

ЛЕКЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ 2020-21 УЧЕБНОГО ГОДА

**Учение об опухолях.
Новая версия.**

Автор Трошина Н.В.

Принципы современной онкогенно-антионкогенной теории канцерогенеза:

1. В основе современной модели канцерогенеза лежит концепция онкогенов (протоонкогенов) и антионкогенов (генов-супрессоров).

Ведущую роль в формировании опухоли играют два класса нормальных регуляторных генов: протоонкогены - активаторы пролиферации и дифференцировки клеток и супрессорные гены (антионкогены) - ингибиторы этих процессов.

Также выделяют третий класс онкоассоциированных генов, к которым относят мутаторные гены.

2. Пусковым и обязательным событием в канцерогенезе являются нелегальные повреждения протоонкогенов и генов-супрессоров в виде их структурных изменений.

Последствиями таких генетических повреждений (мутаций) является активация онкогенов и инактивация генов-супрессоров и мутаторных генов.

В результате мутаций возникают нарушения баланса между ними, происходит утрата контроля за нормальным клеточным ростом, дифференцировкой и пролиферацией, которые, в конечном счете, приводят к злокачественной трансформации клетки и развитию новообразования.

3. Малигнизированный клон не возникает путем однократного мутационного события.

Активации одного онкогена или, наоборот, потери функции одного антионкогена, недостаточно для превращения нормальной клетки в опухолевую.

На основании математического моделирования предполагается, что для превращения нормальной клетки в опухолевую требуется независимых случайных мутаций как минимум в 4-5 генах (протоонкогенах, генах-супрессорах).

Условие состоит в том, чтобы оба события совпали в одной и той же клетке.

Только при этом нормальная клетка становится раковой.

На деле, при возникновении конкретного опухолевого клона для реализации конечного результата необходимо гораздо большее количество мутационных шагов.

Каждая опухоль, таким образом, имеет свой генетический портрет, который и определяет ее свойства.

• Нормальный рост клеток регулируется таким образом, что количество пролиферирующих клеток в органе увеличивается или уменьшается, чтобы сбалансировать скорость потери клеток; тем самым поддерживается постоянный размер органов.

• Раковые клетки не подчиняются такой регуляции, в результате чего большая часть их потомства продолжает пролиферировать, что может привести к возникновению крупных образований, называемых опухолями.

Репликация
хромосомной ДНК

Старая клетка

G2

4,5 ч.

6 ч.

1,5 ч.

M

8 ч.

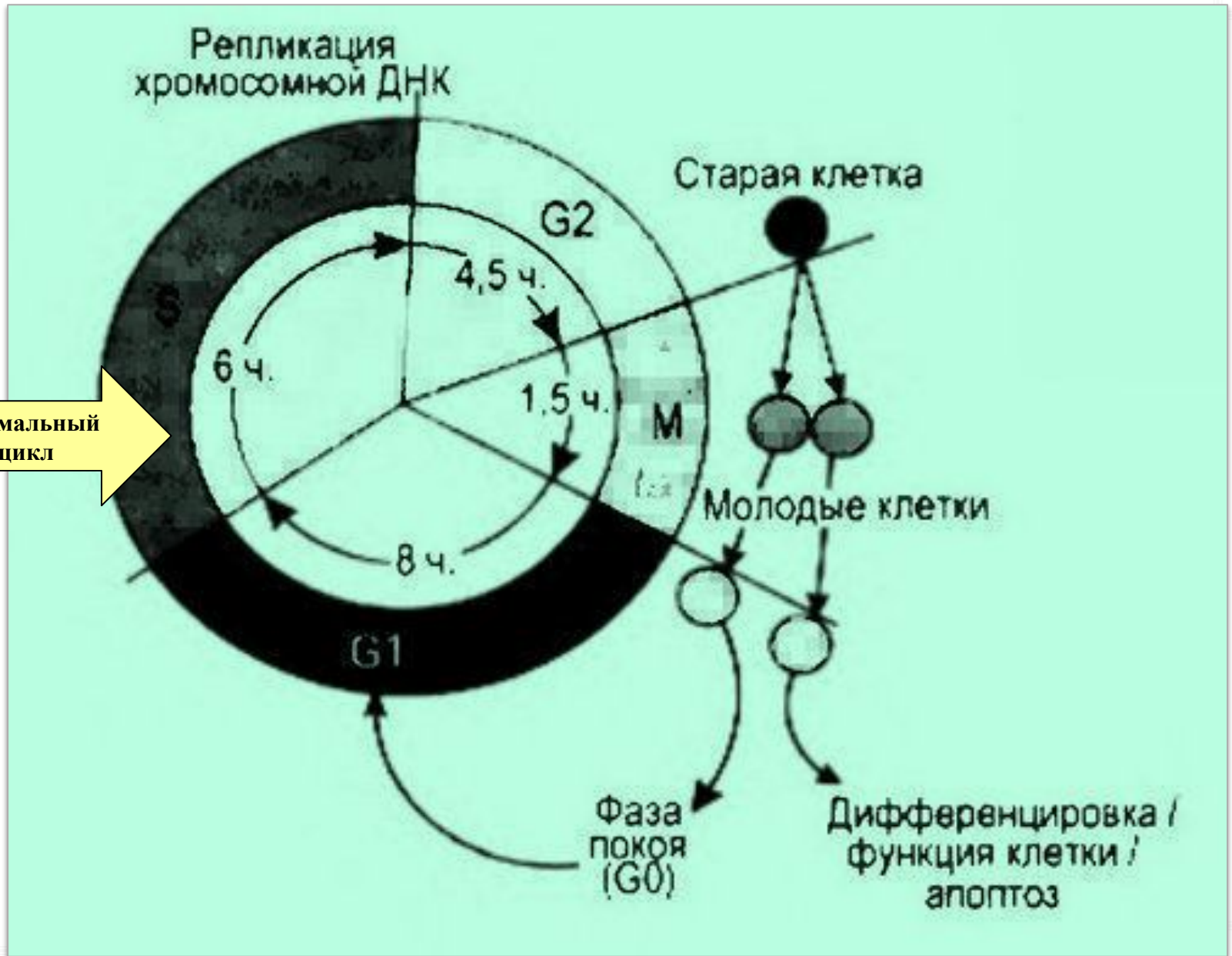
G1

Молодые клетки

Фаза
покоя
(G0)

Дифференцировка /
функция клетки /
апоптоз

Нормальный
цикл



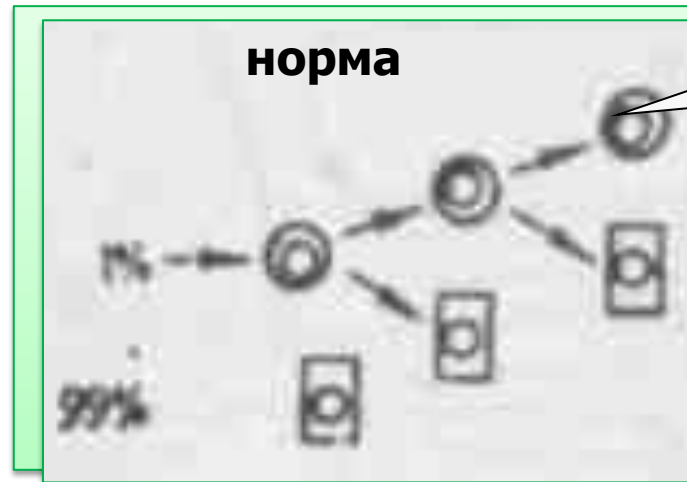
Клеточный состав опухоли

Изучение опухолей показало, что их клональный характер не означает одинаковости всех их клеток, особенно — в отношении клеточного цикла.

Клеточный состав опухоли обычно представлен **необратимо** постмитотическими клетками (составляют от 30 до 70% всех клеток опухоли), т.е. не способными делиться, вплоть до момента гибели; **покоящимися** **клетками** (законсервированы в фазе G₀), **способными снова войти в митотический цикл** (стволовые опухолевые клетки) и клетками с различной продолжительностью фазы G₁, составляющие пролиферирующий пул опухолевых клеток и относящиеся к фракции роста

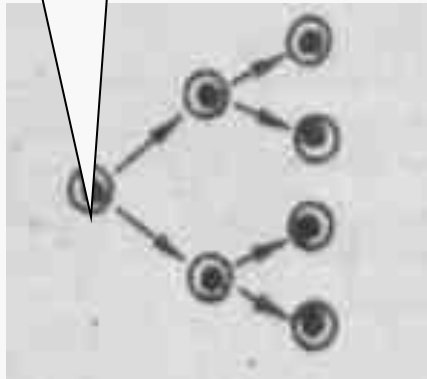
Источник: <https://medbe.ru/materials/obshchee-v-onkologii/osnovnye-svoystva-opukholevogo-rosta/>

Кинетика роста нормальных и неопластических клеток.



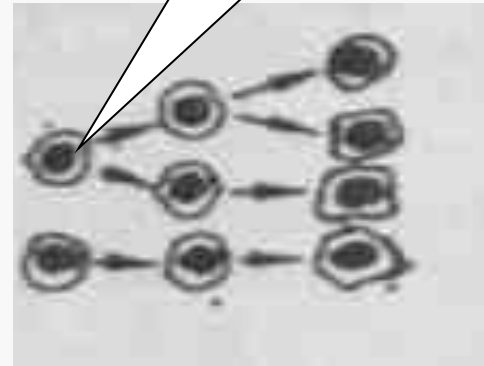
Делятся 1%
клеток

Делятся 100%
клеток



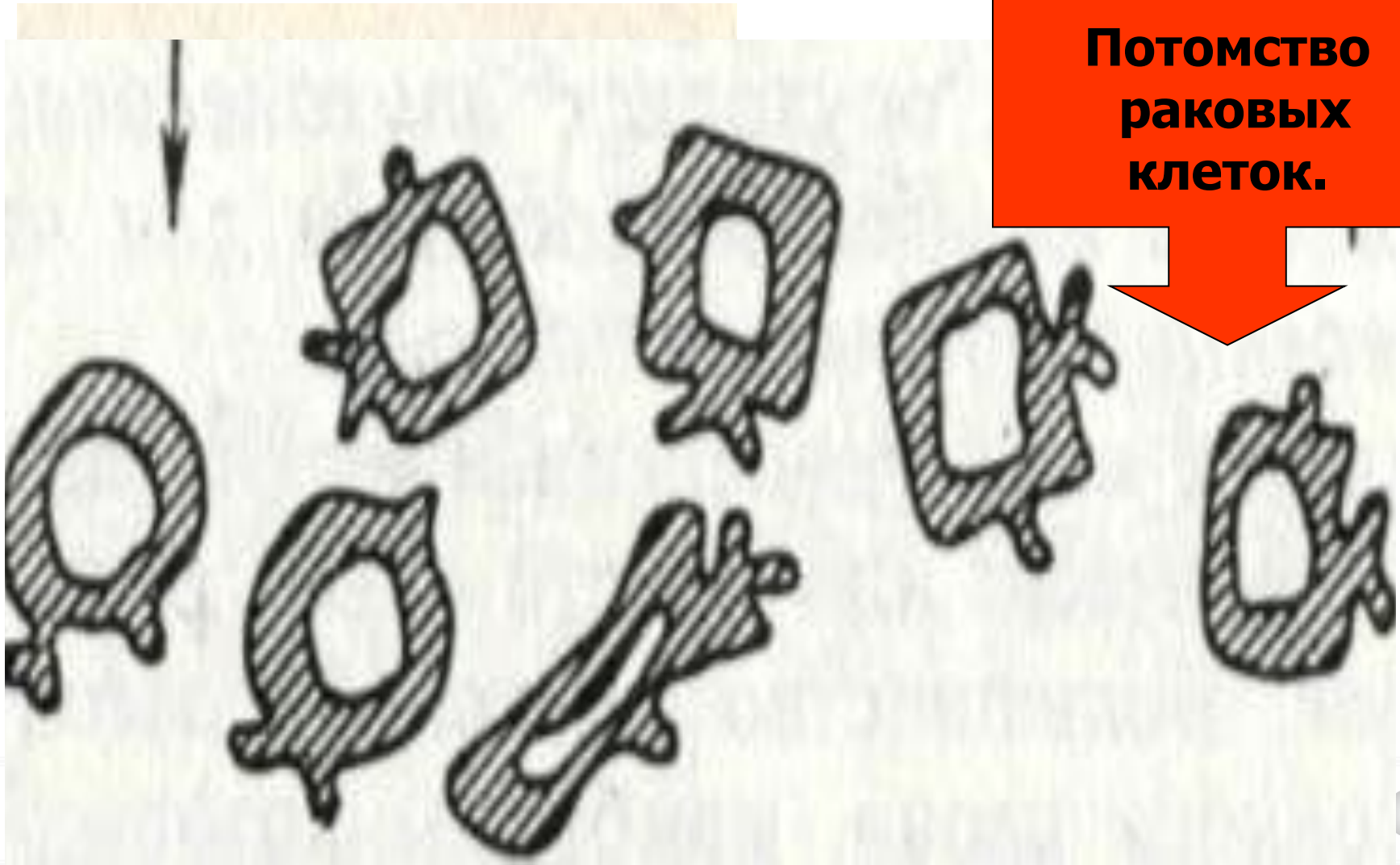
раковые

Делятся 25%
клеток



Раковые

**Гипотеза клональной селекции,
описывающая индукцию канцерогеном
опухолеспецифических антигенов.**



4. Происхождение мутантных генов, участвующих в канцерогенезе может быть различным.

