

Дмитрий Александрович Мантров

**Энциклопедия клинической  
онкологии**



**Дмитрий Александрович Мантров**  
**Энциклопедия**  
**КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

*Текст предоставлен правообладателем.*  
*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=180800](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=180800)*

# Содержание

Часть 1. Общая онкология	5
I. История онкологии	5
II. Организация онкологической помощи в России	15
III. Этиологические факторы опухолей	25
1. Химический онкогенез	25
2. Физический (лучевой) онкогенез	35
3. Генетический онкогенез	39
4. Вирусный онкогенез	43
IV. Классификация опухолей	49
V. Превращение протоонкогенов в клеточные онкогены	63
Активация клеточных протоонкогенов путем трансдукции	63
Активация клеточных онкогенов в результате повреждения клеточной ДНК, хромосомной перестройки	64
Активация протоонкогенов за счет инсерции, транспозиции генетического материала	65
Амплификация (умножение) протоонкогенов	65
Точечная мутация	66

VI. Стадии опухолевого роста	67
Стадия трансформации	67
Стадия активации, или промоции	69
Прогрессия опухоли	70
VII. Патологоанатомические аспекты опухолей	71
Конец ознакомительного фрагмента.	74

# **Мантров Дмитрий Александрович Энциклопедия клинической онкологии**

## **Часть 1. Общая онкология**

### **I. История онкологии**

**Опухоль** – это патологическое избыточное, не координированное организмом, потенциально беспредельное разрастание ткани, состоящее из качественно измененных клеток, для которых характерны нарушение созревания, морфологический, метаболический и функциональный атипизм.

Опухолевыми заболеваниями человек страдает с древнейших времен. Первые описания опухолей датируются временами Гиппократом. При раскопках гробниц Древнего Египта у останков мумий обнаружены новообразования костей.

Наряду с этим человек пытался найти способы лечения новообразований (в том числе и хирургические), что находит отражение в медицинских трудах ученых Древнего

Египта, Китая, Индии и др. Переломными моментами в изучении вопроса о возникновении и росте опухолей стали изобретение микроскопа и развитие патологической анатомии. Особенно значимыми явились работы Вирхова по клеточной патологии во второй половине XIX в. Чрезвычайно важными для развития онкологии были экспериментальные исследования на животных.

Основоположником экспериментальной онкологии является ветеринарный врач М. А. Новинский, который в 1876 г. впервые в мире осуществил успешную перевивку злокачественных опухолей от взрослых собак щенкам. Работы по трансплантации опухолей Иенсена, Эрлиха, Бешфорда, Н. Н. Петрова и ряда других исследователей позволили изучить природу и характерные особенности опухолевых тканей и клеток. Одним из таких исследований является доказательство автономности опухолей и постепенного нарастания их злокачественности. На перевивных новообразованиях изучались различные морфологические, биохимические свойства опухолевой ткани, особенности роста опухолей. Кроме того, пересаженные опухоли послужили для разработки и испытания новых способов лечения и, в частности, для изучения вопросов химиотерапии.

В изучении причин опухолей выдающуюся роль сыграли наблюдения над так называемым профессиональным раком. В 1775 г. английский хирург П. Потт первым описал рак кожи мошонки у трубочистов, который явился результатом

длительного загрязнения сажей, продуктами перегонки каменного угля, частицами дыма. Эти наблюдения стимулировали японских исследователей Ямагиву и Ичикаву (1915—1916) на создание экспериментальной модели рака: они смазывали кожу ушей кроликов каменноугольной смолой. Позднее благодаря работам Хигера, Кука, Кинееуея и их сотрудников (1932, 1933) было установлено, что действующим канцерогенным началом различных смол являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в особенности бензапирен. Это вещество достаточно распространено в окружающей человека среде. В настоящее время наряду с углеводородами известны канцерогенные вещества, принадлежащие к другим классам химических соединений, — циклические амины, нитрозосоединения, аминоказосоединения, афлатоксины и т. д.

В 1932 г. А. Лакассань доказал, что некоторые опухоли могут быть экспериментально вызваны большими количествами гормонов эстрогенов, а в 1944 г. Ч. Хаггинс предложил лечить этими веществами рак предстательной железы у человека.

Отдельные наблюдения над профессиональными заболеваниями человека и многочисленные опыты на животных показали, что канцерогенным действием могут обладать рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, радий и радиоактивные вещества. В полной мере доказательства этого были получены после открытия искусственной радиоактивности

(Ирен и Фредерик Жолио-Кюри). Появились широкие возможности использования радиоактивных изотопов для искусственного получения опухолей у животных и изучения процесса канцерогенеза.

Открытие Раусом (1910, 1911) вирусной природы некоторых сарком кур явилось важным этапом в истории онкологии. Эти исследования стали основой вирусной концепции этиологии рака и послужили началом многих исследований в этом направлении, которые привели к открытию ряда вирусов, вызывающих опухоли у животных (вирус папилломы кроликов Шоупа, 1933; вирус рака молочных желез мышей Битнера, 1936; вирусы лейкозов мышей Гросса, 1951; вирус «полиомы» Стюарта, 1957 и др.). Для изучения вопросов этиологии и патогенеза опухолей человека большое значение имеют исследования по эпидемиологии рака, показывающие несомненное влияние климатических, бытовых, профессиональных и других экзогенных, а также эндогенных факторов на возникновение и рост определенных форм злокачественных опухолей. В разных странах установлены значительные различия в распространенности разных форм рака в различных местах земного шара. Так, например, за вторую половину XX в. в связи с интенсивным развитием в странах Западной Европы, особенно в Англии и США, тяжелой промышленности и других вредных производств, что связано с загрязнением атмосферы городов, а также распространением курения резко увеличилась заболеваемость раком лег-

кого. Известно преобладание рака печени в развивающихся странах Африки, что может быть связано с недостаточностью белкового питания и наличием паразитарных заболеваний печени. Эти факты неоспоримо доказывают влияние факторов окружающей среды на развитие злокачественных процессов в клетках и тканях.

