больных и построения клинического диагноза злокачественного новообразования на основе международной классификации злокачественных новообразований (TNM).

3.5. Истоки темы: исходные знания ординаторы приобрели на кафедрах: нормальной и патологической анатомии, патологической физиологии, гистологии и цитологии, хирургии, терапии.

3.6. Выход темы: знания и навыки, приобретенные на занятиях, необходимы для построения клинического диагноза злокачественного новообразования.

**Мотивация темы занятия.** Освоение клиническими ординаторами понятия о канцерогенезе, этапах развития злокачественной опухоли, об особенностях опухолевых клеток, представления о морфогенезе опухолей, основных клинических феноменах рака, получение знаний о классификациях опухолей и клинических стадий опухолевого процесса, принципах построения клинического диагноза злокачественного новообразования. Получение клиническими ординаторами основных знаний по темпам роста опухолей, диспансеризации больных с предраковыми и фоновыми заболеваниями, дисплазиям, необходимых для последующей их работы.

### **План занятия.**

1 Контрольные тестовые задания.

2 Устно-речевой опрос по теоретическому материалу (Биология опухолевого роста. Патогенез клинических симптомов. Канцерогенез. Современное представление о морфогенезе опухолей. Биологические виды и анатомические формы роста опухолей. Метастазирование. Рецидивирование. Классификация злокачественных новообразований).

#### **Контрольные вопросы:**

- Перечислите основные признаки злокачественной опухоли.
- Дайте определение канцерогенезу, видам канцерогенов.
- Дайте определение метастазированию, его этапам.
- Дайте определение злокачественной опухоли.
- Перечислите признаки злокачественного опухолевого роста.
- Какие существуют стадии канцерогенеза?
- Какие существуют анатомические формы роста опухолей?
- Что означает рецидив заболевания?
- Каковы критерии первичной множественности опухолей?

- Что такое дисплазия?
- Чем отличаются облигатные и факультативные предраки?
- Может ли предраковое заболевание протекать бессимптомно?
- При стадировании онкологического заболевания, что такое T, N, M?
- Что такое рак in situ?

### 3 Заслушивание и обсуждение рефератов:

- Виды канцерогенов, Экзогенные и эндогенные канцерогенные факторы
- Понятие о канцерогенезе и его стадиях
- Современное представление о морфогенезе опухолей
- Рост и особенности роста опухолей (признаки злокачественного опухолевого роста, биологические виды роста, анатомические формы роста, направление опухолевого роста, метастазирование)
- Пути распространения опухоли
- Особенности рецидивирования опухоли

### 4 Практическая работа ординаторов:

4.1. Обучение методике установления стадии опухолевого процесса по размерам опухоли, наличию и уровню поражения лимфоузлов, наличию отдаленных метастазов; Освоение методики постановки диагноза согласно международной TNM-классификации; Установление стадии злокачественного заболевания у 4-5 больных по амбулаторным картам.

#### 4.2. Ситуационные задачи

- задачи по стадированию,
- написание облигатных и факультативных раков при всех локализациях ЗНО.

**ОПУХОЛЬ** (*Neoplasm, англ*) - неконтролируемый рост клеток, обусловленный нарушением клеточного цикла и преобладанием процессов пролиферации над процессами дифференцировки

**Опухолевый процесс** - это процесс, сопровождающийся прибавлением клеточной массы. Для новообразований характерен автономный тип роста. В норме количество клеток регулируется посредством точной балансировки двух противоположных процессов - клеточного деления и клеточной элиминации. При онкологическом заболевании прибавление клеточной массы опережает клеточную гибель либо за счет активации процессов пролиферации, либо вследствие угнетения процессов апоптоза, а чаще всего - при сочетанном нарушении этих процессов. Существенно, что дисбаланс регуляции количества клеток вызван неспособностью трансформированного клона реагировать на внешние сигналы; таким образом, объем клеточной массы перестает зависеть от потребностей организма, что и подразумевается под понятием «автономность».