Повреждения онкогенов и генов-супрессоров в соматических клетках организма могут быть следствием воздействия на человека различных экзогенных и эндогенных факторов.

В этом случае они не наследуются, но определяют **трансформацию именно той клетки, которая их приобретает.**

Большинство известных раков относится к данному типу.

Повреждения, затрагивающие потенциальные онкогены (антионкогены), могут быть в половых клетках.

В этом случае они наследуются через половинный набор хромосом одного из родителей, создавая предпосылки для реализации наследуемых семейных форм рака (наследственной предрасположенности к раку).

Две основные теории канцерогенеза:

**трансформация
обусловлена
мутациями,
изменяющими
генетический материал,**

- избирательной активацией латентных генов, экспрессия которых приводит к бесконтрольной пролиферации, характерной для раковых клеток.**

5. Раковая клетка передает свою аномальность по наследству своим дочерним клеткам через механизмы генетического классического наследования.

Поэтому, с позиций молекулярной генетики, рак является генетическим заболеванием (заболеванием генома клетки!), вызванным изменениями в протоонкогенах (или генах-супрессорах).

Поскольку опухоль – генетическая болезнь-она незаразна.

- В любом случае развитие рака до момента появления клинических симптомов
- Канцерогены быстродействуют на клетки, действие необходимо, но не достаточное для развития неоплазии, в то время как промоторы стимулируют деление клеток, в результате чего происходит накопление мутаций. Для действия промотора обратимо и само по себе не является канцерогенным. Чтобы вызвать трансформацию, он должен действовать после обработки клеток канцерогеном.

6. Пролиферация является необходимым компонентом процесса канцерогенеза.

Она может быть результатом генетических изменений в клетке, или связана с другими физиологическими или патологическими процессами и предшествовать изменению в геноме.

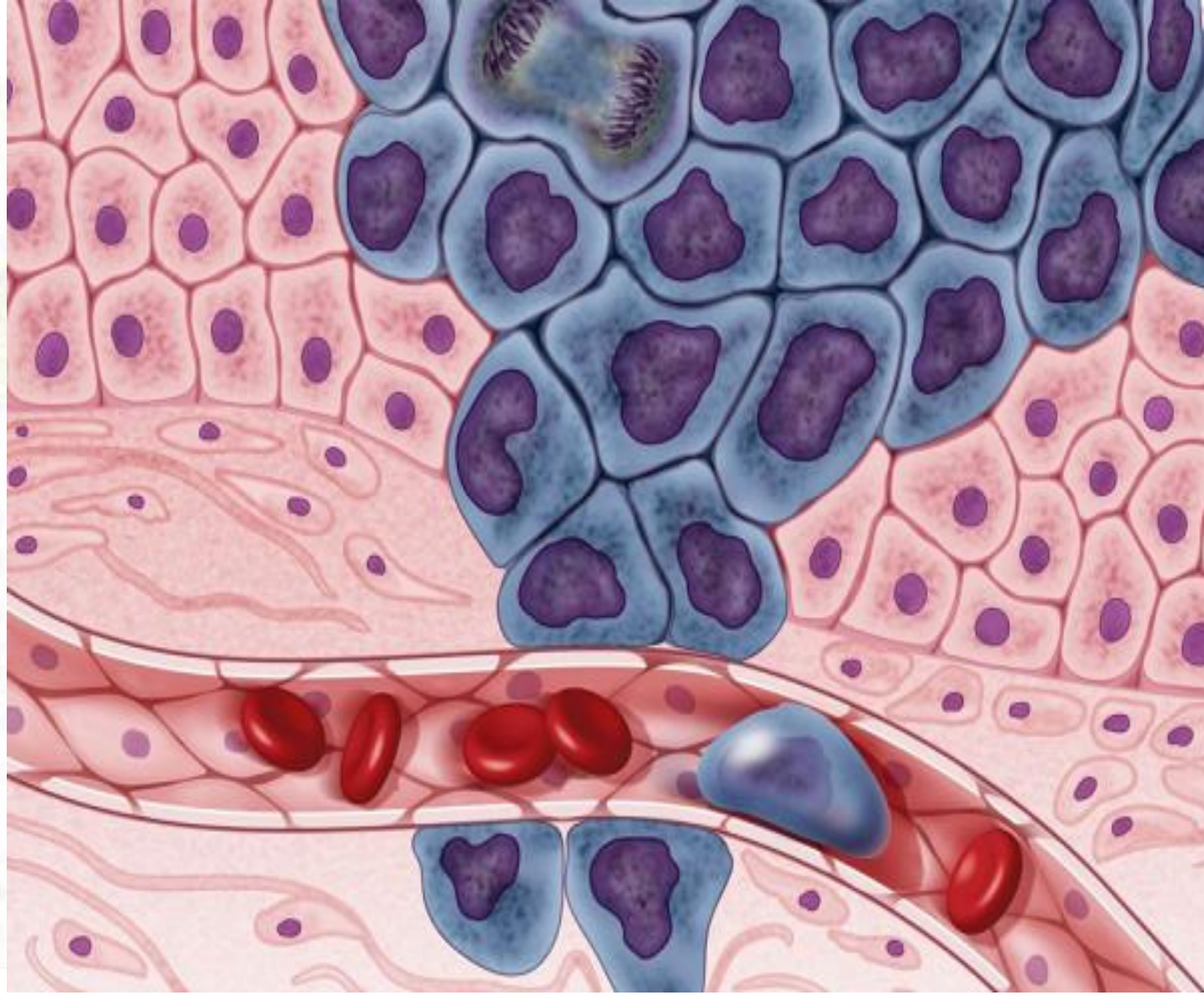
Репликация ДНК в пролиферирующих клетках делает их более чувствительными к мутациям.

В активно делящихся клетках увеличивается также вероятность спонтанных мутаций, поэтому пролиферация может быть охарактеризована как ранняя стадия канцерогенеза.

Неделящаяся, дифференцированная клетка не озлокачивается.

Завершение воспаления

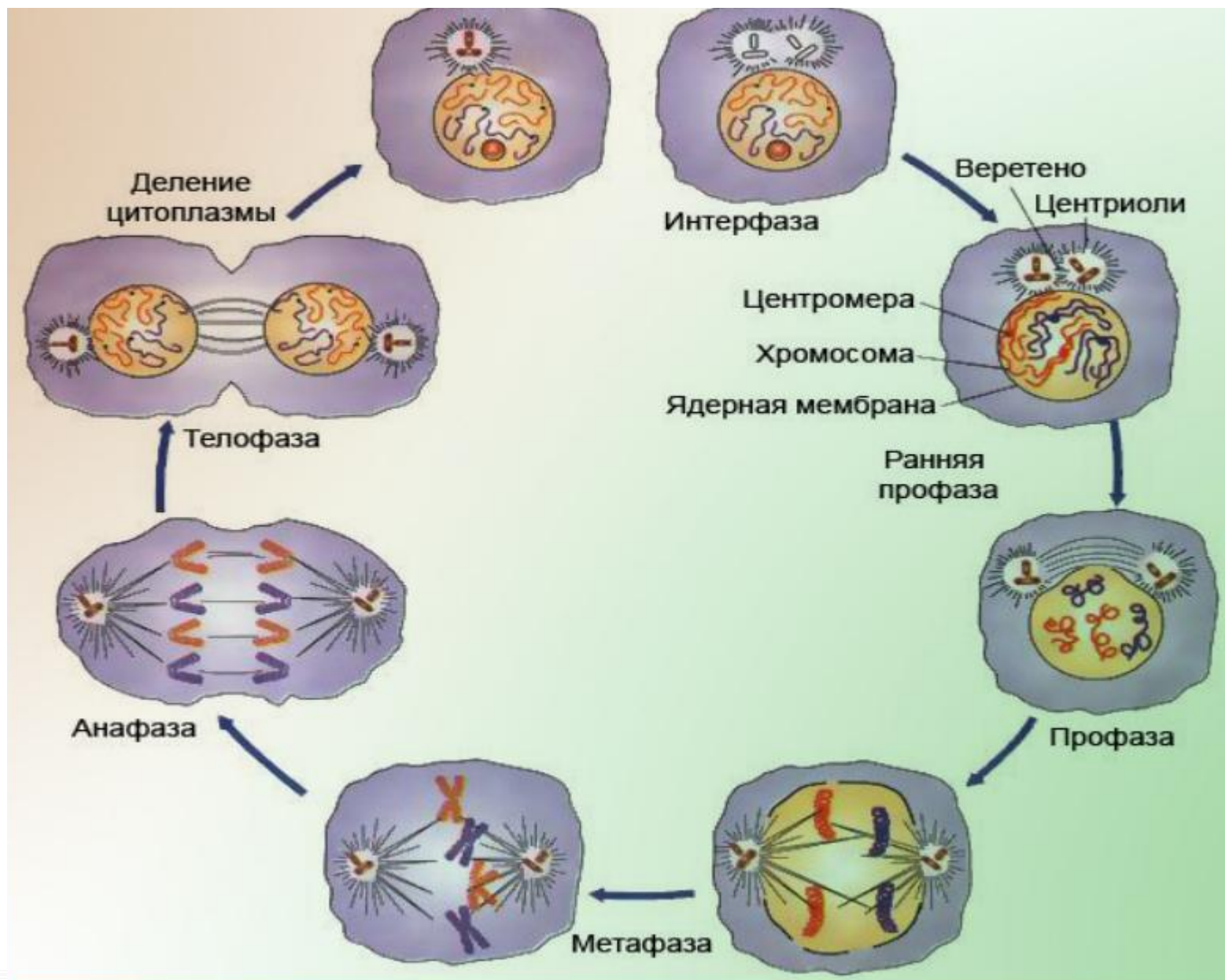
Начало воспаления

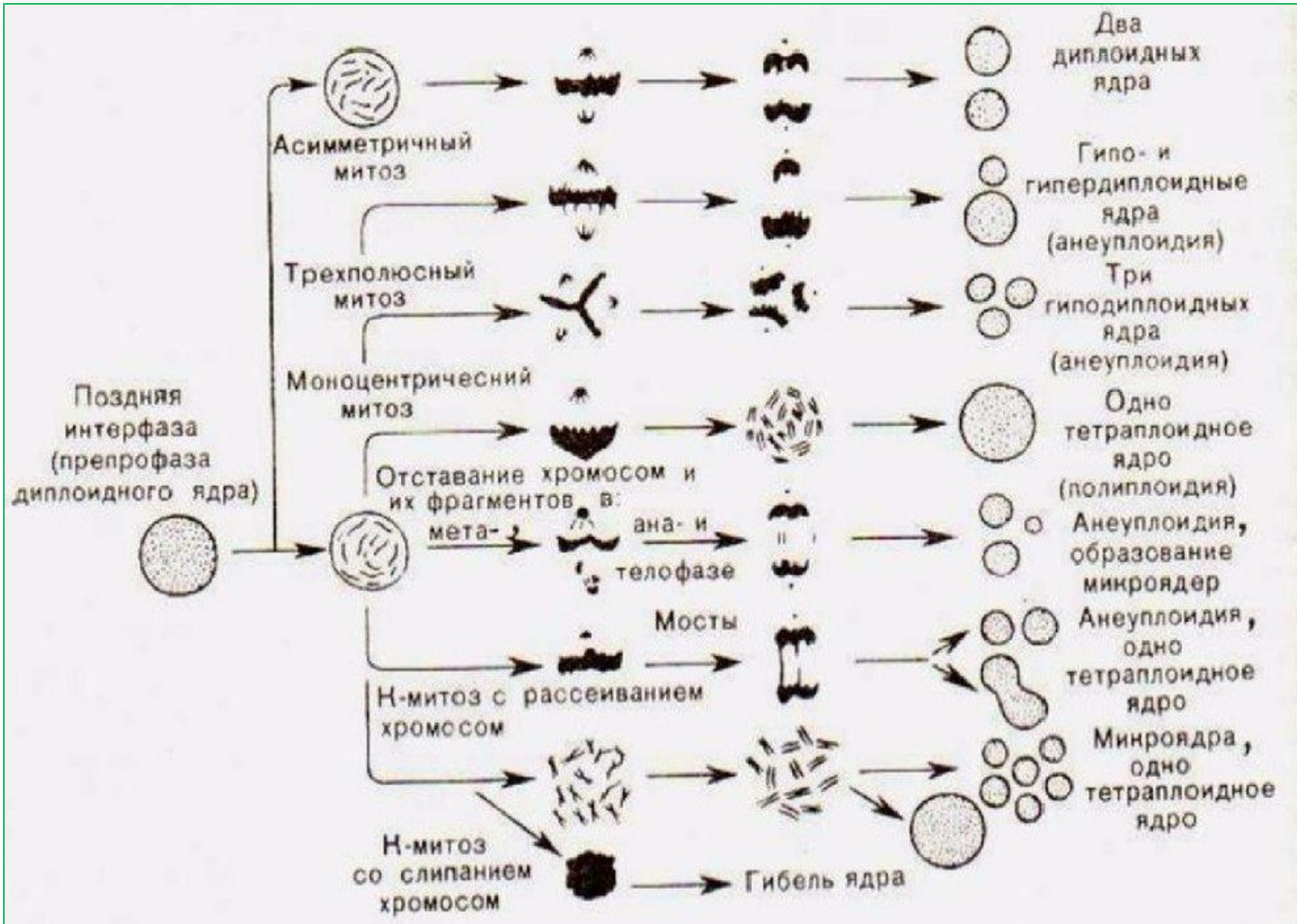


ошие

7. Генетическая концепция канцерогенеза подразумевает, что популяция опухолевых клеток - это результат размножения, начавшийся от одной клетки – родоначальницы клона, претерпевшей опухолевую трансформацию.