Первые в России работы по экспериментальной индукции опухолей каменноугольной смолой и химически чистыми канцерогенными веществами были проведены Н. Н. Петровым и Г. В. Шором с сотрудниками. Работы по изучению патогенеза опухолей, особенно по выяснению роли нарушений функций нервной системы в опухолевом процессе, проводили в СССР М. К. Петрова, А. А. Соловьев, С. И. Лебединский и др. Все больший интерес вызывают проблемы иммунологии опухолей, что связано с существованием специфических антигенов опухолей (Зильбер Л. А., 1948). Выяснению роли мезенхимы и взаимоотношениям опухоли и организма были посвящены работы А. А. Богомольца, Р. Е. Кавецкого и их сотрудников.

В 1910 г. было издано первое в России руководство Н. Н. Петрова «Общее учение об опухолях». В начале XX в. о вирусной природе злокачественных опухолей высказывались И. И. Мечников и Н. Ф. Гамалея. Эксплантацией тканей опухолей занимались А. А. Кронтовский, Н. Г. Хлопин, А. Д. Тимофеевский и их сотрудники.

Изучение морфологии, биохимических свойств различ-

ных опухолей нашло отражение в трудах М. Ф. Глазунова, Н. А. Краевского и других патологоанатомов. Современные гистологические и цитологические исследования на молекулярном уровне (Ю. М. Васильев) расширили наши представления о свойствах опухолевых клеток и тканей.

Много исследований было проведено в сфере изучения этиологии опухолей. Л. А. Зильбер создал вирусогенетическую концепцию опухолей. Его работы по изучению иммунологических свойств новообразований привели к исследованию опухолевых антигенов, что в конечном счете привело к открытию специфического печеночного  $\alpha$ -фетопротейна. Эти результаты позволили разработать ценную диагностическую реакцию на рак печени.

Воздействие радиоактивного излучения и канцерогенных углеводов позволило получить экспериментальные злокачественные опухоли у обезьян.

Проводились большие исследования по изучению химических канцерогенных веществ. В 1937 г. впервые в мире была доказана возможность получения опухолей у животных в результате введения экстрактов из тканей людей, умерших от рака. Так появились представления об эндогенных blastогенных веществах (Л. М. Шабад). Эта теория была в дальнейшем развита как в СССР (Л. М. Шабад и др., М. О. Раушенбах), так и за рубежом (Лакассань, Бойланд).

Изучение канцерогенных углеводов потребовало разработки точных количественных методов их обнаружения в

различных элементах внешней среды. Результаты этих исследований позволили выработать рекомендации и мероприятия по профилактике рака.

Первым онкологическим учреждением в России был основанный на частные средства в 1903 г. Институт для лечения опухолей им. Морозовых в Москве. В советские годы он был реорганизован в существующий уже 75 лет Московский онкологический институт имени П. А. Герцена – одного из создателей московской школы онкологов. По инициативе Н. Н. Петрова в 1926 г. был создан Ленинградский институт онкологии, носящий его имя. В 1951 г. в Москве был основан крупный Институт экспериментальной и клинической онкологии, сейчас Онкологический научный центр РАМН имени Блохина. Крупные институты онкологии существуют также в Киеве, Минске, Алма-Ате, Ереване, Ташкенте, Тбилиси, Ростове-на-Дону, Баку и других городах.

Научно-исследовательские онкологические институты, а также институты рентгенорадиологии ведут подготовку специалистов-онкологов разного профиля через аспирантуру и ординатуру. Усовершенствование врачей в области онкологии проводится на кафедрах онкологии в институтах усовершенствования врачей.

В России существует четкая система организации онкологической помощи. Она включает комплекс мероприятий, направленных на раннее выявление опухолей, разработку наиболее эффективных методов лечения и профилактики. Эта

система, возглавляемая онкологическими институтами, опирается на большую сеть (около 250) онкологических диспансеров.

В 1954 г. организовано Всесоюзное научное общество онкологов. Отделения этого общества работают во многих городах. Многие из них приобрели определенную самостоятельность, организовали областные ассоциации онкологов. Проводятся межобластные, республиканские конференции с участием онкологических институтов. Общество онкологов России организует съезды и конференции, а также входит в состав Международного противоракового союза, объединяющего онкологов большинства стран мира. Эта международная организация существует с 1933 г. и провела более десятка международных противораковых конгрессов, один из которых состоялся в Москве в 1962 г.

Во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует специальный Отдел рака, организацией и работой которого руководили в течение многих лет наши онкологи. В 1965 г. в Лионе (Франция) было создано связанное с ВОЗ Международное агентство по изучению рака (МАИР), в научной и издательской работе которого принимает участие ряд стран.

Врачи-онкологи России активно участвуют в международных конгрессах, работают в постоянно действующих комиссиях и комитетах Международного противоракового союза, ВОЗ и МАИР, принимают активное участие в между-

народных симпозиумах по различным вопросам онкологии. Наибольший размах приобрела экспериментально-онкологическая и клиническая работа по химиотерапии опухолей. Эта новая отрасль онкологии бурно развивается и уже дала существенные результаты. К традиционным методам лечения опухолей – хирургическому и лучевому – добавилось медикаментозное лечение. Синтез новых препаратов, правильная организация работы по изучению противоопухолевых препаратов во многих клиниках одновременно и в контролируемых условиях обещают новые успехи химиотерапии опухолей.

Сначала лечение опухолей находилось целиком в руках хирургов. В дальнейшем стали все шире применять методы лучевого лечения, которые для некоторых локализаций и стадий злокачественных опухолей стали методом выбора. Начиная с 40-х гг. XX в. стали применять и лекарственное лечение опухолей. В настоящее время все чаще приходится прибегать к комбинированному методу лечения, включая и иммунотерапию.

Таким образом, современная онкология (от греческого *oncos* – «опухоль», *logos* – «слово», «наука») является молодой наукой – ей не более 100 лет, а развитие ее произошло лишь в XX в. Задачами онкологии как науки являются выяснение этиологии новообразований, разработка профилактики их возникновения и развития, ранняя диагностика и успешное лечение.