На протяжении всего XX века ученые пытались сформулировать, какие конкретные признаки отличают опухолевые клетки и ткани от их нормальных предшественников. Прогресс в данной области, представляющей основу для разработки направлений противоопухолевой терапии, затруднялся биологическим разнообразием проявления новообразований. Тем не менее к настоящему времени удалось выделить и классифицировать несколько четких, подкреплённых молекулярногенетическими данными тенденций. Наиболее ясное обобщение этих

признаков представлено в работе основоположников молекулярной онкологии D. Hanahan и R. Weinberg, появившейся на страницах журнала Cell (? 1 за 2000 г.). По мнению авторов, все или почти все опухоли характеризуются несколькими неотъемлемыми чертами.

1. *Самодостаточность в отношении сигналов пролиферации, связанная с аутопродукцией факторов роста, соответствующих рецепторов или других компонентов сигнального промитотического каскада* (рис. 5.1). Существенно, что нормальная клетка никогда не делится сама по себе; для запуска пролиферативной программы необходим сигнал извне, доставляемый эндокринной системой (гормоны), паракринными механизмами (тканевые факторы роста), или через синаптические окончания нейронов (нейротрофика). Таким образом, увеличение количества клеток в норме происходит лишь в том случае, если многоклеточный организм-хозяин продуцирует сигналы к наращиванию клеточной массы. Трансформированная клетка продуцирует подобные сигналы сама для себя, вне зависимости от потребностей организма, что и приводит к безостановочному делению опухолевого клона.

2. *Потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации, обусловленная инактивацией супрессорных (антимитотических) белков* (рис. 5.2). Клоны, обладающие аномальной способностью к аутоstimуляции пролиферативного каскада, могут возникать в организме достаточно часто, что связано с постоянным мутационным процессом в клетках организма. Однако все многоклеточные представители живой природы выработали в процессе эволюции несколько уровней защитных систем, препятствующих несанкционированному накоплению клеток. В случае появления клеток со способностью к аутокринной стимуляции деления организм-хозяин продуцирует сдерживающие сигналы, доставляемые к клеткам в виде гуморальных факторов и направленные на прекращение пролиферации. Трансформированные клетки в отличие от нормальных утратили способность к восприятию таких сигналов. Подобная нечувствительность к супрессорным воздействиям может происходить в результате утраты соответствующих мембранных рецепторов или других компонентов сигнальных каскадов, участвующих в проведении экстрацеллюлярного сигнала к клеточному ядру.

3. *Замедление процессов программируемой клеточной гибели, опосредованное дисбалансом биохимической регуляции процессов апоптоза* (рис. 5.3). В повседневной жизни слово «смерть» всегда подразумевает негативный эмоциональный оттенок. Напротив, в условиях функционирования многоклеточных живых систем физиологическое значение гибели клеток в значительной мере зависит от контекста этого события. Принято выделять 2 основные разновидности клеточной смерти: непрограммируемая и программируемая. Непрограммируемая гибель клеток (некроз) происходит в результате выраженных неблагоприятных воздействий (гипоксия, ожог и т.д.). Подобное событие может негативно отражаться на структуре и функции органа и сопровождаться формированием рубцовой ткани. Программируемая клеточная гибель в отличие от некроза является ювелирно управляемым, энергозатратным процессом, направленным на сохранение и поддержание морфофункциональных характеристик органов и тканей. Наиболее изученная разновидность программируемой клеточной гибели - апоптоз - обеспечивает «плановую» элиминацию клеток; этот процесс особенно выражен в тканях с высокой интенсивностью обновления клеток - в эпителии ЖКТ, коже, крови. Помимо этого клетка способна распознавать собственные повреждения ДНК и другие

биохимические изменения, представляющие угрозу с точки зрения злокачественной трансформации. При появлении подобных нарушений запускается «суицидная» программа, приводящая к самоуничтожению потенциально опасных клеток. Раковые клетки в отличие от нормальных утратили способность к самоэлиминации, что позволяет им сохранять жизнеспособность, несмотря на наличие повреждений ДНК и ассоциированных с гиперпролиферацией стрессовых условий существования.