В этом состоит смысл представления о моноклональном развитии злокачественных опухолей.





8. В настоящее время канцерогенез понимается как стадийный, ступенчатый процесс, в основе которого лежит концепция инициации, промоции и прогрессии.

Согласно этой концепции, в результате инициации клетка претерпевает необратимые изменения генотипа, которых, однако, недостаточно для ее превращения в опухолевую.

На стадии промоции в клетке происходят процессы, приводящие к формированию опухолевого фенотипа, т.е. превращению инициированной клетки в злокачественную.

В основе прогрессии опухоли лежит процесс наращивания злокачественных свойств опухолевых клеток путем отбора соответствующих клонов.

Переход от одной стадии канцерогенеза к другой (последующей или предыдущей) происходит в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов, которые могут, как способствовать, так и противодействовать этому процессу.

9. Важную роль в реализации мутаций и канцерогенеза играют также факторы риска и антириска.

Имеется в виду роль возраста, пола, питания, вредных привычек, наследственности, социально-географических и природно-этнических факторов.

Доказано, что факторы образа жизни и окружающей среды являются основной причиной развития 90-95% злокачественных опухолей человека.

**В настоящее время
существуют две основных
теории возникновения
новообразований – это**

- 1/ теория моноклонального
происхождения и**
- 2/ теория “опухолевого
поля”.**

1/ Согласно теории моноклонального происхождения,

первоначальный **канцерогенный агент** (фактор вызывающий опухоль) вызывает мутации одиночной клетки, при делении которой затем возникает опухолевый клон, составляющий новообразование.

* Моноклональное происхождение новообразований было доказано на примере опухолей из В-лимфоцитов (В-клеточные лимфомы и плазмоклеточные миеломы), клетки которых синтезируют иммуноглобулины одного класса.

* Доказано также, что по мере прогрессирования опухоли из начального клона опухолевых клеток могут развиваться **субклоны** в результате дополнительных продолжающихся генетических изменений («многократные толчки»).

Возникающий функционально активированный ген называется «активированный онкоген» (или мутантный онкоген, если он изменяется структурно),

или просто **как клеточный онкоген (с - onc).**

* Увеличение продукции стимулирующих факторов роста или их рецепторов, или уменьшение ингибирующих (супрессорных) факторов роста, или продукция функционально ненормальных факторов может привести к неуправляемому росту клеток.

Таким образом, на молекулярном уровне неоплазия представляет собой **нарушение функции регулирующих рост генов** (протоонкогенов и супрессорных генов опухолей).

2/ Теория “опухолевого поля”:

канцерогенный агент, воздействуя на большое количество сходных клеток, может вызывать образование поля **потенциально неопластических клеток.**

- * Новообразование может затем развиваться в результате размножения одной или большого количества клеток внутри этого поля.
- * Во многих случаях в результате возникает несколько обособленных новообразований, каждое из которых происходит от **отдельного клонального предшественника.**
- * Образование опухолевого поля может быть расценено как первый из двух или более последовательных этапов, которые ведут к развитию опухоли («многократные толчки»);).
- * Эта теория объясняет происхождение некоторых новообразований **в коже, эпителии мочевыводящих путей, печени, молочной железе и кишечнике.**

Признание факта существования опухолевого поля имеет практическое значение, так как наличие одного новообразования в любом из этих органов должно насторожить клинициста в отношении возможности наличия второго подобного новообразования.

- * В молочных железах, например, развитие рака в одной из них является фактором риска возникновения рака в противоположной (по статистике риск повышается приблизительно в 10 раз по сравнению с общей заболеваемостью раком молочной железы).

Для объяснения механизмов возникновения как опухолевого моноклона, так и “опухолевого поля” в настоящее время предложен ряд других концепций.

а/ Теория генетических мутаций.

* Нарушения в геноме, обусловленные наследственностью, спонтанными мутациями или действием внешних агентов, могут вызывать неоплазию, если повреждаются регулирующие рост гены.

* Опухолевая трансформация происходит в результате активации (или дерепрессии) специфических последовательностей ДНК, известных как рост- регулирующие гены, или **протоонкогены**. Эти гены кодируют ряд факторов роста и рецепторов для факторов роста.

Активация – это функциональные изменения, при которых нарушается нормальный механизм регулирования роста в онкогенезе.

Активация может происходить несколькими способами:

- ▶ мутация протоонкогенов;
- ▶ транслокация в более активную часть генома, где регулирующие влияния активируют протоонкогены;
- ▶ вставка онкогенного вируса в активную часть генома;
- ▶ амплификация (продуцирования многократных копий протоонкогенов);
 - ▶ вставка вирусных онкогенов;
- ▶ дерепрессия (потеря супрессорного контроля).

б/ Теория вирусных онкогенов

- ▶ Некоторые РНК- вирусы содержат последовательности нуклеиновых кислот, которые являются комплементарными к протоонкогену и могут (при действии обратной транскриптазы) синтезировать вирусную последовательность ДНК, которая является по существу идентичной.
- ▶ Эти последовательности названы вирусными онкогенами (v-onc).
- ▶ Многие, возможно, все онкогенные РНК- ретровирусы содержат такие последовательности и они найдены в соответствующих новообразованиях.
- ▶ В настоящее время предполагается, что онкогенные РНК- вирусы приобретают v-onc последовательности **путем вставки клеточного онкогена из клетки животного или человека с помощью механизма, подобного участвующему в рекомбинации.**
 - ▶ Онкогенные ДНК-вирусы также содержат последовательности, которые функционируют как онкогены и встраиваются непосредственно в геном клетки.

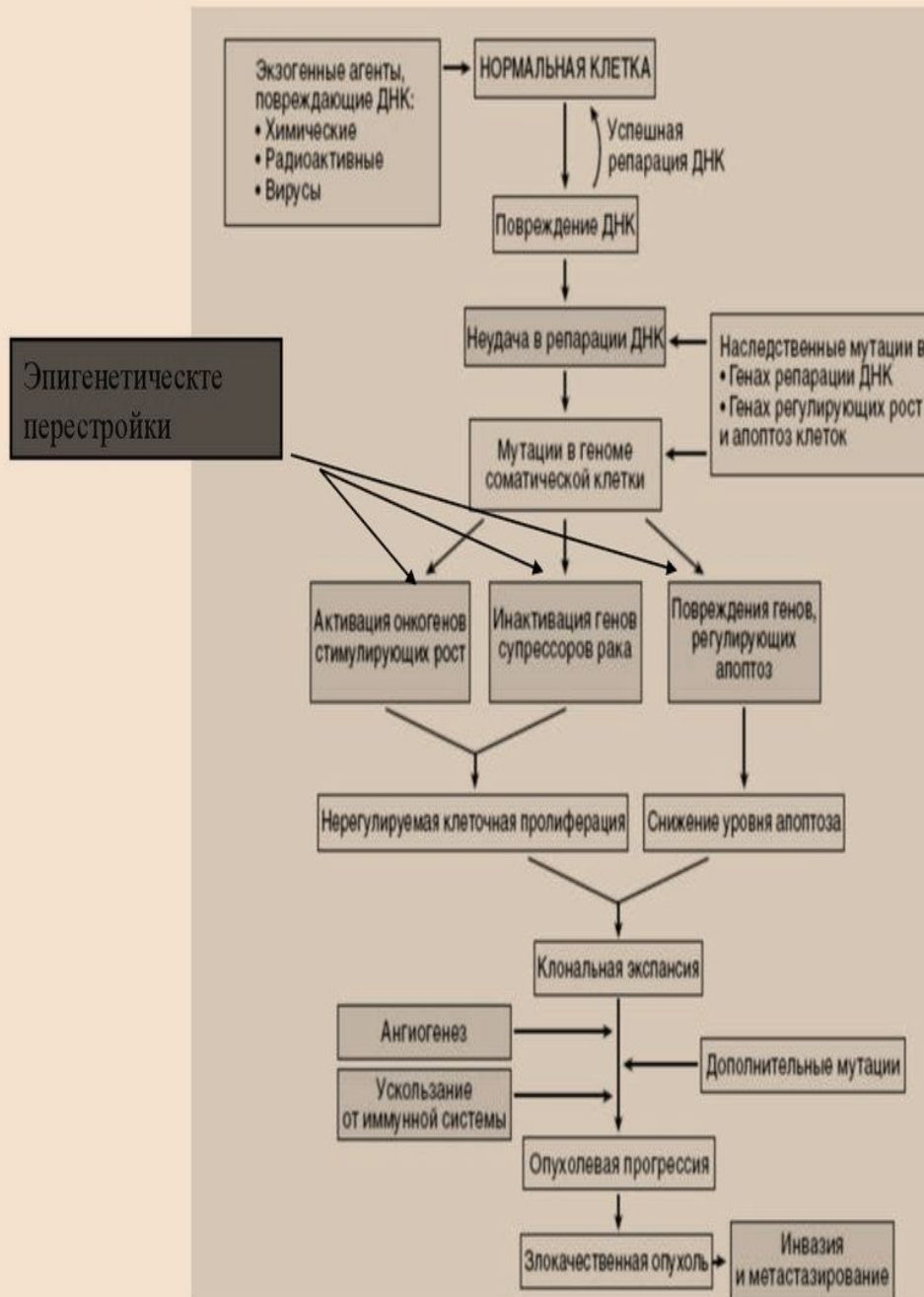
в/ Эпигенетическая теория.

- ▶ Согласно эпигенетической теории, основное клеточное повреждение происходит не в генетическом аппарате клетки, а в **механизме регуляции активности генов**, особенно в белках, синтез которых кодируют рострегулирующие гены.
- ▶ Различные уровни активности генов, которые ответственны за дифференцировку тканей, как предполагается, определяются наследуемыми эпигенетическими механизмами.
- ▶ **Основное доказательство роли эпигенетических механизмов в процессах онкогенеза обнаруживается при образовании опухолей под воздействием некоторых химических веществ, которые не оказывают никакого эффекта на генетический аппарат клетки.**
- ▶ Действие некоторых из этих веществ состоит в связывании цитоплазматических белков, а изменения в них, как предполагается, способствуют возникновению некоторых новообразований, т.е. эти вещества выступают в роли **промоторов.**

г/ Теория отказа иммунного надзора.

- ▶ Согласно этой теории неопластические изменения довольно часто происходят в клетках организма.
 - ▶ В результате повреждения ДНК неопластические клетки синтезируют новые молекулы (неоантигены, опухолевые антигены).
 - ▶ Иммунная система организма распознает эти неоантигены как “чужие”, что приводит к активации цитотоксического иммунного ответа, который уничтожает неопластические клетки.
- Клинически обнаруживаемые новообразования возникают только в том случае, если они не распознаются и не разрушаются иммунной системой.**
- ▶ Доказательством этой теории является то, что **большая частота возникновения опухолей наблюдается при иммунодефицитах и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов.**
 - ▶ Объяснением того, что рак в основном является болезнью пожилых, может быть то, что в **старости наблюдается прогрессивное снижение иммунной реактивности** на фоне увеличения частоты неопластических изменений, возникающих из-за дефектов репарации ДНК, которые наблюдаются при старении.

Многоступенчатая модель канцерогенеза



Канцерогенез

Агенты повреждения ДНК:
химикаты, радиация, вирусы

→ Нормальная клетка

↓
Повреждение ДНК

↶ Репарация ДНК

↓
Невозможность репарации ДНК

↖ Врожденные мутации:
гены репарации ДНК,
гены-стимуляторы и
ингибиторы роста,
гены апоптоза

↓
Мутации в геноме соматических клеток

↙ Активация онкогенов

↓ Инактивация генов-супрессоров

↘ Изменение генов апоптоза

↘ Нерегулируемая
пролиферация

↓ апоптоза

↘ Клональная экспансия

↘ Ангиогенез,
Ускользание от иммунитета

↓ Прогрессия опухоли

↓ Злокачественное новообразование

↘ Инвазия и
метастазы

Мутации
онкогена
клетки

СТАДИИ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА

СТАДИИ МОРФОГЕНЕЗА ОПУХОЛИ

Активация
протоонкогена

Инициация

Амплификация
генов и др.
геномные
нарушения

Промоция

Дополнительные
мутации

Прогрессия

Нормальная
клетка

Инициированная клетка

Гиперплазия

Доброкачественная
опухоль

Дисплазия:
умеренная,
тяжелая

Carcinoma in
situ

Рак с
микроинвазией

Высокодифференцированный
рак

Низкодифференцированный
рак

Регрессия

Остановка
роста

Количественный
рост

?

