

Опухоли

Рак нижней губы





Рак языка





Опухоль

- – типовой патологический процесс, характеризующийся бесконтрольным нерегулируемым размножением клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста.
- Процесс развития опухолей носит название «канцерогенез».



Этиология

Общие свойства канцерогенов:

- мутагенность – способность прямо или косвенно влиять на геном клетки, вызывая мутации;
 - высокая проникающая способность;
 - суммация и кумуляция доз – повышение вероятности канцерогенеза при длительном действии;
 - подавление тканевого дыхания и иммунных реакций;
 - органотропность (в органах и тканях, с различными особенностями их проницаемости и метаболизма, могут создаваться условия, благоприятные для проявления канцерогенности одних факторов и неблагоприятные для других).
-



Экзогенные канцерогены

1. Физические:

- ионизирующее излучение: гамма-излучение (γ -лучи), рентгеновские лучи, ультрафиолетовые лучи, излучение радиоактивных веществ, которые используются в промышленности, медицине;
 - длительные, повторные термические воздействия (рак пищевода у людей, использующих в пищу очень горячие блюда и напитки);
 - длительные, повторные механические травмы тканей («протезный» рак слизистой полости рта в стоматологической практике).
-

Экзогенные канцерогены

2. Биологические:

- вирусы гепатита В и С (рак печени);

- ДНК онковирусы:

- a) папилломавирусы (вызывают карциномы шейки матки – в 90% случаев, опухоли других локализаций плоского эпителия);

- b) вирус Эпштейна – Барр (лимфома Беркитта, рак носоглотки и др.);

- c) герпесвирусы (вирус простого герпеса-2 связан с развитием лимфомы, саркома Капоши и др.);

- РНК вирусы (вирусы Т-клеточного лейкоза человека);

- *Helicobacter pylori* (имеют значение в развитии рака желудка).



Экзогенные канцерогены

3. Химические канцерогены.

По канцерогенной активности выделяют преканцерогены и конечные (прямые генотоксические) канцерогены.

- Некоторые примеры производственных химических канцерогенов:
 - полициклические ароматические углеводороды (3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен) являются продуктами горения углеводородного топлива;
 - ароматические аминосоединения, применяемые при производстве анилинокрасочной продукции;
 - хлорированные углеводороды, применяемые в сельском хозяйстве в качестве пестицидов;
 - афлатоксины, содержащиеся в заплесневелых зерновых (арахис, кукуруза, соя, земляные орехи), в сухом молоке после поедания животными корма, пораженного грибами;
 - Табачный дым содержит бензпирен, антрацен, нитросоединения, никель, хром, мышьяк, радиоактивные вещества (в основном полоний).
 - В трансплантологии применяют цитостатические средства, повышающие риск развития лимфом, лейкозов.
-



Эндогенные канцерогены

- метаболиты гормонов (например, эстрогенов, тропных гормонов гипофиза),
- холестерина,
- желчных кислот.



Условия, способствующие развитию опухолей:

- вредные привычки;
- профессиональные вредности;
- экологическое неблагополучие;
- наследственная предрасположенность.



Патогенез

В процессе своего развития опухоль проходит стадии:

- 1) инициации;
- 2) промоции (активации);
- 3) прогрессии.



1 Стадия инициации:

прямое или опосредованное воздействие канцерогенов на ДНК

Геномный механизм

- под действием канцерогенов происходит мутация протоонкогенов – слабоактивных онкогенов, обеспечивающих рост и дифференцировку в нормальной клетке.

Эпигеномный механизм

- Канцерогены стимулируют клеточное деление и одновременно блокируют системы репарации ДНК, антитонкогены и гены апоптоза, т.е. возникает не мутация протоонкогенов, а мутация и дисбаланс регуляторных систем в пользу активации клеточного деления.