В последние годы именно достижения онкоиммунологии, онкогенетики (а точнее сказать, биотерапии рака) стимулировали новый этап в науке, новые надежды на окончательную победу над страшным недугом. Разрабатываются новые вакцины, новые методы генной терапии рака. Сообщения из различных стран, институтов и центров онкологии столь многочисленны, что порой уже становится трудно уследить за всеми новостями. К сожалению, в целом Россия еще далека от мировых успехов, из-за недостаточной материальной базы в большинстве больниц и диспансеров нет возможности применять новые высокотехнологичные методы лечения. Остается надеяться, что с решением экономических проблем России решатся и эти проблемы.

## II. Организация онкологической помощи в России

Онкологическая служба – система организации онкологической помощи населению. Представляет собой совокупность специализированных онкологических учреждений и структур общей лечебной сети, оказывающих помощь больным злокачественными новообразованиями и руководствующихся документами, регламентирующими организацию онкологической службы.

Важным звеном в структуре онкологической службы является понятие о клинических группах онкологических больных.

Под клиническими группами онкологических больных понимают такие большие группы больных, которые требуют от врача схожей тактики в диагностике и лечении. Важно отличать классификацию по стадиям от классификации по клиническим группам больных. В основу первой классификации положен принцип учета распространенности опухоли, а в основу второй – прогноз заболевания.

Выделяют следующие клинические группы больных.

*Группа I* – больные с фоновыми и предраковыми заболеваниями.

Данная группа включает 2 подгруппы:

1) Ia – больные, подозрительные на наличие злокачествен-

ного новообразования. Они должны быть обследованы в течение 10 дней, после чего диагноз злокачественного новообразования должен быть подтвержден или отвергнут. Из этой группы больные могут перейти во II либо в IV клиническую группу. Документация на этих больных не заводится, кроме записей в истории болезни или амбулаторной карте;

2) Ib – больные с предопухолевыми или фоновыми заболеваниями. Это лица, подлежащие диспансеризации и лечению по месту жительства. В амбулаторной карте делается отметка о прохождении очередного диспансерного осмотра, состоянии больного, проводимом лечении. При обнаружении опухоли больной переводится во II или IV клиническую группу.

*Группа II* – больные, подлежащие специальному лечению. Тактика лечения этой категории больных разрабатывается совместно с онкологом либо принимается консилиумом онкологов и заинтересованных специалистов. В этой группе есть еще IIa подгруппа – это больные, подлежащие радикальному лечению, т. е. больные, имеющие реальные шансы на излечение. При оформлении документации на больного II клинической группы заполняется форма № 1090 «Извещение о больном, с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования», которая направляется в организационно-методический кабинет онкологического диспансера. Диагностикой и лечением больных этой группы занимаются врачи специализиро-

ванных онкологических учреждений, общей лечебной сети, а также врачи отделений, которым при лицензировании разрешено лечение отдельных групп онкологических больных. При выписке из стационара на эту группу больных заполняется форма № 027—1-У «Выписка из медицинской карты больного злокачественными новообразованиями».

*Группа III* – больные, излеченные от рака. Диспансерный учет этой группы осуществляется врачами поликлиники онкологического диспансера, районными врачами-онкологами. На этих больных заводятся карта амбулаторного больного, а также карта диспансерного наблюдения. В эту группу могут попасть только больные из группы II.

*Группа IV* – больные с первично распространенным раком либо прогрессирующим заболеванием. При установлении первично распространенного рака IV или III стадии, опухоли визуальной локализации составляется форма № 027—2-У «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Эта форма составляется тем врачом, который впервые установил запущенность процесса. В случае прогрессирования ранее установленного злокачественного новообразования составление протокола не предусмотрено.

Как и всякая другая, онкологическая служба имеет свою организацию и структуру, в рамках которой осуществляется взаимодействие отдельных ее элементов. Необходимо отметить, что очень большую роль в диагностике и лечении он-

кологических больных играют врачи и медперсонал общей лечебной сети.

В обязанности врачей поликлиник входит следующее:

- 1) диспансеризация больных Ib клинической группы;
- 2) обследование больных Ia клинической группы в соответствии с возможностями учреждения. По приказу № 590 срок обследования ограничен 10 днями; если ЛПУ не в состоянии уложиться в этот срок, то оно обязано направить больного в то лечебное учреждение, где возможно обследование;
- 3) проведение курсов полихимиотерапии или выполнение отдельных этапов лечения (например, хирургического) по рекомендациям врачей-онкологов;
- 4) симптоматическая терапия больным IV клинической группы.

Постоянный контроль качества оказанной лечебно-диагностической помощи осуществляют главный врач ЛПУ и его заместитель по лечебной части. Периодический контроль также осуществляет главный внештатный специалист (онколог) по данному региону путем проведения проверок и разборов «Протоколов на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Кроме того, контроль и оценку этой деятельности медицинское учреждение получает при лицензировании.

В поликлиниках обязательно должен функционировать смотровой кабинет, который является их структурным под-

разделением. Задачей смотрового кабинета является профосмотр всех женщин, обратившихся впервые в течение текущего года. Руководство и контроль его деятельности осуществляет главный врач. Контроль деятельности онкологического кабинета осуществляется также главным врачом поликлиники или больницы, чьим структурным подразделением является кабинет. В организационно-методическом отношении врач онкологического кабинета подчиняется главному врачу регионального онкологического диспансера.

Основными задачами врача онкологического кабинета являются следующие:

- 1) проведение приема больных, обращающихся в поликлинику по поводу новообразований (Ia группа);
- 2) организация консультативной помощи и лечение отдельных групп онкологических больных (II группа);
- 3) осуществление диспансерного наблюдения за больными, излеченными от злокачественных новообразований (III группа), и их лечение;
- 4) проведение анализа причин отказа в госпитализации онкологических больных и принятие мер по их госпитализации в стационар;
- 5) осуществление учета онкологических больных;
- 6) проведение систематического разбора врачебных ошибок с врачами амбулаторно-поликлинической сети;
- 7) ежегодный отчет районного врача-онколога в краевой (региональный) онкологический диспансер.

Таким образом, районный врач-онколог проводит диспансеризацию III клинической группы онкологических больных, консультативный прием Ib и Ia клинических групп, частично лечение II клинической группы (в пределах возможностей лечебного учреждения и квалификации врача-онколога).