Рак с
метастазами

Схема взаимосвязи морфо- и канцерогенеза опухолей (по В.С.Турусову, 1998)

Морфогенез опухолей можно разделить

- ▶ на стадию предопухолевых изменений,
- ▶ стадию формирования и роста опухоли,

Предопухолевые изменения в подавляющем большинстве случаев предшествуют развитию опухоли, однако допускается и возможность развития злокачественной опухоли *de novo*, «с места в карьер», без предшествующих предопухолевых изменений.

► Выявление предопухолевых изменений чрезвычайно важно, так как оно позволяет выделять группы «повышенного риска» в отношении развития опухолей различной локализации, предупреждать возникновение опухоли и осуществлять раннюю ее диагностику.

- ▶ Среди предопухоловых изменений морфологи выделяют так называемые **фоновые** изменения, проявляющиеся дистрофией, атрофией, и склерозом, гиперплазией, метаплазией и дисплазией.
- ▶ Очаги **гиперплазии, метаплазии и дисплазии** рассматриваются как собственно предопухоловые, наибольшее значение среди них в последнее время придают дисплазии.
- ▶ Предраковые состояния делят на «облигатный и факультативный» предрак,
- ▶ Облигатный предрак, почти всегда завершающийся развитием рака, чаще связан с наследственным предрасположением.

Это врожденный полипоз толстой
кишки,

пигментная ксеродерма,

нейрофиброматоз (болезнь

Реклингхаузена),

нейробластома сетчатки.

► К факультативному предраку
относят гиперпластически -
диспластические процессы, а также
некоторые дисэмбриоплазии.

К предопухолевым состояниям относят широкий спектр заболеваний. ВОЗ 1998 г.

1/ Дизонтогенетические аномалии первичной закладки органов /гамартомы/, врожденные кисты и невусы.

2/ Дисгормональные-зоб, мастопатия, климактерические изменения органов /эндометрий, предстательная железа/.

3/ Воспалительные-хронические специфические и неспецифические процессы, эрозии, изъязвления, свищи.

4/ Паразитарная патология-описторхоз.

5/ Дистрофические-цирроз печени, крауроз слизистых оболочек.

6/ Дискератозы, язвы, рубцы – лучевого, химического и механического происхождения.

7/ Доброкачественные опухоли- папилломы, аденомы, ангиомы, малигнизирующиеся в 1-5 % случаев.

Гиперплазия- это избыточное образование структурных элементов тканей, увеличение органа в объеме за счет увеличения числа клеточных элементов.

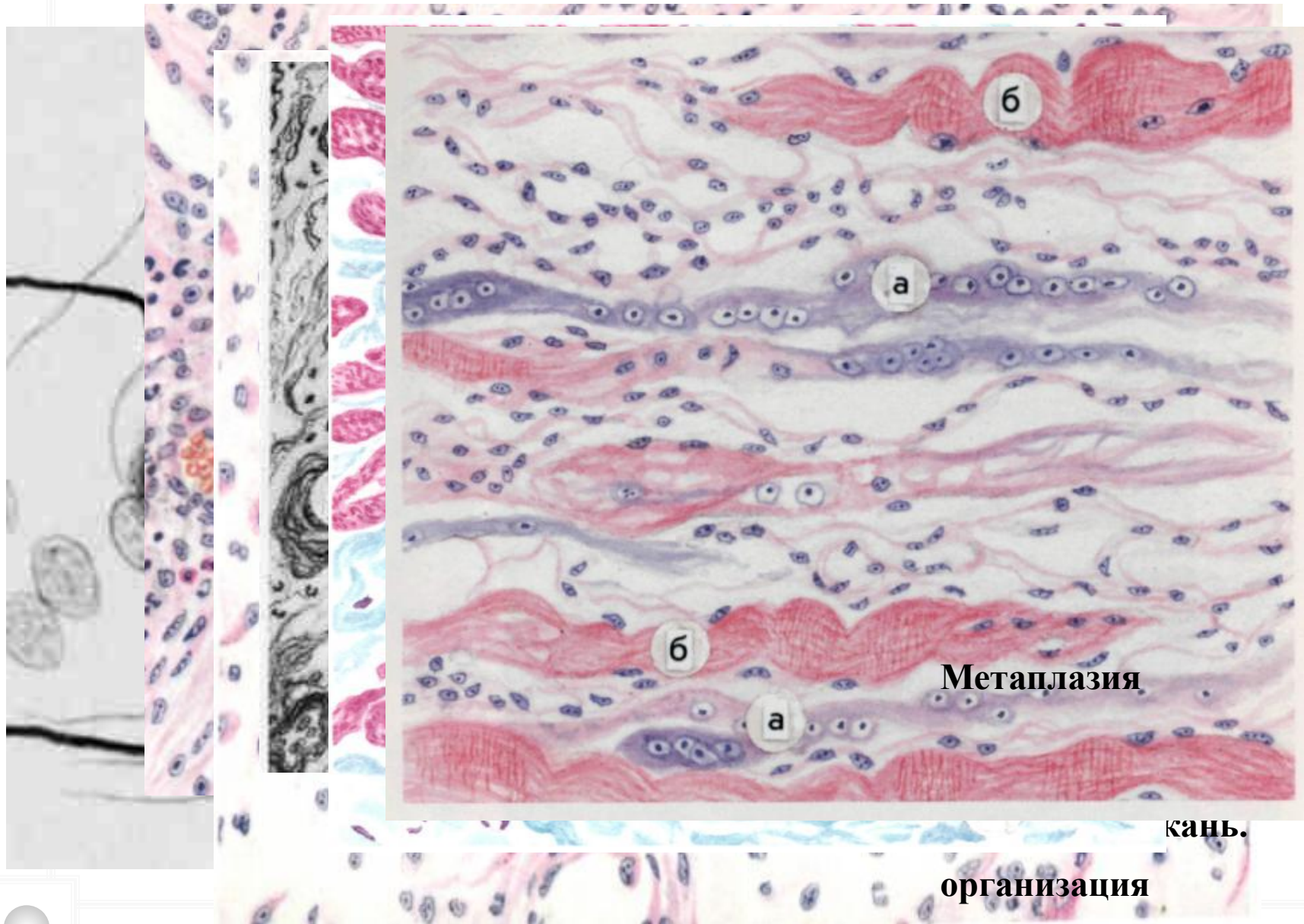
Гипертрофия- увеличение массы ткани и клеток.

Организация- замена утраченной ткани на соединительную.

Регенерация – восстановление ткани взамен утраченной.

а/ полная – идентичная,

б/ неполная – идентичная + любая балластная /амортизационная/, с элементами перестройки.



Метаплазия

кань.

организация

- * **Метаплазия** – замена одного вида ткани на другой в пределах того же зародышевого листка:
 - Эпителиального.
 - Мезенхимального.
- **Дисплазия** – нарушение созревания на клеточном, тканевом, органном уровне.

1. Первичная дисплазия; дисплазия обычно предшествует развитию злокачественной опухоли во всех приведенных случаях.

2. Собственно метаплазия не является предопухолевым состоянием, но она может переходить в дисплазию, являющуюся предопухолевым состоянием.

Очень важно распознать предопухолевые повреждения, т.к. при удалении измененной ткани предупреждается развитие опухолей.

Несмотря на то, что **гиперплазия и метаплазия** не опасны в плане развития опухоли, постоянное воздействие патогенного фактора может привести к трансформации их в дисплазию, которая имеет высокий риск преобразования в опухоль.

Признаки дисплазии. Термин «дисплазия» должен использоваться ограниченно при наличии нарушений роста клеток, что проявляется в виде:

Изменения ядер:

- 1) дисплазия характеризуется увеличением и абсолютных размеров ядра, и относительных (относительно цитоплазмы) – увеличение ядерно-цитоплазматического отношения;
- 2) увеличение содержания хроматина (гиперхромия);
- 3) нарушение структуры и расположения хроматина (образование крупных глыбок);
- 4) нарушения строения ядерной мембраны (утолщение и сморщивание).

Изменения цитоплазмы:

цитоплазматические нарушения при дисплазии возникают из-за нарушения нормальной дифференцировки, например, недостаточная **кератинизация** в ороговевающих клетках и недостаток или избыток **слизеобразования** в железистом эпителии.

Увеличение скорости деления клеток:

в ороговевающем эпителии увеличение скорости деления клеток характеризуется присутствием митотических фигур в большом количестве слоев эпителия (в нормальном состоянии митозы обнаруживаются только в базальном слое).

Морфологически при дисплазии митозы нормальные.

Нарушенное созревание:

диспластические эпителиальные клетки сохраняют сходство с базальными стволовыми клетками, несмотря на продвижение их вверх в эпителии; то есть, нормальное дифференцирование (образование кератина) будет нарушено.

Различия между дисплазией и раком.

**Дисплазия и carcinoma in situ
отличаются от истинного рака
двумя важными свойствами:
ИНВАЗИВНОСТЬЮ И
РЕВЕРСИВНОСТЬЮ.**

Отсутствие инвазивности: аномальная ткань при дисплазии и carcinoma in situ не проникает через базальную мембрану. Так как эпителий не содержит ни лимфатических, ни кровеносных сосудов, пролиферирующие клетки не распространяются за пределы эпителия.

Поэтому полное удаление диспластической области приводит к полному выздоровлению.

Рак, напротив, разрушает базальную мембрану и распространяется из первичного очага по лимфатическим и кровеносным сосудам, поэтому удаление первичного очага не приводит к излечению

Реверсивность: диспластическая
ткань, особенно при
незначительно выраженной
степени, может иногда спонтанно
возвращаться к нормальному
состоянию, а рак является
необратимым процессом.
**Однако тяжелая дисплазия
может быть необратима.**

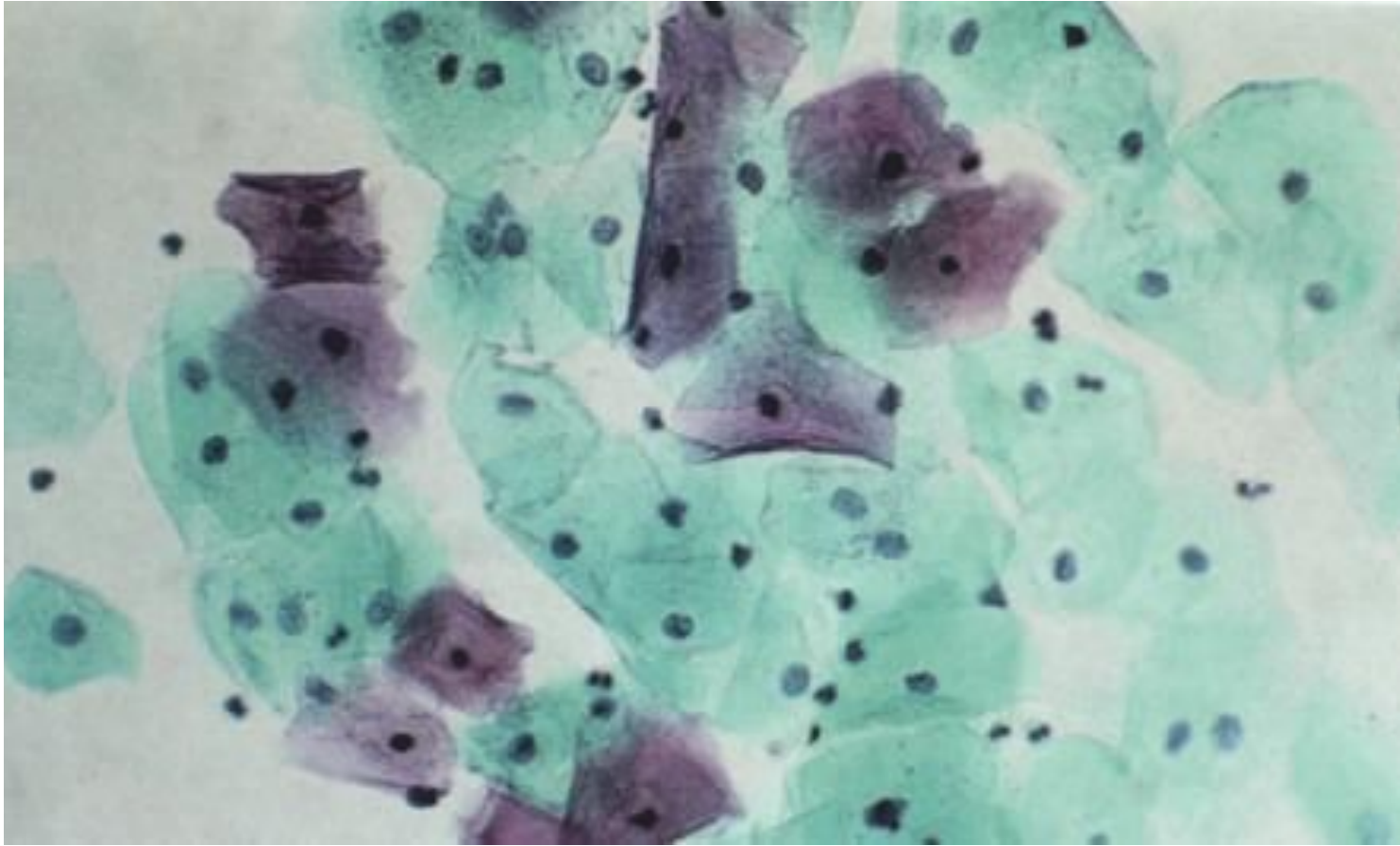
Диагностика дисплазий.