Биологический смысл первой стадии:

- в результате геномных и эпигеномных событий клетка получает генетическую программу с приобретением свойства неограниченной пролиферации с утратой дифференцировки, избегая при этом угрозы апоптоза, и становится «бессмертной».
 - На стадии инициации трансформированные клетки не дают потомства, часть из них погибает и выбраковывается благодаря защитным силам организма.
 - Однако любой внутриклеточный сигнал в инициированной клетке может запустить пролиферацию клетки, независимо от присутствия соответствующих факторов роста в окружающей клетку среде.
 - Стадия инициации клинически никак себя не проявляет и может длиться на протяжении всей жизни человека, поэтому особое значение приобретает здоровый образ жизни, усиливающий механизмы антиканцерогенеза и
-
- ▶ исключение условий, способствующих канцерогенезу.

Стадия промоции –«побуждение»

трансформированных клеток к делению

- Активаторы или промоторы:** повторные воздействия слабых канцерогенов, онковирусов, неканцерогенных агентов: гормоны, желчные кислоты, поваренная соль,
- лекарства (фенобарбитал, тестостерон),
 - ситуации с усилением регенераторных процессов (физиотерапевтические процедуры, лекарства - стимуляторы регенерации, ультрафиолетовое облучение),
 - эндогенные промоторы - стероидные гормоны.
 - Непрямым промотором является массивная гибель клеток опухоли при ее повреждении, поэтому не рекомендуются самостоятельные манипуляции с любыми новообразованиями.
-



Стадия промоции

- происходит активация (экспрессия) измененных онкогенов под действием промотора: синтез онкобелков, появление бесконтрольного размножения, утрата дифференцировки (специализации),
- начинается деление клетки с формированием первичного опухолевого зачатка.
- Клинически проявляется морфологическими состояниями: *гиперплазия; доброкачественная опухоль; дисплазия; рак на месте (carcinoma in situ)*.



Стадия опухолевой прогрессии

- характеризуется усиленным ростом с возможной полной утратой дифференцировки,
 - новыми качественными изменениями опухоли вследствие новых мутаций,
 - появлением способности к метастазированию,
 - ускользания от антибластомных механизмов, в том числе и от химиотерапии.
 - Все больше прогрессирует «озлокачествление» опухоли, клетки все больше отличаются по свойствам от своего нормального источника.
 - Появляются системное воздействие опухоли на организм и, как следствие, клинические синдромы.
-



Классификация опухолей

- ▣ *по степени зрелости: доброкачественные и злокачественные.*



Биологические свойства опухоли:

- 1. наличие атипизма;**
- 2. способность к инвазивному росту;**
- 3. метастазирование;**
- 4. способность к рецидивированию.**



1. Атипизм опухолей

- биологические особенности, отличающие опухолевые клетки от нормальных клеток, из которых они произошли



Вид атипизма	Проявления (механизмы)
Деления (пролиферации)	Способность к неограниченному делению (нормальные клетки делятся (вступают в митоз) 30-50 раз, после чего погибают)
Дифференцировки	Частичное или полное подавление процессов специализации (дифференцировки) клетки
Метаболический (биохимический)	<p>Феномен «субстратных ловушек»;</p> <p>Использование для образования энергии не только углеводов, но и жиров, белков с увеличением их синтеза (преобладание анаболических процессов);</p> <p>Преобладание процессов анаэробного расщепления углеводов (поэтому опухоли более устойчивы к гипоксии);</p> <p>Накопление недоокисленных продуктов белкового, жирового и углеводного обменов;</p> <p>Излучение <i>митогенных лучей</i> с длиной волны 195-325 нм, призывая к стимуляции деления соседних клеток</p>