Следующей составной частью онкологической службы является онкологический диспансер. Нужно отметить, что это основное структурное звено службы, где осуществляются организационно-методическая диагностическая работа, а также оказание населению специализированной медицинской помощи.

Основными задачами онкологического диспансера являются:

1) оказание квалифицированной консультативной и лечебной помощи в полном объеме больным злокачественными новообразованиями на территории, обслуживаемой диспансером;

2) обеспечение своевременной госпитализации и лечения онкологических больных;

3) освоение и внедрение новых методов в диагностике и лечении онкопатологии;

4) оказание методической помощи врачам общей лечебной сети в проведении профосмотров;

5) осуществление полного учета всех онкологических больных;

6) организация и проведение диспансерного наблюдения за онкобольными;

7) проведение анализа потребности во врачебных кадрах и лекарственных средствах для лечения онкологических больных;

8) составление годового отчета.

В решении этих задач участвуют несколько функциональных подразделений онкологического диспансера, количество которых зависит от численности населения на обслуживаемой территории и количества коек в диспансере.

Основными задачами поликлинического отделения являются диагностика больных Iа и II клинических групп, составление плана лечения больных II клинической группы, диспансерное наблюдение за больными в III клинической группе и амбулаторное лечение больных II клинической группы.

В диспансере выделяют диагностические отделения (лабораторно-диагностическое, отделение УЗИ, рентгенологическое, эндоскопическое, которые работают в режиме уточнения, подтверждения или исключения диагноза злокачественного новообразования, а также для контроля состояния больного в процессе лечения), а также следующие лечебные отделения:

1) радиологическое отделение, врачи которого проводят лучевую терапию больным II и иногда IV клинических групп;

2) хирургическое отделение, врачи которого проводят хи-

рургический этап лечения больных II клинической группы или выполняют диагностическое оперативное вмешательство как последний этап диагностики больных Ia клинической группы.

В структуре диспансера возможно открытие узкопрофильных отделений: торакального, гинекологического, маммологического, голова-шея, химиотерапевтического и так далее, где оказывается специализированная медицинская помощь соответствующему контингенту больных.

Подразделением для ведения организационно-методической, статистической работы и координации деятельности онкологических учреждений в составе онкологического диспансера является организационно-методический кабинет. Задачи этого кабинета следующие:

- 1) осуществление учета онкологических больных;
- 2) проведение сверки данных об умерших от злокачественных новообразований;
- 3) осуществление контроля правильности и полноты проведения учета онкологических больных в других онкологических учреждениях.
- 4) контроль над онкологической ситуацией в регионе (контроль качества и объема лечения, анализ заболеваемости, запущенности, смертности, разбор протоколов запущенности);
- 5) организационно-методический кабинет направляет ежегодный отчет в вышестоящие учреждения (отдел здра-

воохранения Администрации края (области), Министерство здравоохранения РФ).

Важную роль в структуре онкологической помощи населению России играют региональные онкологические центры. Наиболее крупные из них:

- 1) НИИ онкологии им. П. А. Герцена, г. Москва;
- 2) НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург;
- 3) НИИ онкологии, г. Ростов-на-Дону;
- 4) НИИ онкологии, г. Томск;
- 5) НИИ онкологии г. Екатеринбург.

Задачами региональных научно-исследовательских институтов являются следующие:

- 1) методическое руководство и координация деятельности онкоучреждений;
- 2) разработка мероприятий по повышению квалификации по онкологии врачей и среднего медперсонала;
- 3) анализ причин запущенности заболеваемости по региону;
- 4) периодическое осуществление проверки обоснованности диагноза и правильности лечения;
- 5) лечение отдельных форм онкологической патологии по регионам;
- 6) проведение научно-исследовательской работы по поиску новых методов диагностики и лечения онкологических больных, фундаментальные исследования канцерогенеза.

Главным онкологическим учреждением России являет-

ся онкологический научный центр РАМН. Функции и задачи ОНЦ РАМН совпадают с региональными НИИ. Он является головным учреждением. В состав ОНЦ РАМН входят 3 НИИ: клинический институт, институт экспериментального канцерогенеза, институт эпидемиологии.

Необходимо отметить, что на базе большинства диспансеров созданы кафедры и курсы онкологии мединститутам и университетам. Они занимаются обучением студентов основам онкологии, подготовкой кадров для диспансеров в ординатуре, проведением лечения больных совместно с врачами онкологических отделений и диспансеров, составлением планов лечения и разбором врачебных ошибок.

# III. Этиологические факторы опухолей

Агенты, которые вызывают образование опухолей, называются онкогенами. По природе выделяют следующие основные группы факторов, приводящих к онкогенезу:

- 1) химические;
- 2) физические;
- 3) вирусные;
- 4) генетические.

## 1. Химический онкогенез

К химическому онкогенезу относят пищевой онкогенез, действие канцерогенных веществ, гормональный онкогенез.

### *Пищевой онкогенез*

Во многих исследованиях доказан факт возникновения опухолей под воздействием пищевых продуктов, которые сами по себе не являются химическими канцерогенами. В своих работах Беркит объяснял низкую заболеваемость раком кишечника в африканских странах высоким содержанием в пище растительных волокон, что способствует быстрой эвакуации кишечного содержимого. В рационе западных стран, напротив, низкое содержание растительных во-

локон, что приводит к замедлению пассажа пищи по кишечнику. Медленное продвижение пищевого комка по кишечнику приводит к увеличению количества и активности анаэробных бактерий, ферменты которых, как предполагается, вызывают дегидрогенацию желчных кислот с образованием канцерогенных веществ. Таким образом, необходимо обращать внимание на качественный состав пищи. Медленный пассаж также продлевает время действия любых находящихся в пище канцерогенных веществ. Питание с повышенным содержанием животных жиров по статистике связано с увеличением частоты возникновения рака кишечника и молочной железы. В настоящее время изучается влияние высоких доз витамина С, витамина Е,  $\beta$ -каротина и селена, которые оказывают защитный эффект, что скорее связано с их антиоксидантным действием.