Макроскопическое исследование: эпителиальная дисплазия, включая carcinoma in situ, является обычно асимптоматической и во многих случаях при макроскопическом исследовании слизистой оболочки патологии не выявляется.

*Дисплазия иногда может быть выявлена при помощи специальных методов исследования (например, кольпоскопия для цервикальной дисплазии, флуоресцентная бронхоскопия при бронхиальной дисплазии).

Тест Шиллера для определения цервикальной дисплазии основан на недостатке клеточной дифференцировки **диспластического эпителия** – при окрашивании шейки раствором йода нормальные клетки эпителия окрашиваются в коричневый цвет вследствие содержания в них гликогена; диспластический эпителий остается неокрашенным из-за отсутствия гликогена в нем.

Скриннинг - методика.



Папаниколау. Кератинизация розоватая. Мазок из цервикального канала.

Микроскопическое исследование: мазки делаются путем соскабливания эпителия для цитологической диагностики. Цитологические находки в мазках **должны подтверждаться биопсией.**

- *Микроскопическая оценка ядерных и цитоплазматических изменений в диспластической ткани позволяет поставить диагноз и определить степень выраженности дисплазии.
- *Критерии для цитологического диагноза дисплазии разработаны для шейки матки, мочевого пузыря и легких.
- *В новообразованиях другой локализации, например, в ЖКТ и молочной железе, очень трудно отличить дисплазию от других эпителиальных изменений, связанных с воспалением и регенерацией (восстановление и регенерация включают в себя пролиферацию клеток, при этом может наблюдаться клеточная дезорганизация различной степени; такие изменения часто объединяются под менее точным термином «атипия»).

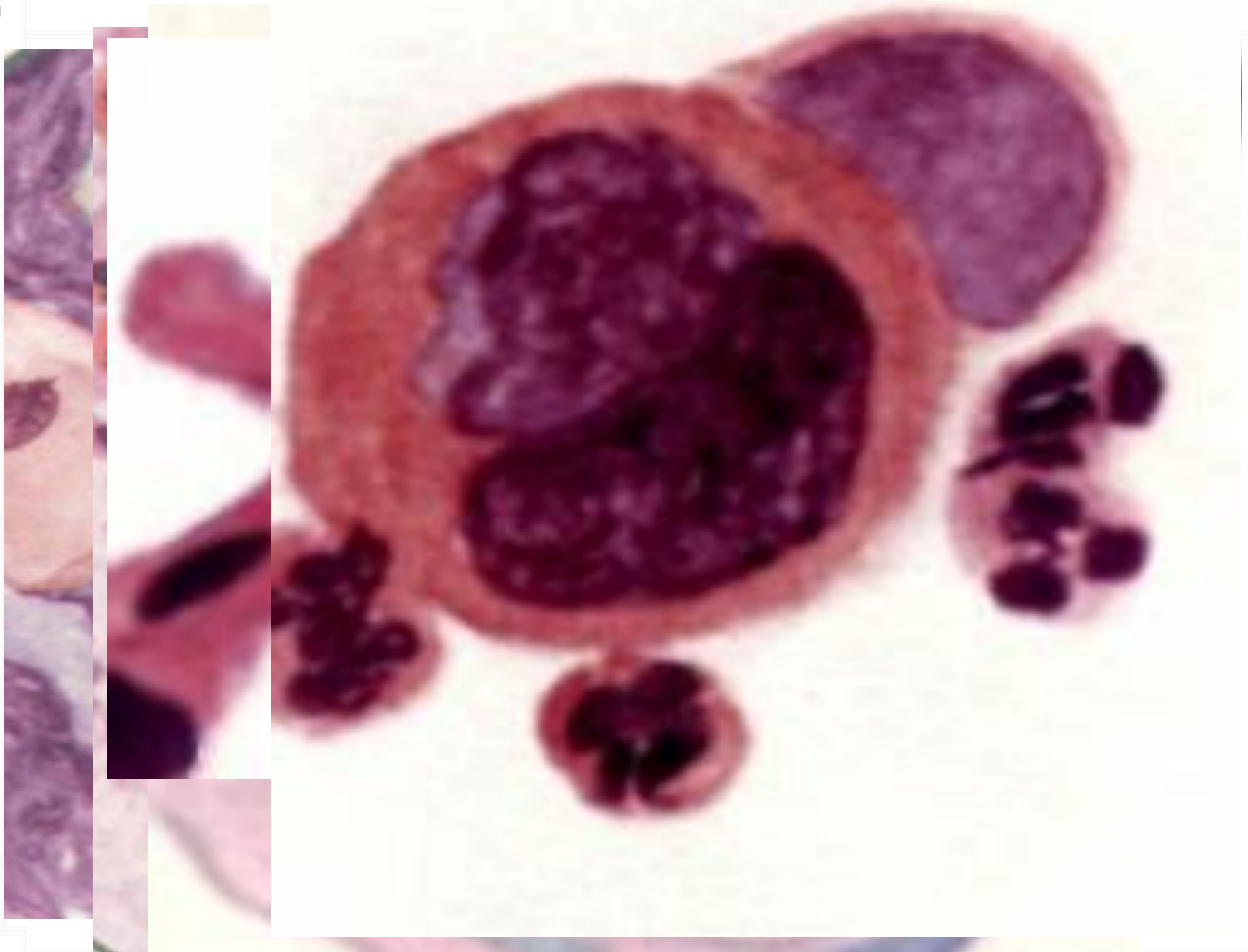
Массовое цитологическое обследование по Папаниколау цервикальных мазков обеспечивает раннее обнаружение и лечение цервикальной дисплазии.

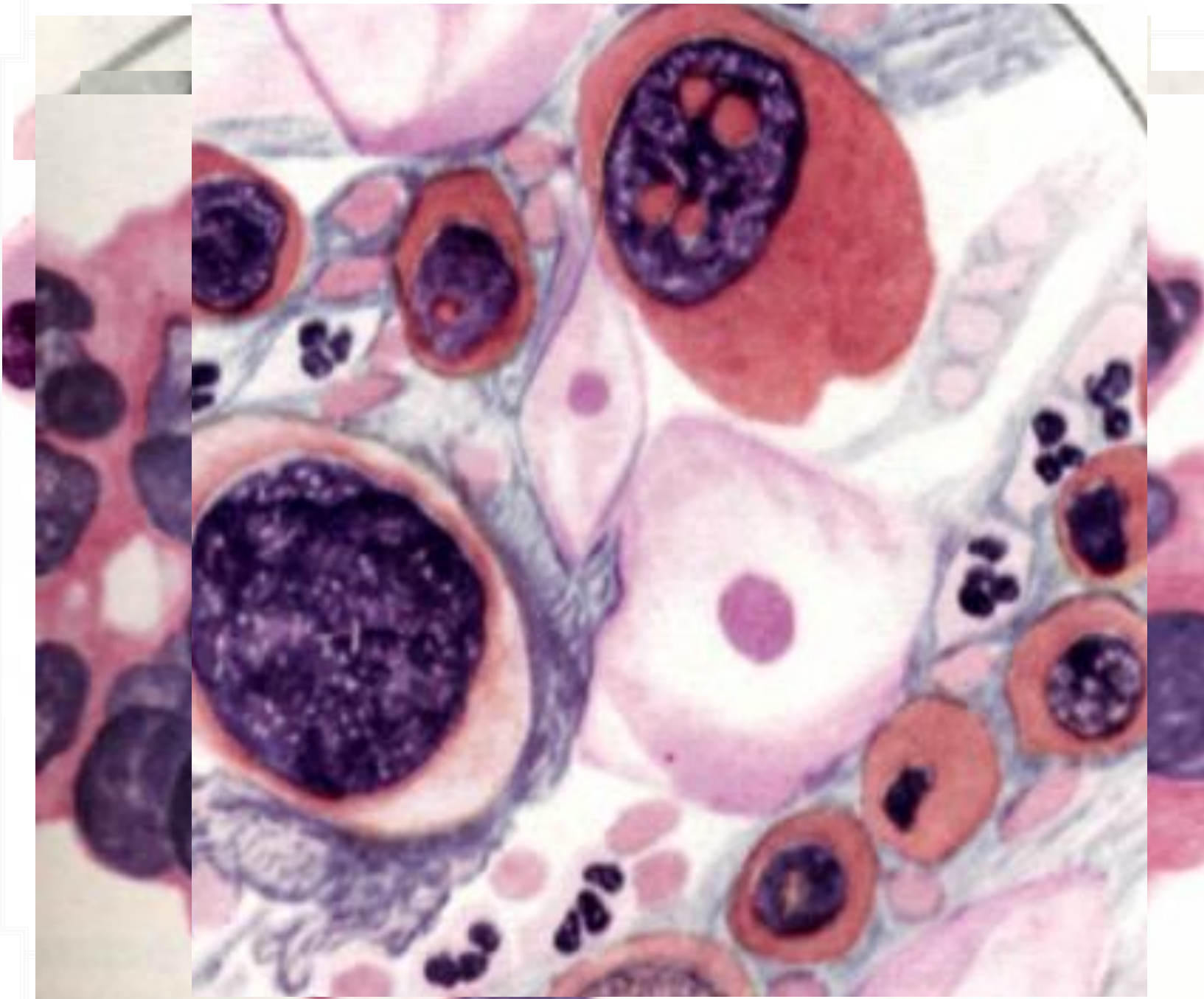
Широкое распространение в США использования мазков по Папаниколау способствовало поразительному снижению возникновения рака шейки матки за последние 20 лет.

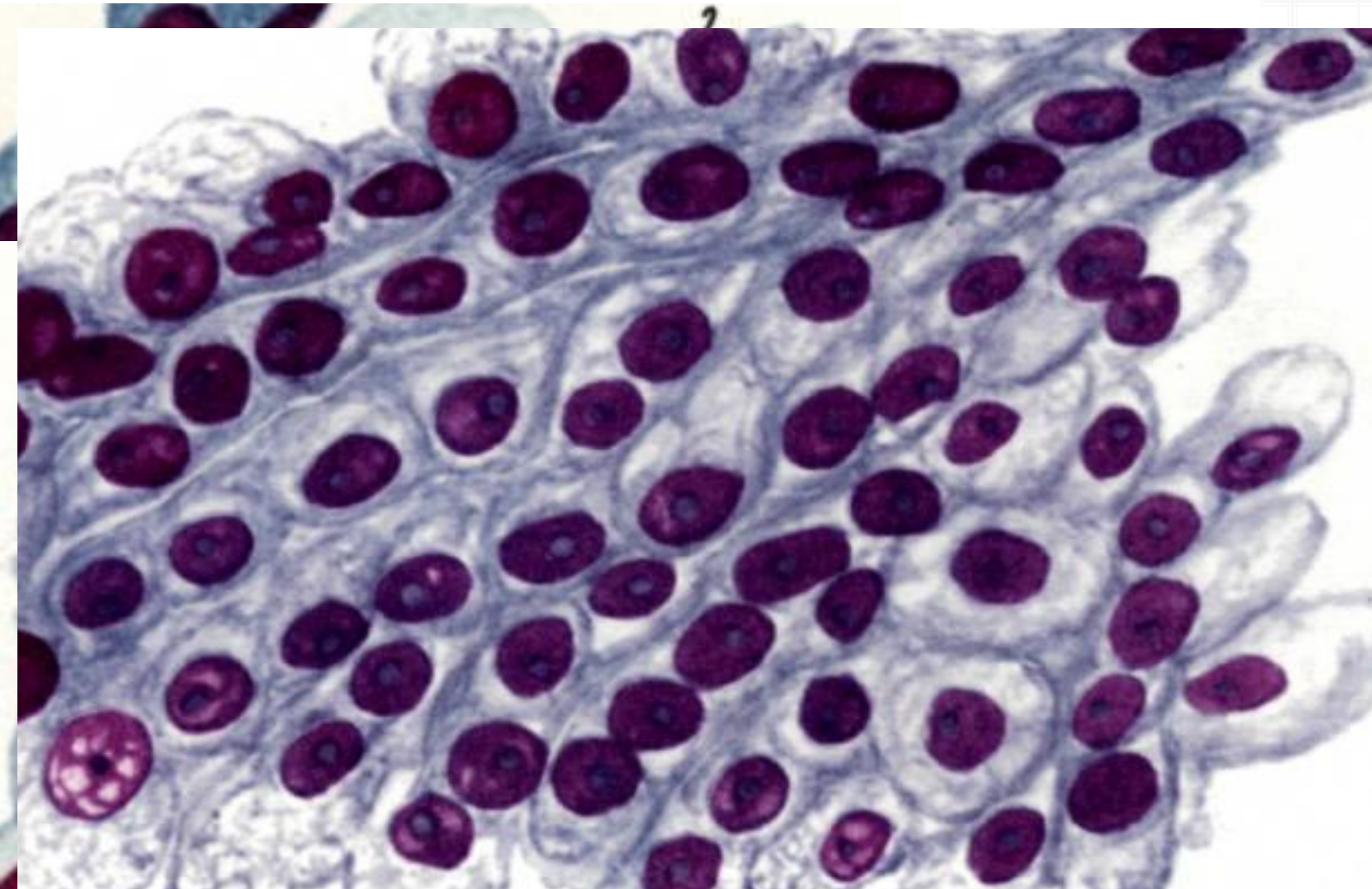
Результаты цитологического обследования других органов оказались менее успешными.