4. *Неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление «лимита Хэйфлика»)*, сопряженный с реактивацией экспрессии фермента теломеразы и как следствие отсутствием физиологического укорачивания теломер (рис. 5.4). Представим, что в организме возник клон клеток, обладающий способностью к аутостимуляции деления, не чувствительный к супрессорам митоза и утративший способность к самоэлиминации посредством апоптоза. Даже эти клетки, обладающие целым набором характеристик злокачественной трансформации, не смогут сформировать клинически распознаваемую опухоль! В многоклеточных организмах существует еще один уровень защиты: ограничениерепликативного потенциала делящихся клеток. В 1961-1962 гг. американский ученый L. Hayflick установил, что нормальные клетки могут делиться не более 100-150 раз, после чего весь клон (т.е. исходная клетка и ее потомки, обладающие соответственно меньшим резервом возможных делений) утрачивает возможность к самовоспроизведению. Этот феномен, зачастую называемый лимитом Хэйфлика, по крайней мере отчасти лежит в основе биологических механизмов старения: установлено, что репликативный потенциал клеток уменьшается с возрастом индивидуума. Более того, преодоление лимита Хэйфлика является необходимым условием злокачественной трансформации; демонстрацией этого свойства является тот факт, что в лабораторных условиях только опухолевые клетки могут подвергаться многолетнему культивированию, в то время как долгосрочные культуры нормальных клеток получить не удастся. Неограниченный репликативный потенциал опухолевых клеток принято объяснять активацией фермента теломеразы, которая компенсирует наблюдаемое в ходе клеточного деления физиологическое укорочение концевых участков хромосом. Теломераза, по-видимому, является одной из самых перспективных молекулярных мишеней для противоопухолевой терапии.

5. *Стимуляция процессов ангиогенеза в опухоли, вызванная экспрессией трансформированными клетками ангиогенных факторов и направленная на удовлетворение повышенных потребностей быстроделющихсянеопластических компонентов в оксигенации* (рис. 5.5). Длительное время опухолевым клеткам приписывалась полная самодостаточность. Предполагалось, что трансформированный клон пролиферирует сам по себе, а все остальные элементы опухоли - строма, сосуды, фибробласты - являются лишь пассивными вспомогательными компонентами. Изменение этих представлений связано с именем выдающегося американского ученого J. Folkman, который совмещал повседневную работу врачахирурга с основополагающими, фундаментальными исследованиями в области экспериментальной онкологии. J. Folkman предположил и экспериментально доказал, что опухолевые клетки могут сформировать клинически распознаваемое новообразование лишь в том случае, если они продуцируют факторы неоангиогенеза. Таким образом, формирование сосудистой сети опухоли происходит не само по себе, а за счет активных, управляемых трансформированными клетками биологических процессов. К настоящему времени идентифицированы десятки факторов, провоцирующих или,

наоборот, ингибирующих ангиогенез. Примечательно, что разработка антиангиогенных препаратов считается одним из самых перспективных направлений в онкологии. Дело в том, что во взрослом организме практически не происходит формирования новых сосудов (исключение составляют посттравматическая регенерация тканей и некоторые процессы, связанные с репродуктивным циклом у женщин). Предполагается, что антиангиогенные препараты должны обладать прекрасным

терапевтическим индексом, т.е. эффективно тормозить рост опухолевой массы без каких-либо побочных воздействий на организм.

*6. Способность к инвазии и метастазированию, ассоциированная с продукцией опухолью гистолитических ферментов (протеаз), а также факторов, угнетающих локальный иммунитет (рис. 5.6).* Эта особенность злокачественной трансформации почти всегда упоминается как ключевой компонент опухолевого роста. Внимание к инвазии и метастазированию связано с клинической значимостью данных процессов: именно они компрометируют результаты хирургического лечения рака и приводят к летальному исходу у онкологических больных. В контексте сказанного отметим, что ни один из перечисленных признаков опухолевого роста не является достаточным для клинической манифестации онкологического процесса. В частности, процесс метастазирования нетрансформированных клеток характерен для заболевания женской репродуктивной системы - эндометриоза, которое никоим образом не является онкологической патологией.