### *Влияние канцерогенных веществ*

Канцерогенные вещества – это вещества, которые достоверно вызывают образование опухоли или по крайней мере вызывают увеличение частоты заболеваемости раком. Большое количество канцерогенных веществ было выявлено во время экспериментов на животных, но из-за разницы в дозах, вызывающих эффект, и метаболических различий между видами нельзя полностью переносить результаты этих исследований на людей. Рассмотрим наиболее значимые в плане возникновения опухолей у людей канцерогенные веще-

ства.

Достоверно выявить канцерогенный эффект той или иной группы веществ довольно сложно, что связано с отсутствием данных об этиологии большинства (95%) опухолей у человека, в большинстве случаев опухоли имеют многофакторное происхождение. Кроме того, большинство агентов, обладающих канцерогенными свойствами, являются причиной опухолей в относительно небольшом количестве случаев. Исключением являются факторы, связанные с курением.

Действие большей части химических канцерогенов связано с изменениями в ДНК, которые могут происходить в виде повреждения пуриновых и пиримидиновых оснований, деления хромосом, разрывов цепей и образования перекрестных связей. Часть химических канцерогенных веществ действует эпигенетически, т. е. они вызывают изменения в регулирующих рост белках без нарушений в геноме. Остальные могут действовать синергично с вирусами (дерепрессия онкогенов) или могут служить инициаторами для других канцерогенных веществ.

По механизму действия выделяют:

1) непосредственные или прямо действующие, канцерогенные вещества, т. е. те, которые действуют локально, в месте поступления в организм и не подвергаются метаболическим изменениям;

2) вещества, вызывающие опухоли только после метаболических преобразований в более активные формы внутри

организма, называются проканцерогенами, а активные канцерогенные производные называются окончательными канцерогенными веществами.

Также канцерогены различаются по активности.

В экспериментальных условиях были определены минимальные концентрации некоторых веществ, обязательно вызывающие развитие опухоли. Например, для сахарина это 10 г/кг/д (огромная доза – канцерогенное вещество с низкой активностью), для 2-нафтиламина –  $10^{-1}$  г/кг/д, бензидина –  $10^{-2}$  г/кг/д и афлатоксина В<sub>1</sub> –  $10^{-6}$  г/кг/д (наиболее мощное известное канцерогенное вещество).

Рассмотрим наиболее значимые и изученные группы канцерогенов.

*Полициклические углеводы:* первым описанным канцерогенным веществом была сажа. П. Потт в 1775 в Лондоне установил, что сажа являлась причиной рака мошонки у трубочистов (так называемого профессионального рака). Сажа из дымоходов накапливалась в складках кожи мошонки, что приводило к развитию рака в ней. Позднее были определены активные канцерогенные вещества в саже и угольной смоле – это группа полициклических углеводов, наиболее активными из которых были бензапирен и дибензантрацен. В экспериментальных исследованиях на животных с применением малых количеств этих полициклических углеводов было доказано участие их в развитии рака кожи.

*Курение сигарет:* как было сказано выше, курение сигарет

приводит к повышению риска возникновения рака. В особенности таких его форм, как рак легкого, мочевого пузыря, гортани и пищевода. Курение сигарет с фильтром и более новых сигарет с низким содержанием никотина и смол ненамного уменьшает риск. Имеются также доказательства того, что риск развития рака, связанного с курением, повышается не только у курильщика, но и у некурящих членов семьи и сотрудников. Рассчитано, что количество смертных случаев от рака из-за курения больше, чем от всех других известных канцерогенных веществ вместе взятых.

В сигаретном дыме содержится множество канцерогенных веществ, наиболее важными из которых являются полициклические углеводы (смолы). Хотя они являются прямо действующими канцерогенными веществами в коже, при развитии рака мочевого пузыря и легких они выступают как проканцерогены. Метаболизм их можно представить в следующем: вдыхаемые полициклические углеводы после преобразования в печени при помощи микросомального фермента арилгидроксилазы превращаются в эпоксиды. Эпоксиды (окончательные канцерогенные вещества) являются активными соединениями, связывающимися с аминокислотой гуанином в ДНК, что ведет к злокачественному преобразованию. При изучении рака легкого у курильщиков активность арилгидроксилазы была намного выше, чем у некурящих и курильщиков, не имеющих рака. Риск развития рака варьирует в различных исследованиях, но было установле-

но, что у человека, выкуривающего 1 пачку сигарет в день в течение 10 лет (10 лет «накопления»), он приблизительно в десять раз выше, чем у некурящего. Если курильщик бросает курить, то снижение риска возникновения рака до уровня некурящего происходит приблизительно через 10 лет.

*Ароматические амины:* воздействие ароматических аминов (бензидина, нафтиламина) вызывает увеличение частоты возникновения рака мочевого пузыря (впервые их действие было обнаружено у рабочих кожной и химической отраслей промышленности). Ароматические амины по механизму действия являются проканцерогенами, которые проникают в организм через кожу, легкие и кишечник, и их канцерогенный эффект проявляется в основном в мочевом пузыре. В организме они трансформируются в канцерогенные метаболиты, которые выделяются почками. Накопление мочи в мочевом пузыре усиливает канцерогенный эффект в слизистой оболочке. Различные биологические виды имеют неодинаковую чувствительность к действию ароматических аминов. Человек и собаки наиболее восприимчивы, крысы и кролики – намного меньше. Эти различия подтверждают то, что проканцерогены (которые должны преобразоваться в организме в окончательные канцерогенные вещества) могут оказывать различные влияния на разные виды из-за различий в метаболических процессах. Эти различия являются серьезным препятствием в изучении канцерогенности новых лекарств.

*Цикламаты и сахарин:* эти вещества являются искусственными подсластителями, которые широко используются больными с сахарным диабетом. Чаще всего большие количества этих веществ приводили к раку мочевого пузыря у экспериментальных животных. Четких доказательств канцерогенности их для человека нет, так как не определены их окончательные метаболиты.

*Азокрасители:* эти красители раньше использовались как продовольственные окрашивающие вещества, пока не было доказано, что они вызывают развитие опухолей печени у крыс. После этого были запрещены. Менее опасные представители этой группы, такие как трипановый синий и синька Эванса, до сих пор используются для окраски гистологических препаратов.