Хотя дисплазия может диагностироваться в легких (мазки из мокроты), мочевом пузыре (мазки из мочи), желудке (щеточная биопсия) и кишечнике (промывные воды), полное удаление всего диспластического эпителия в этих тканях затруднительно.

В результате массовое исследование на дисплазии в этих тканях не рекомендуется и ранняя диагностика дисплазий не повлияла на статистику обнаружения рака в этих органах.







Кроме того, выделяют так называемый латентный период рака, т. е, период существования предрака до развития рака.

*Для опухолей разной локализации он различен и исчисляется иногда многими годами (до 30-40 лет).

*Понятие «латентный период рака» приложимо лишь к облигатному предраку.

*Формирование опухоли, или переход предопухолевых изменений в опухоль, изучено недостаточно.

На основании экспериментальных данных можно предположить **следующую схему развития опухоли:**

- а) нарушение регенераторного процесса;**
- б) предопухолевые изменения, характеризующиеся гиперплазией и дисплазией;**
- в) возникающая стадийно малигнизация пролиферирующих клеток;**
- г) возникновение опухолевого зачатка;**
- д) прогрессия опухоли.**

В формировании опухоли несомненна роль нарушения взаимоотношений эпителия и соединительной ткани. В. Г. Гаршиным (1939) было показано, что рост эпителия определяется структурно-функциональным состоянием подлежащей соединительной ткани.

В норме эпителий никогда не врастает в зрелую соединительную ткань, а только стелется по ней.

Врастание эпителия в подлежащую ткань наблюдается в случае разобщения в системе эпителий - соединительная ткань.

Возникает «акантоз».

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Свойства опухолей, отличающие их от других форм роста и определяющие их сущность – это:

- *органoidность;**
- *атипизм;**
- *беспредельность роста;**
- *нецелесообразность**
- *относительная автономность;**
- *прогрессия.**

Органоидность.

Опухоль состоит из паренхимы и стромы.

Паренхима – собственная ткань опухоли, составляющая главную ее массу и определяющая ее рост и характер.

Строма состоит из соединительной ткани; в ней проходят питающие опухоль сосуды и нервы

Атипизм – это совокупность биологических свойств, отличающих новообразованную ткань от исходной ткани.

Приобретение опухолевой клеткой новых, не присущих нормальной клетке свойств получило название **анаплазии** (от греч. ana – обратно, plasis – образование) или **катаплазии** (от греч. kata – сверху вниз, plasis – образование).

Термин катаплазия наиболее принят в современной литературе.

Различают морфологический, функциональный, антигенный атипизм и атипизм обмена веществ (метаболический).

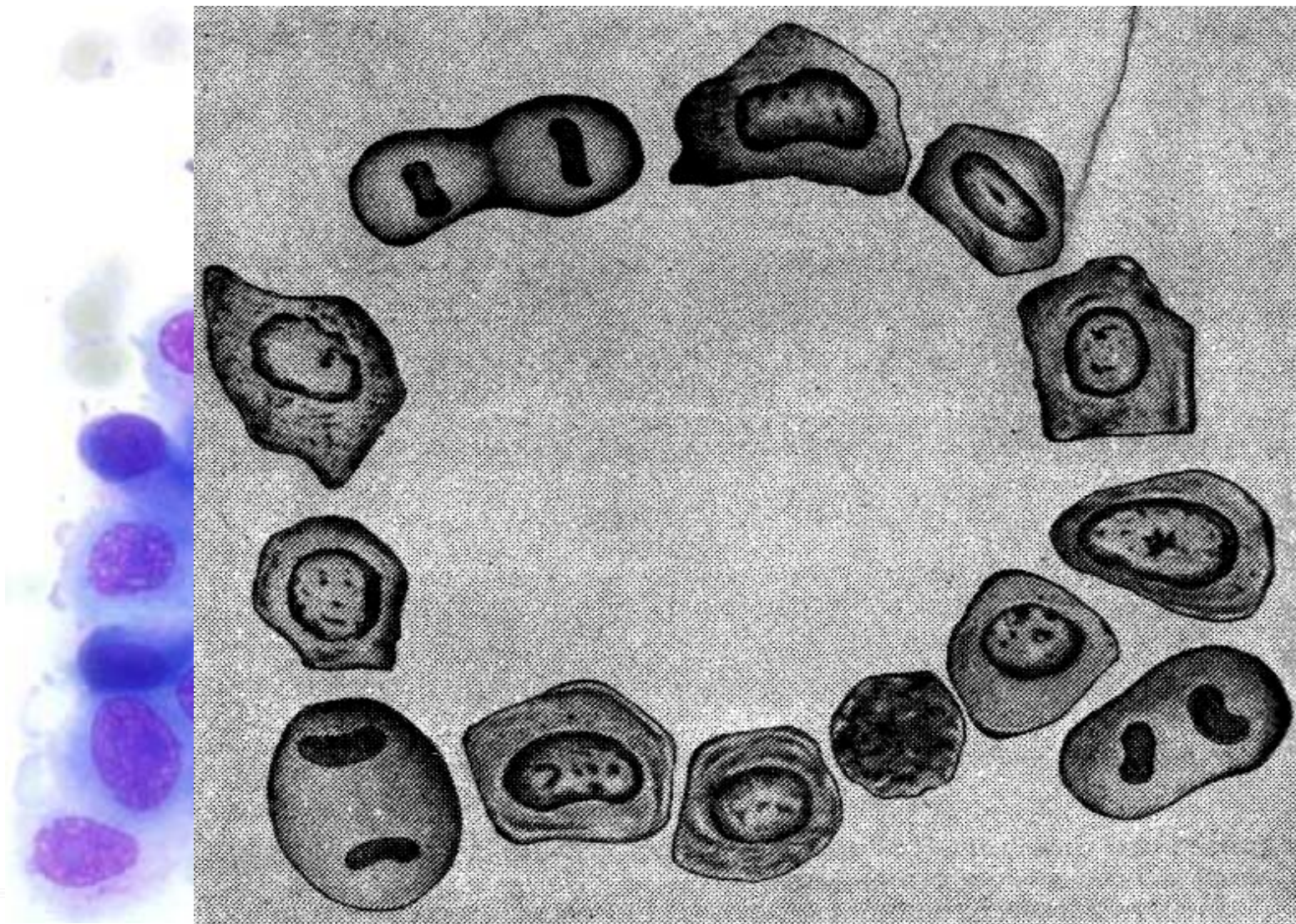
Тканевый атипизм представлен нарушением тканевой организации опухоли.

Клеточный проявляется в разной форме и величине клеток и их ультраструктур, нарушении ядерно-цитоплазматических соотношений, появлении патологических митозов и клеток-гибридов.

Биохимический/гистохимический/ атипизм выражается в изменении метаболизма опухолевых клеток.

Аутоиммунный атипизм — в появлении у них новых антигенных свойств.

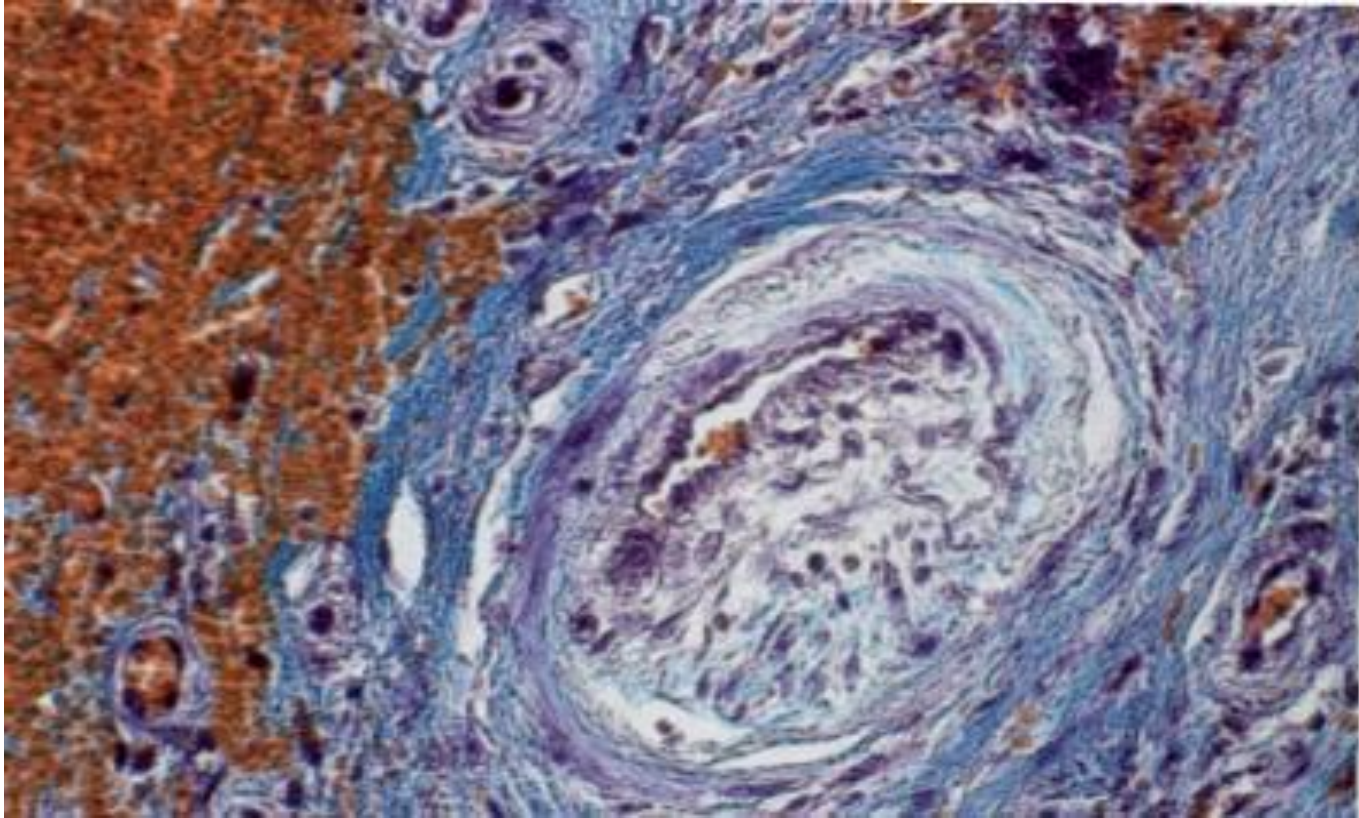
Клеточный атипизм.



Биохимический атипизм.

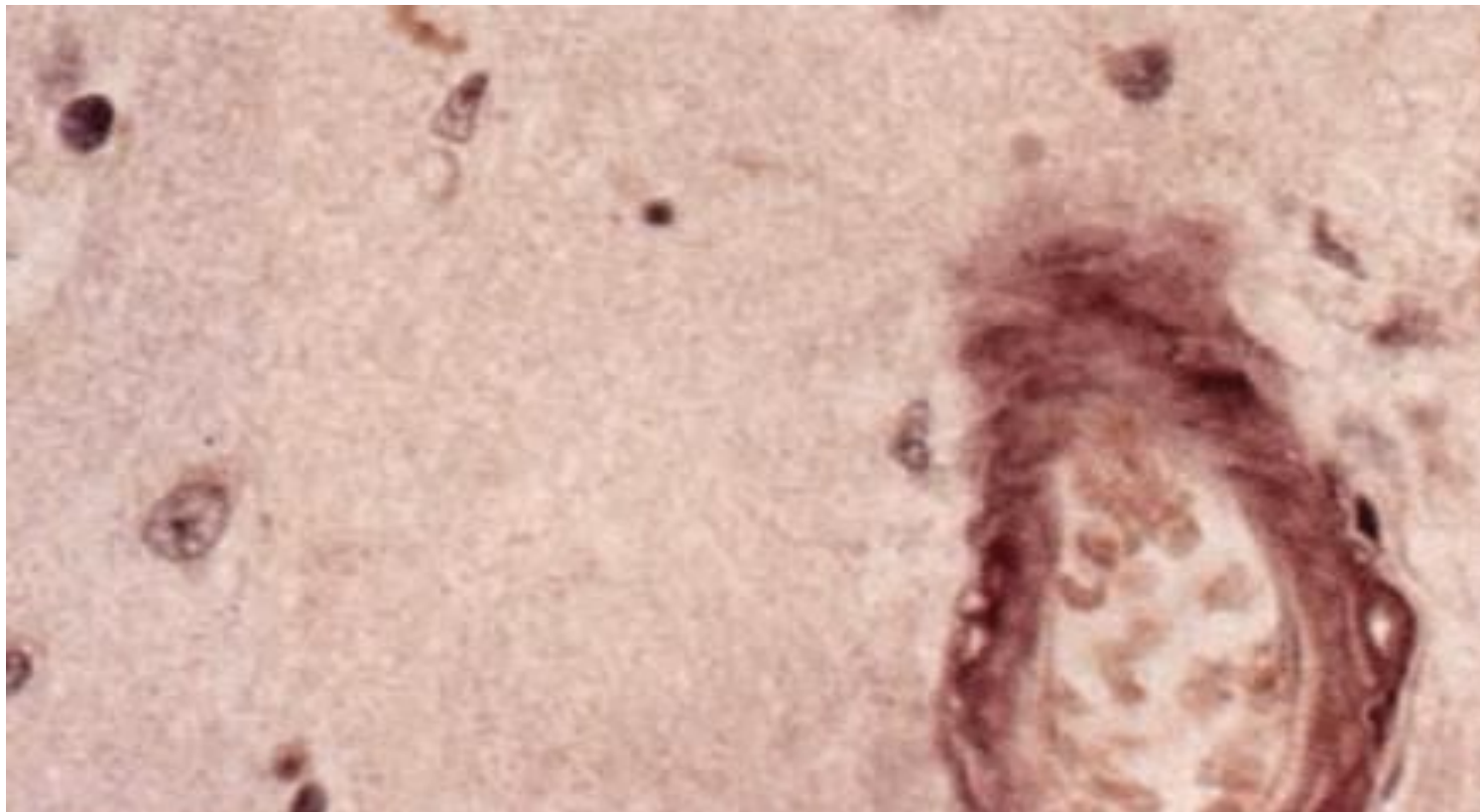
**НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИКИ ДЛЯ
РАННЕГО ГИСТОХИМИЧЕСКОГО
ВЫЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ И ИХ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ**