*7. Геномная нестабильность, опосредованная инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла (рис. 5.7).* Для опухолевой клетки характерно ускоренное накопление мутаций, что по крайней мере отчасти связано со снижением эффективности процессов репарации ДНК. Подобная особенность приводит к чрезвычайной биологической пластичности новообразований, которые способны быстро приспосабливаться

к изменяющимся условиям метаболизма и разнообразным лечебным воздействиям. Существенно, что геномная нестабильность, по-видимому, является основным свойством опухолевых клеток, обеспечивающим «терапевтическое окно» при назначении цитостатических препаратов. Ранее полагали, что механизм лечебного действия цитостатиков связан с избирательным подавлением делящихся клеток. Это утверждение остается в силе, однако нуждается в важном дополнении. Противоопухолевый эффект химиотерапии и радиации связан с индукцией повреждений ДНК, которые действительно проявляются лишь в процессе клеточного деления; однако опухолевые клетки, по крайней мере в теории, обладают большей чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам, так как их способность к репарации химических изменений структуры нуклеиновых кислот ниже, чем у неизменных компонентов органов и тканей.

*8. Перестройка стромальных компонентов, создающая более благоприятные условия для эволюции злокачественного клона (рис. 5.8).* Длительное время предполагалось, что элементы стромы образуют лишь пассивный каркас для размножающихся опухолевых клеток. В последние годы установлено, что подобное утверждение далеко от истины. Многочисленные факты

свидетельствуют о том, что стромальные компоненты опухолей заметно отличаются от таковых в нормальных тканях; некоторые исследователи даже настаивают

на том, что фибробласты, инфильтрирующие эпителиальные новообразования, содержат соматические мутации, отличные от таковых в опухолевых клетках и необходимые для жизнедеятельности злокачественного новообразования. Продемонстрированы многочисленные случаи симбиоза трансформированных клеток и окружающих их фибробластов. В частности, независимость малигнизированного эпителия от внешних пролиферативных сигналов может обеспечиваться не аутокринной стимуляцией как таковой, а секрецией факторов роста фибробластами, населяющими опухоль. В свою очередь, эпителиальные клетки секретируют целый спектр биологически активных веществ, регулирующих адаптацию стромальных элементов к потребностям опухолевого роста.

Подобная «диссекция» ключевых признаков опухолевого роста имеет существенное практическое значение. Эмпирический подход, сопряженный со случайным перебором тысяч биологически активных химикатов, постепенно замещается научно обоснованным, молекулярно-направленным поиском действительно специфических противораковых средств, направленных на активацию или инактивацию ключевых биохимических компонентов опухолевой трансформации. Первые подобные средства уже внедрены в практическую медицину. По-видимому, их количество увеличится в ближайшие годы в десятки раз, что приведет к существенному улучшению результатов противоопухолевой терапии.

Канцерогенез - это процесс развития опухолей любого типа. Последняя стадия опухолевого роста, с видимыми проявлениями, манифестация получила название малигнизации (озлакоствление). Общие признаки малигнизации:

1. Клетка приобретает способность к бесконтрольному, безудержному размножению, делению
2. Гиперплазия параллельно с бесконтрольным делением клеток, наблюдается нарушение дифференцировки, остается незрелой, молодой (это свойство называется анаплазией).
3. Автономность (независимый от организма), от контролирующей, регулирующей процессы жизнедеятельности стимулов. Чем быстрее растет опухоль, тем как правило менее дифференцированы клетки и больше выражена автономность опухоли.
4. Доброкачественная опухоль характеризуется нарушением пролиферации, нет нарушения дифференцировки, при росте доброкачественной опухоли клетки просто увеличиваются в количестве, раздвигая или сдавливая окружающие ткани. А для злокачественных опухолей характерен так называемый инфильтративный рост, опухолевые клетки прорастают (как клетки рака) разрушая окружающие ткани.

5. Способность к метастазированию. Метастазы - это клетки которые могут гематогенным, лимфогенным путем разноситься по всему организму и образовывать очаги опухолевого процесса. Метастазы - это признак злокачественной опухоли.