*Нитрозамины:* вещества взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами и цитоплазматическими макромолекулами. Нитрозамины образуются путем преобразования нитритов в желудке. Нитриты находятся практически во всех продуктах, так как они часто используются как консерванты, главным образом в мясных продуктах – ветчине, колбасе и т. д. Прямое локальное действие нитрозаминов является наиболее важной причиной возникновения рака пищевода и желудка. Заметное снижение заболеваемости раком желудка в последние 2 десятилетия в США произошло благодаря улучшению условий хранения продовольствия с широким использованием холодильных установок, что позволило

уменьшить потребность в консервантах. Высокая заболеваемость раком желудка в Японии связана с потреблением больших количеств копченой рыбы (содержащей полициклические углеводы), а не благодаря высокому содержанию нитрозаминов в продуктах.

*Афлатоксин:* это ядовитый метаболит, выделяемый грибом *Aspergillus flavus*, который, как предполагается, является основной причиной рака печени у людей. Гриб растет на неправильно хранимом продовольствии, особенно зерне и арахисе. В Африке поступление больших количеств афлатоксина с пищей сопровождается высокой частотой возникновения гепатоцеллюлярного рака. Метаболизм афлатоксина заключается в окислении печеночными ферментами, что приводит к появлению канцерогенного вещества, которое связывает гуанин в ДНК клеток печени. Попадание больших количеств токсина вызывает острый некроз клеток печени, сопровождаемый регенераторной гиперплазией и развитием рака. При поступлении меньших количеств (афлатоксин – очень мощное канцерогенное вещество) в течение длительного периода преобладает канцерогенный эффект.

*Бетельный лист:* жевание бетельного листа и бетельного ореха в Шри-Ланке и некоторых областях Индии связано с высокой заболеваемостью раком ротовой полости. Канцерогенный агент не был идентифицирован, но, как полагают, он присутствует или в бетельном орехе, или в измельченном известняке, или в табаке, которые обычно жуют вместе с бе-

тельным листом.

*Противоопухолевые лекарства:* некоторые лекарства, используемые для лечения опухолей (алкилирующие агенты типа циклофосфида, бисульфана, хлорамбуцила и тиотефа), воздействуют на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых клетках, в нормальных клетках и могут вызывать злокачественные мутации. Наиболее частым неопластическим осложнением химиотерапии рака является такое заболевание крови, как лейкопения.

*Асбест:* асбест широко использовался как изоляционный и огнеупорный материал. Самое большое индивидуальное поражение асбестом происходило у рабочих верфей во время Второй мировой войны. Кроцидолит (разновидность асбеста), имеющий самые тонкие волокна (диаметр  $< 0,5$  мкм), представляет наибольшую опасность. Асбестоз также ведет к быстрой фиброзной пролиферации в плевре, что приводит к образованию волокнистых бляшек, которые вместе с фиброзом легочной ткани являются надежными радиологическими индикаторами запыления легких асбестом. Асбест способствует развитию двух типов злокачественных опухолей:

1) злокачественная мезотелиома – это редкое новообразование развивается из мезотелиальных клеток, главным образом в плевре, но также может наблюдаться в брюшине и перикарде. Почти все пациенты со злокачественной мезотелиомой имеют в анамнезе работу с асбестом;

2) бронхогенная карцинома – у людей, работавших с ас-

бестом, риск возникновения рака легкого приблизительно в два раза выше, чем в популяции; риск значительно возрастает, если человек курит.

*Промышленные канцерогенные вещества:* было выявлено множество других агентов, вызывающих развитие опухолей, связанных с профессиональными вредностями. Рабочие в сельском хозяйстве больше подвержены заболеваемости раком кожи и в меньшей степени раком легких, что связано с мышьяком, который входит в состав некоторых пестицидов. У шахтеров повышение заболеваемости раком легкого связано с ингаляцией тяжелых металлов, таких как никель, хром и кадмий. Винилхлорид, используемый в производстве поливинилхлорида, связан с возникновением злокачественных сосудистых новообразований (ангиосарком) печени.

### *Гормональный онкогенез*

*Эстрогены* — у больных с гормонально-активными (синтезирующими эстроген) опухолями яичника (зернисто-клеточная опухоль) или с постоянными нарушениями овуляции (возникающими в результате повышения уровня эстрогенов) часто развивается рак эндометрия. Эстрогены вызывают гиперплазию эндометрия, которая сопровождается сначала цитологической дисплазией, переходящей затем в неоплазию.

*Гормоны и рак молочной железы* — поскольку у мышей только женского пола развивался рак молочной железы после воздействия фактора молока Биттнера, было доказано,

что эстрогены так или иначе причастны к возникновению заболевания. После введения мужским особям мышей эстрогенов они становились в одинаковой степени восприимчивыми к возникновению рака. Однако массовые обследования пациенток, принимающих оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, показали, что риск развития рака молочной железы увеличивается незначительно. Современные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов не увеличивают риска развития рака молочной железы.

Другим фактом гормонального онкогенеза было применение *диэтилстилбэстрола* (синтетический эстроген) в высоких дозах с 1950 по 1960 г. для лечения угрожающего выкидыша. У детей, которые внутриутробно были подвержены влиянию диэтилстилбэстрола, было определено значительное увеличение заболеваемости светлоклеточной аденокарциномой, которая является редким раком влагалища и развивается у молодых женщин между 15 и 30 годами.

*Стероидные гормоны* — использование оральных контрацептивов и анаболических стероидов иногда связывают с возникновением доброкачественных печеночноклеточных аденом. Также было описано несколько случаев возникновения печеночноклеточного рака.

## **2. Физический (лучевой) онкогенез**

Многие виды излучений могут приводить к развитию опу-

холей, наиболее вероятно в результате прямого эффекта на ДНК или из-за активации клеточных онкогенов.

### *Ультрафиолетовое излучение*

Солнечное ультрафиолетовое излучение играет роль в возникновении различных видов рака кожи, включая плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и злокачественную меланому. Новообразования кожи особенно часто возникают у светлокожих людей, находящихся длительно на солнце. Это объясняется недостаточным защитным эффектом кожного пигмента меланина. Напротив, рак кожи, включая меланому, очень редко наблюдается у темнокожих рас. Ультрафиолетовый свет, как полагают, стимулирует формирование связей между пиримидиновыми основаниями в молекуле ДНК. В норме измененная молекула ДНК быстро восстанавливается. Рак развивается при неэффективном функционировании механизмов репарации ДНК, что наблюдается у пожилых людей и у людей с пигментной ксеродермой.