КОМБИНИРОВАННАЯ ОКРАСКА ПИКРОФУКСИНОМ И ФУКСЕЛИНОМ



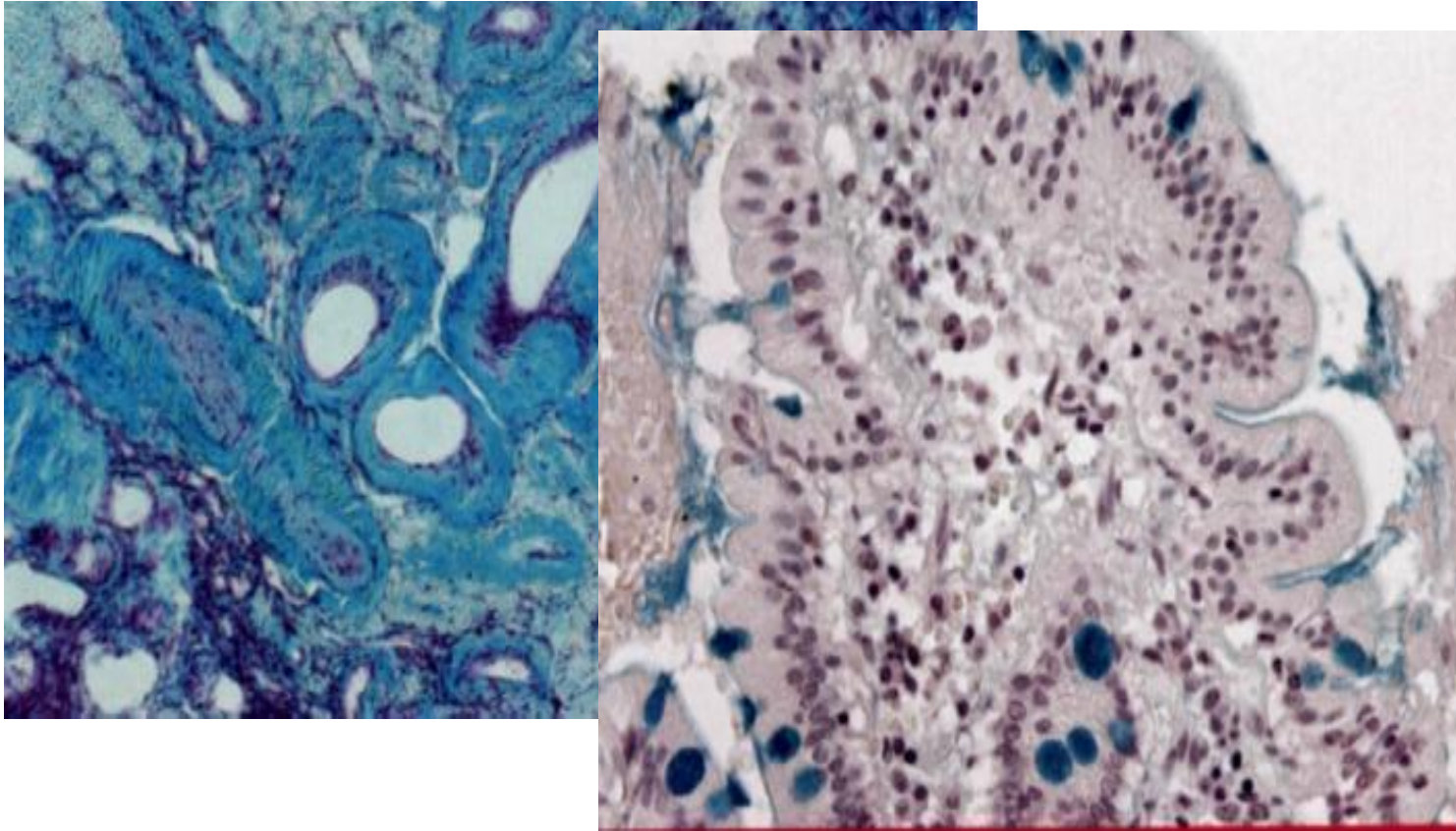
Клиническое значение: дифференцировка стромы опухолей.

ОКРАСКА АМИЛОИДА КРАСНЫМ КОНГГО



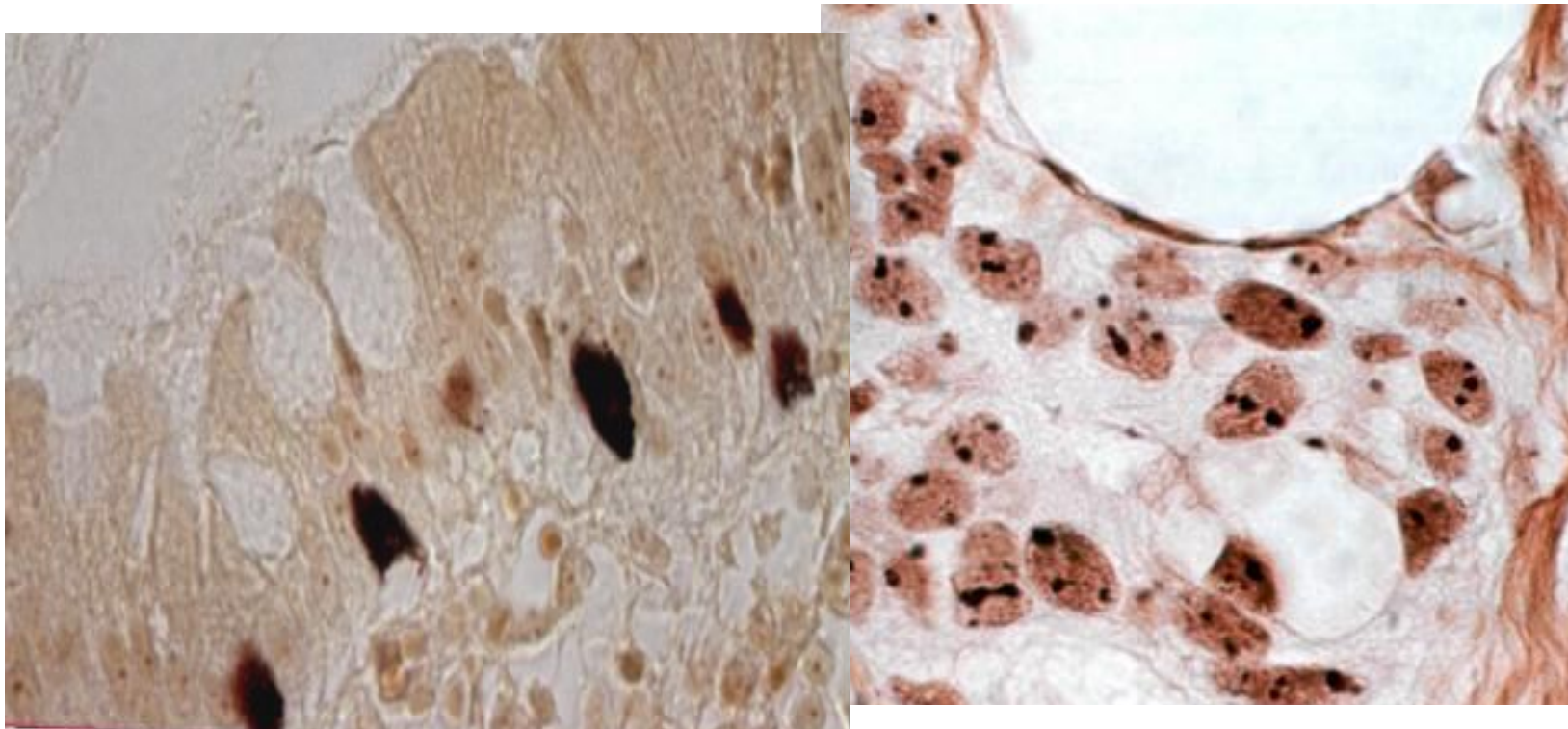
Клиническое значение: диагностика рака щитовидной железы, предстательной железы, определение степени дистрофии белкового характера.

КОМБИНИРОВАННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНЫХ И КИСЛЫХ МУКОПОЛИСАХАРИДОВ.



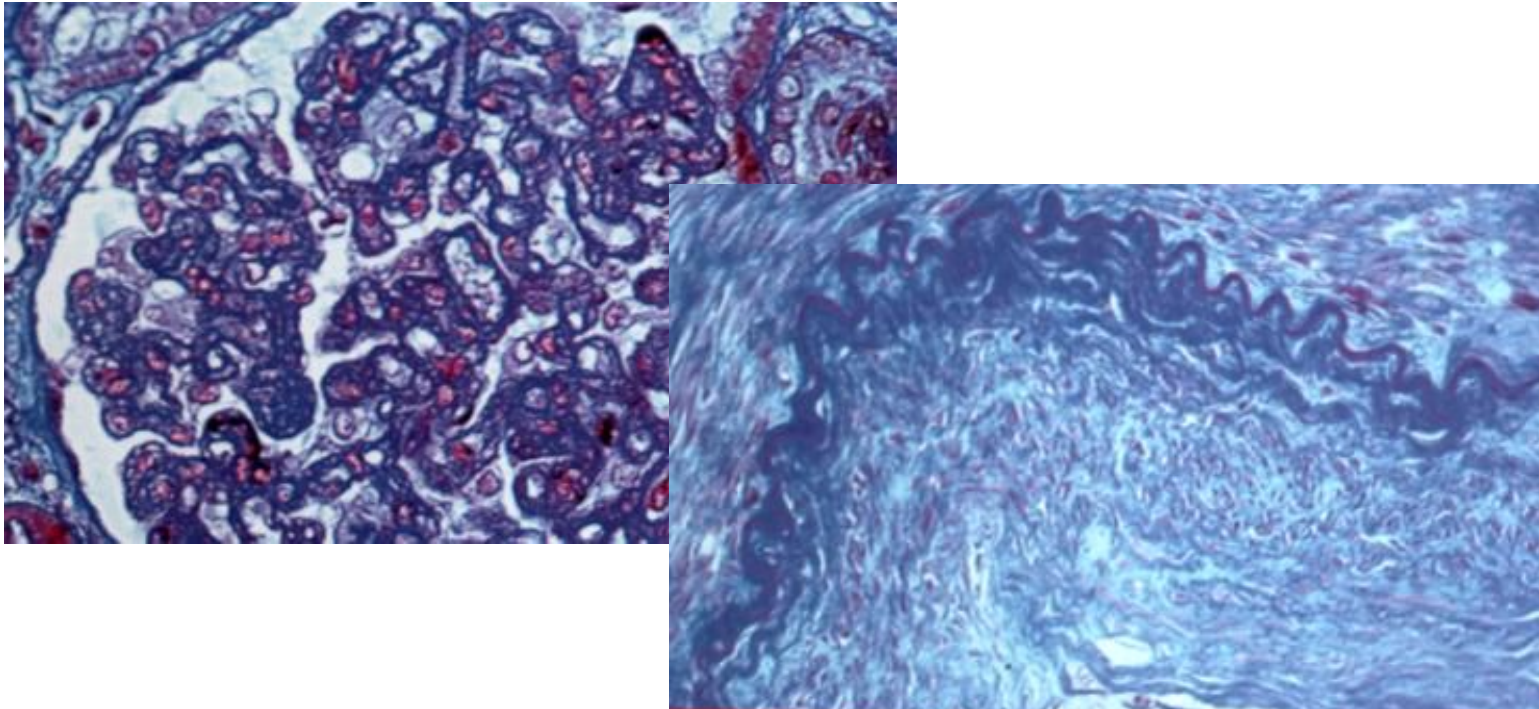
Клиническое значение: Дифференциальный диагноз между низкодифференцированными опухолями, ранняя диагностика клеточного атипизма.

ИМПРЕГНАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ СТРОМЫ



Клиническое значение: дифференциальный диагноз ангиосарком, лимфосарком, миосарком, фибросарком, опухолей головного и спинного мозга, опухолей периферической нервной системы.