6. Опухолевая ткань оказывает на организм в целом негативное влияние : интоксикация, вызванная продуктами метаболизма опухоли, распада опухоли. Кроме того опухоль лишает организм необходимых питательных веществ, энергетических субстратов, пластических компонентов. Совокупность этих факторов называется раковой кахексией ( истощение всех систем жизнеобеспечения). Опухолевый процесс характеризуется патологической пролиферацией ( бесконтрольным делением клеток), нарушением дифференцировки клеток и атипизмом морфологическим, биохимическим и функциональным.

Атипизм опухолевых клеток характеризуется как возврат к прошлому то есть переходом на более древние, более простые пути метаболизма . существует множество признаков, отличающих нормальные клетки от опухолевых:

1. Морфологический атипизм. Главным является изменение клеточной мембраны.

У опухолевых клеток уменьшается площадь поверхности соприкосновения, уменьшается количество нексусов - контактов, обеспечивающих адгезивность клеточных мембран, меняется состав мембранных гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи. В клетке начинают синтезироваться , несвойственные зрелым клеткам эмбриональные белки, повышается количество фосфотирозинов. Все это приводит и к нарушению свойств контактного торможения, повышается лабильность, текучесть мембраны. В норме клетки, вступая в контакт друг с другом прекращают деление ( имеет место саморегуляция процесса деления). В опухолевых клетках отсутствие контактного торможения приводит к безудержной пролиферации.

Биохимический атипизм. Атипизм энергетического обмена проявляется в преобладании гликолиза - более древнего пути метаболизма. В опухолевых клетках наблюдается отрицательный эффект Пастера то есть интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условиях на аэробные не снижается, а сохраняется ( усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии). Опухоль активно поглощает питательные вещества. Наблюдается феномен субстратных ловушек, который заключается в повышении сродства фермента к субстрату ( глюкозе), в опухолевых клетках в 1000 раз повышается активность гексокиназ. Клетки опухоли являются также ловушкой для белка что также приводит к кахексии.

Преобладание гликолиза приводит к повышению концентрации молочной кислоты в клетках опухоли, характерен ацидоз, приводящий к нарушению жизнедеятельности самой клетки ( зона некроза расположена обычно в центре опухоли).

Атипизм регуляции роста и дифференцировки опухолевых клеток. Процессы роста , дифференцировки деления в норме находятся под контролем центральной эндокринной регуляции, которая осуществляется соматотропным гормоном, гормонами щитовидной железы, инсулином. Кроме этих общих факторов , в каждой ткани существуют свои факторы роста и дифференцировки (

фактор роста эпидермиса, тромбоцитарный фактор, интерлейкин). Индукция роста и дифференцировки начинается с взаимодействия фактора роста с рецептором фактора роста на клеточной мембране ( в опухолевой клетке этот этап может быть нарушен). На следующем этапе образуются вторичные посредники - циклический аденозин и гуанозинмонофосфат, причем для нормального роста и дифференцировки характерно преобладание циклического аденозинмонофосфата ( цАМФ). Образование циклического гуанозинмонофосфата сочетается с усилением пролиферации. В опухолевых клетках это типичный признак. На следующем этапе образуются активные протеинкиназы, функция которых фосфорилирование клеточных белков. В норме протеинкиназы фосфорилируют белки по серину, треонину, гистидину. В опухолевой ткани протеинкиназы тирозинзависимые, то есть фосфорилирование белков идет по тирозину. Стимуляция пролиферации связана с образованием белков, фосфорилированных по тирозину.

Регуляция роста и дифференцировки опухолевой клетки связана также с кальций-зависимой протеинкиназой. В норме кальций-зависимая протеинкиназа выполняет функцию модулятора, на уравнивает процессы роста и дифференцировки. Для опухолевой клетки всегда характерна гиперреактивность кальцийзависимой протеинкиназы, при этом она выполняет роль индуктора пролиферации, она стимулирует образование фосфотирозина и усиливает бесконтрольное размножение клеток.

Теории развития опухолевого процесса.