### *Рентгеновское излучение*

Первые рентгенологи, занимавшиеся изучением рентгеновского излучения, подвергались воздействию излучения с малой проникающей способностью. Часто у них развивался лучевой дерматит, что приводило к увеличению заболеваемости раком кожи. По мере увеличения проникающей способности излучения, у последующего поколения рент-

генологов увеличилась заболеваемость лейкемией. Современные рентгенологи имеют высокоэффективные защитные средства против рентгеновского излучения. В 50-х гг. полагали, что увеличенный тимус является причиной обструкции дыхательных путей у грудных детей. Поэтому дети с респираторным дистресс-синдромом подвергались лучевой терапии шеи для уменьшения размеров тимуса, что привело к возникновению у большого количества этих детей папиллярного рака щитовидной железы через 15—25 лет. Одним из осложнений радиотерапии злокачественных опухолей является развитие индуцированных излучением злокачественных новообразований, обычно сарком, через 10—30 лет после лучевой терапии. Диагностические рентгенологические исследования используют настолько малые дозы радиации, что они не приводят к увеличению заболеваемости раком. Единственное исключение – это рентгенологическое исследование брюшной полости во время беременности, которое может привести к развитию лейкемии у плода.

### *Радиоизотопы*

Канцерогенный эффект радиоактивных материалов впервые был определен в результате расследования причин возникновения большого количества остеосарком у рабочих фабрики, где использовались радийсодержащие краски в производстве люминесцентных циферблатов. Эти рабочие собирали волокна кисточек в тонкий пучок языком и губа-

ми, глотая, таким образом, большие количества радия. Радиоактивный радий попадает в кости, что и приводит к развитию остеосарком. Профессиональная вредность, обусловленная работой с радиоактивными полезными ископаемыми в шахтах Центральной Европы и Западной Америки, связана с увеличением заболеваемости раком легких.

Торотраст, радиоактивный препарат, содержащий радиоактивный торий, использовался в радиологической диагностике с 1930 по 1955 г. Торотраст накапливается в печени и увеличивает риск возникновения нескольких типов рака печени, включая ангиосаркому, печеночноклеточный рак и холангиокарциному (рак из желчных протоков).

Радиоактивный йод, который используется для лечения некоторых болезней щитовидной железы, приводит к увеличению риска развития рака, который возникает через 15—25 лет после лечения. Риск такой терапии оценивается по характеру первичной болезни, терапевтическому эффекту и возрасту пациента.

### *Радиоактивное загрязнение*

Особенно крупной катастрофой, связанными с массивным радиоактивным загрязнением, является авария на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г., когда в атмосферу попали радиоактивный йод и ряд других радиоактивных изотопов, что привело к поражению десятков тысяч людей.

Памятна атомная бомбардировка Хиросиме и Нагасаки, после которой у людей значительно увеличилась заболеваемость лейкемией и раком молочной железы, легких и щитовидной железы. Жители Маршалльских островов случайно подверглись воздействию радиоактивных осадков во время атмосферного испытания ядерной бомбы на юге Тихого океана. Радиоактивные осадки были богаты радиоактивным йодом, что привело к развитию множественных новообразований щитовидной железы.

Вся доза облучения, получаемая человеком при рентген- и радиоизотопных исследованиях, исходящая от атомных электростанций и т. п. в настоящее время составляет менее 1% от общего облучения; остальная доза приходится на излучения радиоактивных пород, непосредственно Земли и космических лучей (на неустраняемое фоновое излучение).

### **3. Генетический онкогенез**

В большинстве случаев генетическая предрасположенность к развитию новообразований возникает из-за унаследованной потери одного или нескольких генов подавления (супрессии) опухоли. Гены супрессии опухолей кодируют синтез веществ, регулирующих рост тканей. Потеря обеих генов, как правило, приводит к развитию опухолей. Потеря даже одного гена p53 приводит к нарушению и снижению функции клеток и неоплазии.

*Таблица 1. Гены супрессии опухолей у человека*

Название гена	Хромосома	Заболевание
APC (аденоматозного полипоза кишечника)	5q21	Семейный полипоз кишечника
Rb1 (ретинобластомы)	13q14	Ретинобластома, остеосаркома и др.
WT-1 (опухоль Вильмса)	11p13	Опухоль Вильмса, другие опухоли
p53	17p12—13	Опухолевый синдром Ли-Фромени
NF-1 (нейрофиброматоза)	17q11	Нейрофиброматоз (1 тип)
DCC (делетированный при раке кишечника)	18q21	Рак кишечника

### *Новообразования с наследованием по законам Менделя*

Ответственные за возникновение опухолей гены могут быть доминантными или рецессивными. Если ген является доминантным, то осуществляется синтез молекул, вызывающих образование опухоли. Если ген является рецессивным, то для развития опухоли необходимо отсутствие нормальных генов, необходимых для поддержания нормального контроля над ростом.

*Ретинобластома* – это редкое злокачественное новообразование сетчатки наблюдается у детей, и в 10% случаев оно является наследственным. Морфологические признаки семейной ретинобластомы не отличаются от ненаследственной формы. Однако семейная форма имеет характерные особенности: она обычно двусторонняя, при хромосомном анализе обязательно обнаруживается нарушение структуры длинного плеча 13 хромосомы (13q14, ген ретинобластомы Rb1), в

некоторых случаях происходит спонтанное выздоровление. При этом личности с регрессировавшей опухолью становятся носителями гена ретинобластомы и передают его потомству. Ретинобластома передается по доминантному типу в результате высокой частоты делеции первоначально нормальной 13 хромосомы. Таким образом, Rb1 ген является геном супрессии опухоли. При недавних исследованиях было обнаружено присутствие подобных нарушений в 13 хромосоме при некоторых других опухолях, включая остеосаркому и мелко-клеточный недифференцированный рак легкого. Кроме того, у выживших после семейной ретинобластомы, как оказалось, имеется высокий риск возникновения мелкоклеточного недифференцированного рака легких, особенно, если они курят сигареты.