КОМБИНИРОВАННАЯ ОКРАСКА НА КЕРАТИН И СЛИЗЬ (по КРЕЙБЕРГУ).



Клиническое значение: дифференциальная диагностика
эпителиальных и мезенхимальных опухолей

Нецелесообразность.

Опухолевый рост, не приносящий никакой пользы для организма, а наоборот, угнетающий все защитно-приспособительные его системы, является абсолютно нецелесообразным в Дарвиновском понимании.

Прогрессия опухолей.

Под прогрессией опухоли понимают **стойкое необратимое качественное изменение одного или нескольких свойств опухоли.** Согласно теории прогрессии опухолей отдельные свойства злокачественных опухолей могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и комбинироваться, что составляет основу независимой прогрессии различных признаков опухоли.

В соответствии с теорией прогрессии доброкачественные опухоли представляют собой одну из стадий прогрессии, не всегда реализующуюся в виде злокачественной опухоли. Поэтому доброкачественные новообразования разделяют на опухоли с высоким и минимальным риском малигнизации.

В 1969 г. Фулдс на основании данных экспериментальной онкологии создал теорию прогрессии опухолей.

По этой теории опухоль рассматривается как образование, непрерывно прогрессирующее через качественно отличные стадии, под которыми подразумеваются наследуемые изменения необратимого характера одного или нескольких отчетливо проявляющихся признаков.

Приобретение опухолевых свойств происходит стадийно, в результате смены одной популяции клеток другой популяцией путем отбора клеточных клонов или мутации опухолевых клеток.

Так создается основа для все большей

По теории прогрессии опухолей сроки прохождения стадий, отдельные свойства, характеризующие злокачественную опухоль, могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и создавать различные комбинации признаков (независимая прогрессия различных признаков опухоли).

Опухоли одного и того же типа не достигают конечного результата одним и тем же путем: одни опухоли приобретают свои окончательные свойства сразу (прямой путь), другие — пройдя ряд промежуточных стадий (непрямой путь) — в ходе прогрессии происходит отбор альтернативного пути развития.

При этом развитие опухоли по пути прогрессии никогда нельзя считать завершенным.

По теории прогрессии опухолей доброкачественные опухоли представляют собой одну из фаз прогрессии, не всегда реализующихся в виде злокачественной опухоли.

Поэтому доброкачественные опухоли разделяют на опухоли с высоким и минимальным риском малигнизации.

Независимость прогрессии различных признаков опухоли позволяет объяснить непредсказуемость поведения опухоли, например, наличие метастазов при гистологически «доброкачественной» опухоли и их отсутствие при гистологически явно «злокачественной» опухоли с инвазивным ростом.

Из этого следует, что в ряде случаев при определенных опухолях может появиться относительная самостоятельность таких признаков опухоли, как клеточный атипизм, инвазивный рост и способность к метастазированию.

ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА АНТИГЕНЫ ОПУХОЛИ

На антигены опухолевых клеток (опухолевые антигены) возникают обе формы иммунного ответа: гуморального с появлением антител и клеточного с накоплением Т-лимфоцитов-киллеров сенсibilизированных против опухолевых клеток.

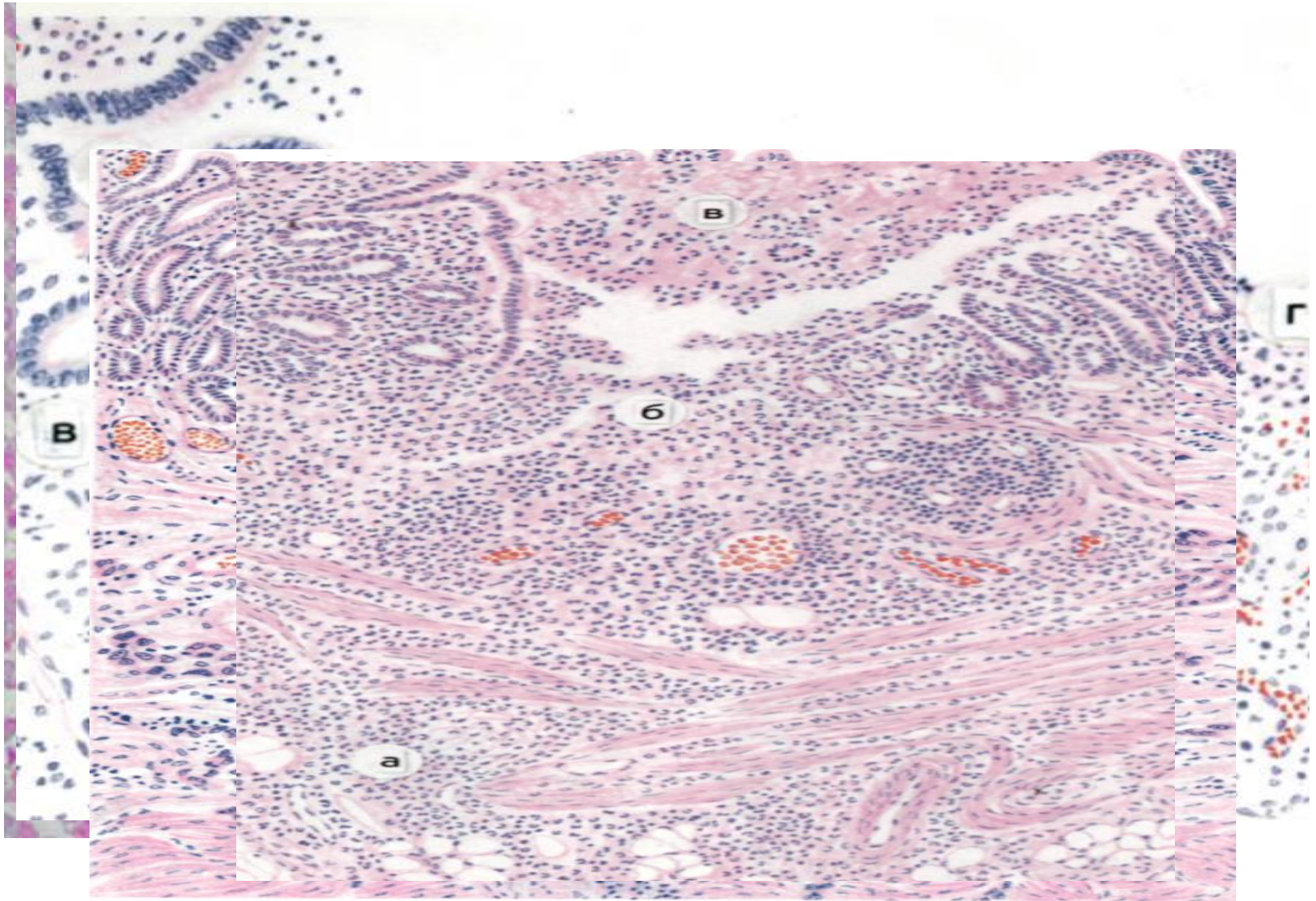
Противоопухолевые антитела не только защищают организм от опухоли, но и могут содействовать ее прогрессированию, обладая эффектом усиления.

С помощью макрофагов Т-киллеры разрушают опухолевые клетки.

Таким образом, противоопухолевая иммунная защита подобна трансплантационному иммунитету.

Морфологически проявления иммунной реакции на антигены опухоли выражаются в накоплении в строме опухоли и особенно по периферии ее иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов.

Клинико-морфологические наблюдения показывают, что в тех случаях, когда строма опухоли богата иммунокомпетентными клетками, наблюдается сравнительно медленное развитие опухоли. Опухоли же с полным отсутствием в строме иммунокомпетентных клеток растут быстро и рано дают метастазы



На ранних стадиях развития опухоли, еще до возникновения метастазов в регионарных к опухоли лимфатических узлах, отмечаются признаки антигенной стимуляции.

Они проявляются в гиперплазии лимфатических фолликулов с увеличением размеров их центров размножения, гиперплазии ретикулярных и гистиоцитарных элементов по ходу синусов (так называемый синусный гистиоцитоз), которые рассматриваются как выражение противоопухолевой защиты и как благоприятный прогностический признак при отсутствии метастазов опухоли.

Иммунный ответ при опухолях несостоятельный. Среди причин этой несостоятельности выделяют следующие (Р. В. Петров):

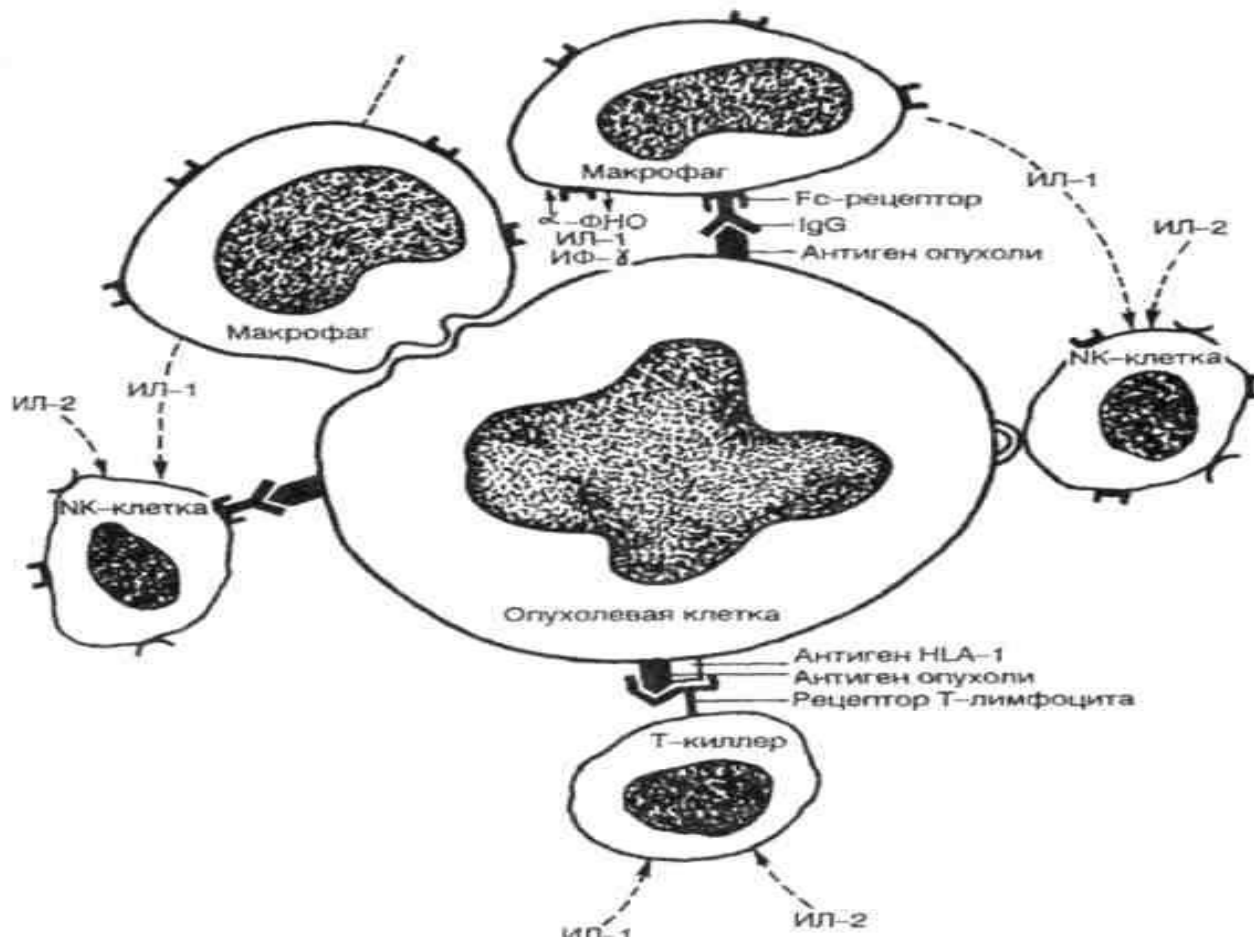
***усиливающее рост опухоли действие циркулирующих противоопухолевых антител;**

***блокада специфических «противоопухолевых» рецепторов на поверхности лимфоцитов циркулирующими в крови опухолевыми антигенами.**

Не исключено влияние иммунологической толерантности, иммунодепрессивного действия самой опухоли, дисбаланса между скоростью иммунного ответа и ростом опухоли,

генетически детерминированной неответчаемости на определенные опухолевые антигены, недостаточности иммунного надзора со стороны тимуса.

Противоопухолевая иммунная реакция.



Метастатический каскад.

Процесс метастазирования начинается с появления метастатического субклона опухолевых клеток с измененной плазмолеммой, в результате чего клетки теряют межклеточные контакты и приобретают способность к передвижению.



Экологическая карта России



★ металлургия	◆ лесопереработка
● машиностроение	★ химическое производство
■ добыча и переработка угля	● автотранспорт
♣ переработка и хранение ядерных отходов	▲ добыча и переработка угля
◆ нефтепереработка	✱ производство стройматериалов

Железногорск
 МОСКВА
 Липецк
 Саратов
 Балаково
 Магнитогорск
 Петрозаводск
 Озёрск
 Нижний Тагил
 Димитровград
 Челябинская обл.
 Екатеринбург
 Тюмень
 Северск
 Новокузнецк
 Иркутск
 Читa