В 1755 году английские ученые опубликовали исследование “О раке кожи мошонки у трубочистов”. Рак в этой работе рассматривался как профессиональное заболевание, которым страдали трубочисты в возрасте 30-35 лет ( до сих пор остается непонятным вопрос о локализации опухоли именно в мошонке). трубочисты очищая дымоходы втирали себе в кожу сажу и через 10-15 лет заболели раком кожи. Объяснение механизмов развития этой формы рака послужило началом новой эры в исследовании опухолевого процесса. Было выяснено 2 основных фактора вызывающих развитие рака - постоянное раздражение, повреждение; действие определенных веществ ( сажи), которые были названы канцерогенами. Сейчас известно множество канцерогенных веществ. Эта модель заболевания была воспроизведена японскими учеными которые в течение года втирали в ухо кролика сажу и получили сначала доброкачественную (папиллому), а затем и злокачественную опухоль.

Канцерогенные вещества, которые находятся во внешней среде называются экзогенными канцерогенами: бензпирены, фенантрены, полициклические углеводороды, аминокислоты, анилиновые красители, ароматические соединения, асбест, боевые отравляющие вещества и многие др. Существует группа эндогенных канцерогенов - это вещества которые в организме выполняют определенную полезную функцию, но при определенных условиях способны вызывать рак. Это стероидные гормоны ( особенно эстрагены ), холестерин, витамин Д, продукты превращения триптофана. Рак был даже получен при введении таких веществ как глюкоза, дистиллированная вода при определенных условиях. Опухолевые процессы относятся к группе полиэтиологических заболеваний, то есть нет одного основного фактора, который бы способствовал развитию опухоли. Оно происходит при сочетании множественных условия и факторов, имеет значение наследственная предрасположенность или

естественная резистентность. Выведены линии животных - нуллеров, никогда не болеющих раком.

Действие канцерогенных веществ очень часто сочетается с действием физических факторов - механическим раздражением, температурным факторов ( в Индии рак кожи у носильщиков чанов с горячим углем, у северных народов наблюдается более высокая частота заболеваемости раком пищевода в связи с употреблением очень горячей пищи: горячей рыбы. У курильщиков способствуют развитию рака легких следующие факторы - высокая температура, которая создается при курении, хронические бронхиты - вызывающие активную пролиферацию, и в табаке содержатся метилхолантрены - сильные канцерогены. У моряков профессиональным заболеванием является рак кожи лица ( воздействие ветра, воды, ультрафиолетового излучения солнца), у рентгенологов повышена частота лейкозов.

Третья этиологическая группа - вирусы. Одним из основных подтверждений вирусной теории возникновения рака является прививка не клеточного фильтрата больного опухолью животного здоровому. Неклеточный фильтрат содержал вирус и здоровое животное заболело. От больных кур пересаживали здоровым курам лейкоз, удалось вызвать лейкоз почти у 100% кур. Описано свыше 20% различных вирусов, которые способны вызывать почти у всех экспериментальных животных различные формы опухолевого процесса. Была открыта передача вирусов, вызывающих рак, через молоко. Потомство низкоракowych мышей подсаживали к высокораковой самке. (мыши принадлежали к низкоракowym и высокоракowym линиям. Низоракowe линии не давали спонтанного заболевания раком, высокоракowe почти в 100% случаев заболевали раком.). так был открыт фактор молока вирусной природы, был открыт вирус вызывающий заболевание и у человека - вирус Эпштейна-Барра ( вызывает лимфому).

Итак сформулированы 3 основные теории канцерогенеза, соответствующие трем основным этиологическим группам:

1. канцерогенные вещества
2. физические факторы
3. биологические факторы - вирусы.

Основные теории объясняющие патогенез рака это:

- мутационная теория канцерогенеза, которая объясняет развитие опухолевого процесса как следствие мутации. Канцерогенные вещества, излучения вызывают мутационный процесс - изменяется геном, изменяется структура клеток, идет малигнизация.
- Эпигеномная теория канцерогенеза. Наследственные структуры не изменены, нарушается функция генома. В основе эпигеномного механизма лежит дерепрессия в норме неактивных генов и депрессия активных генов. Основой опухолевого процесса по этой теории является дерепрессия древних генов.
- Вирусная теория. Вирусы длительно могут персистировать в клетках, находясь в латентном состоянии, под действием канцерогенов, физических факторов происходит их активация. Вирус встраивается в клеточный геном, внося дополнительную информацию в клетку, вызывая нарушение генома и нарушение жизнедеятельности клетки.