Вид атипизма	Проявления (механизмы)
Морфологический	<p>Тканевой: нарушение правильного расположения структур;</p> <ul style="list-style-type: none"> – изменение соотношения стромы и паренхимы <p>Клеточный: изменение размеров, формы клеток;</p> <ul style="list-style-type: none"> – увеличение размеров ядер; – изменение чувствительности к красителям; – отсутствие стабильности генома, вследствие чего дочерние клетки опухоли могут значительно отличаться и по генотипу, и по фенотипу, формируя многочисленные клоны с широким спектром разнообразных свойств; – нарушения рецепторов, вследствие чего клетки не подчиняются системным регуляторным сигналам
Антигенный	<p>Антигенное упрощение;</p> <p>Синтез новых белков-антигенов, свойственных другим опухолям;</p> <p>Экспрессия эмбриональных антигенов</p>
Функциональный	<p>Снижение функции (угнетение секреции желудочного сока при раке желудка);</p> <p>Повышение функции (в опухолях эндокринных желез);</p>

2. *Формы роста опухолей*

- По отношению к окружающим тканям:
- доброкачественные опухоли обладают *экспансивным* ростом, отодвигая ткани и образуя вокруг себя подобие капсулы.
- Для злокачественных опухолей характерен *инфильтративный (инвазивный)* рост, когда опухоль прорастает окружающие нормальные ткани, повреждая и полностью разрушая их.

Механизмы: снижение межклеточной адгезии, увеличение электростатического отталкивания клеток вследствие уменьшения содержания катионов, изменение физико-химических свойств цитолеммы и др.

3. Метастазирование

- способность к переносу клеток опухоли на расстояние от основного (материнского) узла и развития дочерних узлов опухоли в другой ткани или органе.

Пути метастазирования:

- лимфогенный (наиболее частый путь);
 - гематогенный;
 - тканевой, или имплантационный;
 - периневральный;
 - смешанный путь – метастазирование по нескольким путям одновременно или последовательно.
-



4. Рецидивирование новообразования

- повторное развитие опухоли того же гистологического строения на прежнем месте после ее удаления.
 - Такое явление наиболее характерно для злокачественных опухолей.
 - Причиной этого являются опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении, либо в связи с предшествующим внедрением отдельных клеток бластомы в
-
- ▶ окружающую нормальную ткань.

Характерные особенности опухолей

Признак	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Скорость роста	Сравнительно медленный	Быстрый
Форма роста	Экспансивный	Инфильтративный
Метастазирование	–	+
Рецидивирование	Как правило, не рецидивируют	+
Дифференцировка клеток	+	–
Вид морфологического атипизма	Тканевой	Тканевой и клеточный
Иммунодепрессия	–	+
Появление клинических признаков	На поздних стадиях	Рано
Кахексия	Бывает редко	Выражена
Влияние на организм	Местное	Местное и общее
Исход	Как правило, благоприятный	При отсутствии лечения летальный

Клинические проявления

Местные

1. Изменение функции пораженного органа.
2. Болевой синдром, механизмы:
 - сдавление окружающих тканей и (или) прорастание в них опухоли;
 - раздражение нервных окончаний кислыми метаболитами;
 - действие медиаторов воспаления;
 - растяжение капсул пораженных органов.
3. Дисфункция соседних органов в результате инвазивного роста опухоли, сдавления и (или) смещения.
4. Геморрагический синдром развивается при прорастании кровеносных сосудов опухолью.



Клинические проявления

Общие (системные) проявления

1. Специфические (характерны для определенного вида опухоли): парезы и параличи, расстройства чувствительности при опухолях мозга; эндокринные нарушения, обусловленные опухолями эндокринных желез; анемия и тромбоцитопения при лейкозах; гиперкальциемия, остеопороз и переломы костей при гормонопродуцирующих аденомах паращитовидных желез и др.
2. Неспецифические встречаются при большинстве опухолей вне зависимости от их локализации:



Механизмы неспецифических общих признаков опухолей

Признак	Механизмы возникновения
Кахексия	<ul style="list-style-type: none">– феномен «субстратных ловушек»– избыточное образование фагоцитами ФНОα (кахектин), усиливающего катаболизм липидов– снижение аппетита как следствие опухолевой интоксикации и угнетения центра голода (центральное действие ФНОα)– нарушения питания, пищеварения и всасывания веществ в желудке и/или кишечнике при развитии в них опухолей и/или метастазов
ИДС	<ul style="list-style-type: none">– синтез опухолевыми клетками ПГЕ– увеличение продукции глюкокортикоидов– недостаток пластического материала для образования иммунокомпетентных клеток, синтеза антител
Лихорадка	<ul style="list-style-type: none">– компоненты опухолевых клеток – первичные пирогены,– асептическое воспаление вокруг опухоли
Интоксикация	<ul style="list-style-type: none">– распад опухоли– преобладание катаболизма в организме– системное действие цитокинов (ФНОα)
ДВС - синдром	<ol style="list-style-type: none">1. экспрессия тканевого фактора<ul style="list-style-type: none">– макрофагами перифокального воспаления– активированным эндотелием (действие ФНОα)– опухолевыми клетками <ol style="list-style-type: none">1. синтез опухолевых ингибиторов фибринолиза2. усиление агрегационных свойств ФЭК в результате повреждения их мембран продуктами перекисного окисления

Онкорезистентность

– это устойчивость организма к возникновению и развитию опухолей.

Механизмы антибластомной резистентности могут быть условно разделены по этапу и факторам канцерогенеза на три основных вида:

- *антиканцерогенные* – на этапе взаимодействия канцерогенного фактора с клеткой или ее компонентами;
 - *антитрансформационные* – на этапе трансформации нормальной клетки в опухолевую (стадия инициации);
 - *антицеллюлярные* – на этапе превращения отдельных образовавшихся опухолевых клеток в клеточную колонию – опухоль (стадия опухолевой прогрессии).
-



Неиммунные механизмы

1. Фагоцитоз генетически-измененных клеток.

Действие ФНО α , выделяемого макрофагами:

- стимуляция воспаления вокруг опухоли;
- индукция апоптоза опухолевых клеток;
- стимуляция экспрессии TF эндотелием, что ведет к тромбообразованию в сосудах опухолевого узла;
- индукция ответа «острой фазы» воспаления.

2. Выделение НК-лимфоцитами перфоринов и гранзимов, уничтожающих опухолевые клетки.

3. Лаброцитоз – инфильтрация опухолевого узла тучными клетками. Они выделяют гепарин, который препятствует образованию фибриновой пленки, защищающей опухолевые клетки от факторов онкорезистентности и стимулирующей неоангиогенез.

1. Аллогенное торможение (прекращение деления клеток одной ткани при контакте с клетками другой).

- Кейлонное торможение (продукция здоровыми клетками кейлонов, ингибирующих пролиферацию опухоли).
-



Иммунные механизмы

- Клеточный иммунный ответ, реализуемый CD8 лимфоцитами (ЦТЛ, Т-киллерами).
- Гуморальный иммунный ответ (выработка противоопухолевых антител).



Механизмы «ускользания» опухоли от факторов резистентности организма

- Опухоль вызывает развитие иммунодефицита в организме хозяина, выделяя токсичные продукты (цитокины) в процессе своей жизнедеятельности.
- Опухолевые клетки имеют слабые антигенные свойства вследствие сходства с эмбриональными и здоровыми клетками, из которых они произошли, поэтому хуже распознаются иммунной системой организма хозяина.
- Опухолевые клетки «маскируются» фибриновыми нитями, слоем сиалогликопротеинов.
- Антигенная нестабильность.
- Иммуноселекция



Принципы терапии опухолей

- ▣ *Этиотропная терапия* злокачественных опухолей невозможна, проводится только патогенетическая и симптоматическая.
- ▣ *Патогенетическая терапия* включает:
 - a) хирургические методы;
 - b) химиотерапию;
 - c) лучевую терапию.
- ▣ В последние годы стала успешно применяться в онкологии прицельно и точно направленная на опухоль цитокиновая терапия, иммунологические методы, протонно-эмиссионная терапия.
- ▣ *Симптоматическая терапии* : паллиативные операции, обезболивающие средства,