Все эти теории легли в основу современной концепции онкогенов. Это теория экспрессии онкогенов. Онкогены это гены , которые способствуют развитию опухолевого процесса. Онкогены были открыты в вирусах - вирусные онкогены , и аналогичные им открытые в клетках - клеточные онкогены ( src, myc, sis, ha-ras). Онкогены - это структурные гены кодирующие белки. В норме они неактивны, репрессированы, поэтому их называют протонкогены. При определенных условиях происходит активация или экспрессия онкогенов, синтезируются онкобелки, которые осуществляют процесс превращения нормальной клетки в опухолевую ( малигнизация). Обозначаются онкогены буквой Р, далее идет название гена, скажем ras и цифра - молекулярный вес белка в микродальтонах .

Характеристика опухоли – метаболический атипизм

- Метаболический атипизм проявляется в существенном изменении обмена нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов и витаминов.
- Метаболический атипизм приводит к функциональному атипизму, который в опухолевых клетках проявляется гипо-, дис- или гиперфункцией.

### **В КАКИХ ГЕНАХ ДОЛЖНЫ ПРОИЗОЙТИ МУТАЦИИ, ЧТОБЫ РАЗВИЛСЯ РАК?**

Мутации должны затронуть гены, которые контролируют шесть клеточных процессов.

- восприимчивость к факторам роста,
  - восприимчивость к факторам подавляющих рост,
  - апоптоз,
  - репликация ДНК,
  - ангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование
- 
- **Онкогены** – мутантные гены, которые в немутантном состоянии ускоряют пролиферацию. В нормальном состоянии эти гены называют **протоонкогенами** (гены ФР, рецепторов ФР и сигнальных белков, таких как *ras*).
  - **Антионкогены** - гены, которые подавляют пролиферацию.
  - Генетические события, которые переводят протоонкоген в онкоген или ингибируют антионкогены:
    - точечные мутации, хромосомные амплификации,
    - вставки или делеции, молчание генов,
    - хромосомные транслокации, экзогенные вирусные РНК.

### **Стадии канцерогенеза :**

1. Инициация
2. Трансформация
3. Опухолевая агрессия

Под действием канцерогенов в клетке происходит активация определенной группы онкогенов. На стадии инициации наблюдается чаще всего экспрессия онкогенов мус и мут ( продукты этих онкогенов относятся к ДНК-связывающим митогенам), стимулируется бесконтрольная пролиферация . нарушение дифференцировки не происходит, функция сохраняется. Это длительная скрытая - латентная фаза. Продолжительность фазы инициации составляет приблизительно 5% от продолжительности жизни вида ( у человека в зависимости от вида опухоли - 5,10,12 лет, иногда значительно короче). На стадии инициации происходит снятие лимита Хейфлика. Для нормально развивающейся клетки характерно совершать не более 30-50 митозов, затем деление прекращается и клетка погибает. Вот это ограничение числа митозов и носит название лимит Хейфлика. В опухолевой клетке этого нет, клетка непрерывно, бесконтрольно делится. Клетка в фазе инициации называется иммортальной ( бессмертной) так как она себя непрерывно воспроизводит , фаза инициации называется фазой иммортализации. Клетка в этой фазе может вернуться на пути нормального развития, а может перейти в следующую фазу развития - фазу трансформации.

Трансформация происходит если на иницированную клетку продолжает воздействовать канцерогенный фактор и происходит экспрессия новой группы онкогенов. В культуре клеток с наибольшим постоянством наблюдается экспрессия характерных для этой фазы онкогенов семейства *ras*, продукты этих онкогенов связывают гуанозинтрифосфат. на этой фазе происходит также экспрессия онкогена *sis*. Экспрессия этих онкогенов приводит к окончательной малигнизации клетки - нарушается дифференцировка и пролиферация. Образование единичных опухолевых клеток еще не приводит к опухолевому процессу. Опухолевые клетки обладают свойством чужеродности (антигены) для организма. Считается я, что опухолевые клетки образуются постоянно, но при достаточном иммунном контроле они уничтожаются. Переход в стадию опухолевой прогрессии зависит от состояния иммунологической реактивности.

***Антигенные свойства опухолевой клетки проявляются несколькими механизмами:***

1. антигенное упрощение. Особенно важно качественно изменение гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи.
2. Антигенное усложнение - появление несвойственных компонентов - увеличение фосфотирозинов.
3. Реверсия (возврат к прошлому) - появление эмбриональных белков в составе мембраны опухолевой клетки. Эмбриональные белки - альфа-кетопроtein и др.
4. Дивергенция.

Появляются в тканях антигенные компоненты, несвойственные данной ткани. Дивергенция - это как бы обмен антигенными фрагментами. Таким образом нет абсолютно чужеродного антигена, все антигены представляют собой модификации собственной ткани организма, это слабые мозаичные антигены.

***Существует несколько уровней защиты против опухолевого антигена:***

1. функция естественных киллеров (натуральные киллеры) - они создают основную противоопухолевую защиту. Они узнают опухолевую клетку по негативной информации - отсутствию длинных гликопротеидов и т.п. происходит контакт киллера с опухолевой клеткой и ее уничтожение.
2. Сенсibilизированные Т-киллеры также уничтожают чужеродные клетки. Роль гуморального иммунитета спорная. Считается что комплекс антител на поверхности опухолевых клеток препятствует проявлению киллерного эффекта.

Показано что при иммунодефицитах риск развития опухолей увеличивается в 1000 раз, а иногда в 10000 раз, а также при длительном применении иммунодепрессантов, глюкокортикоидов.

Этап опухолевой прогрессии характеризуется уже клиническими проявлениями - увеличивается масса опухоли, наблюдается инфильтративный рост, метастазирование, и заканчивается раковой кахексией.

Процесс развития сосудов, в опухоли контролируется онкобелком ангиогенином (сейчас пытаются применять для лечения опухоли блокаторы этого белка).

Постоянным признаком опухолевого роста является увеличение количества Т-супрессоров по отношению и Т-хелперам ( непонятно , первичный это механизм или вторичный).

Известно, что опухоли способны к обратному развитию. У ящериц , тритонов в зоне активной регенерации (хвост) часто образуются опухоли, которые способны сами рассасываться. Описаны случаи рассасывания опухолей у человека, но механизм этого явления пока не изучен.

### Две линии противоопухолевой защиты.

- Первая линия защиты направлена на защиту генома клетки. Эту линию защиты составляют caretaker гены, или по-русски гены-смотрители.
  - Гены-смотрители кодируют белки, которые исправляют ошибки, возникающие при репликации ДНК или в результате мутаций.
  - Сами гены-смотрители могут стать объектом мутации. Мутации генов-смотрителей увеличивают уязвимость клеток к ультрафиолету и развитию рака кожи.

Вторая линия защиты активируется, когда не срабатывает первая и образуются опухолевые клетки. Это - иммунная линия защиты.

Противоопухолевая иммунная защита основана на том что, на поверхности раковых клеток содержатся специфические антигены, tumor-specific antigens, или сокращенно **TSA**. TSA распознаются иммунной системой организма.

### **Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм**

\*Патогенное действие опухоли проявляется в следующих клинических симптомах и синдромах

\*боль, кахексия, лейкопения,

\*анемия, тромбоцитопения и уязвимость к инфекциям.

! Кахексия является основной причиной смерти больных.

### **СИНДРОМ КАХЕКСИИ:**

- Изменение белкового, липидного, углеводного обмена
- Астения (значительная слабость)
- Анорексия (потеря аппетита)
- Плохая работоспособность
- Раннее насыщение
- Изменение вкуса
- Потеря веса
- Анемия