*Опухоль Вильмса (нефробластома)* – злокачественное новообразование почки, которое развивается главным образом у детей. Во многих случаях определяется делеция части 11 хромосомы. Спорадические и семейные случаи имеют механизм сходный с таковым при ретинобластоме. Также нарушения в 11 хромосоме (11p13) идентифицируются при других типах опухолей. WT-1 также является геном супрессии опухоли.

Другие унаследованные новообразования также имеют наследственную предрасположенность. Ранее полагали, что они наследуются по доминантному типу, но это представление было переоценено после открытия рецессивных генов

супрессии опухолей.

1. Нейрофиброматоз (1 тип болезни Реклингаузена) – эта опухоль характеризуется развитием множественных нейрофибром и пигментированных пятен неправильной формы на коже (цвета «кофе с молоком»). При нейрофиброматозе, NF-1 ген (хромосома 17q11) или отсутствует, или имеет нарушенное строение, что ведет к потере NF-1 супрессорного белка. NF-1 белок, как предполагается, регулирует активность производных (гуанин-связывающие «G» белки) протоонкогена. При потере NF-1 рост-активирующий эффект G белков ничем не компенсируется.

2. Множественный эндокринный аденоматоз – проявлением данного заболевания являются доброкачественные новообразования в щитовидной, паращитовидных железах, гипофизе и мозговом веществе надпочечников.

3. Семейный полипоз кишечника – полипоз кишечника характеризуется многочисленными аденоматозными полипами в кишечнике. Имеется потеря гетерозиготности на длинном плече 5 хромосомы, APC гена. В конечном итоге развивается рак кишечника у всех пациентов, которым не выполняется колонэктомия. Данное заболевание является самым наглядным доказательством теории многочисленных толчков, последовательно приводящих к возникновению злокачественного новообразования. Синдром Гарднера – вариант, при котором кишечные полипы сочетаются с доброкачественными новообразованиями и кистами в костях,

мягких тканях и коже.

4. Синдром невоидного базальноклеточного рака – это нарушение характеризуется диспластическими меланоцитарными невусами и базальноклеточным раком кожи.

#### *Новообразования с полигенетическим наследованием*

Многие распространенные новообразования являются семейными в меньшей степени, т. е. они возникают у родственных личностей более часто, чем в популяции вообще.

*Рак молочной железы* – родственники (матери, сестры, дочери) женщин, заболевших раком молочной железы в предменопаузном периоде, имеют повышенный риск возникновения рака молочной железы (в пять раз выше, чем в общей популяции).

*Рак кишечника* – рак кишечника обычно наблюдается в семьях с наследственным семейным полипозом кишечника.

## **4. Вирусный онкогенез**

ДНК– и РНК-вирусы могут стать причиной неоплазий. Существуют различные методики для выявления присутствия вирусного генома в клетке:

- 1) определение вирус-специфичных антигенов на инфицированных клетках;
- 2) методом гибридизации обнаруживаются вирус-специфичные последовательности нуклеиновых кислот;

### 3) обнаружение вирус-специфичной мРНК.

#### *Онкогенные РНК-вирусы*

Онкогенные РНК-вирусы (ретровирусы, которые раньше назывались онкорнавирусами) являются причиной многих новообразований у экспериментальных животных. Роль ретровирусов была доказана и для некоторых опухолей человека.

1. *Японская Т-клеточная лейкемия.* Эта форма лейкемии была впервые описана в Японии. Ретровирус (человеческий Т-лимфоцитарный вирус I типа [HTLV-I]) был выделен из клеток этой опухоли. Предполагают, что вирус играет прямую этиологическую роль.

2. *Опухоли, связанные с ВИЧ-инфекцией.* Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является ретровирусом (лентивирусом), который поражает в основном Т-лимфоциты (хелперы) человека и вызывает развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Доказана роль этого вируса в онкогенезе злокачественных В-клеточных лимфом при СПИДе.

3. *Другие опухоли* – имеются неточные доказательства вирусного происхождения некоторых опухолей кроветворной системы. Биоптаты тканей, взятых от многих пациентов с лейкемиями и лимфомами, содержат вирусную обратную транскриптазу, а также имеются сообщения о выделении вируса в культурах или идентификации вирусной нуклеиновой

кислоты в ДНК опухолевых клеток при лейкемии.

### *Онкогенные ДНК-вирусы*

Несколько групп ДНК-вирусов могут быть причиной новообразований у человека.

*Вирусы папилломы* — эти вирусы вызывают доброкачественные эпителиальные новообразования в коже и слизистых оболочках, включая обычные бородавки, остроконечные кондиломы и рецидивирующие папилломы гортани (папилломатоз гортани).

*Вирус Эпштейна—Барра (EBV)* — этот герпес-вирус является причиной инфекционного мононуклеоза — широко распространенного острого инфекционного заболевания. Также он причастен к развитию лимфомы Беркита и назофарингеального рака.

*Вирус гепатита В* — этот вирус, как полагается, является причиной печеночноклеточного рака в Африке, где наблюдается высокая заболеваемость гепатитом В и имеется большое количество носителей данного вируса. Длительная пролиферация печеночных клеток (регенерация) в ответ на вирусное повреждение, вероятно, является основным фактором, предрасполагающим к неопластической трансформации.

Открытие американскими учеными Н. Temin и D. Baltimore в 1970 г. обратной транскриптазы значительно подкрепило идею вирусного происхождения опухолей. Впервые же вирусную теорию происхождения опухолей

сформулировал отечественный исследователь Л. А. Зильбер (1946). Он был первым, кто предложил идею об интеграции вирусного и клеточного генетического материала. Суть вирусно-генетической теории заключается в том, что вирус впрыскивает свой геном в геном клетки. Обосновавшись в клеточной ДНК, ген вируса становится частью наследственного аппарата клетки, размножается вместе с ней и таким образом сохраняется в дочерних поколениях. При благоприятных условиях (например, под влиянием мутагенов) ген вируса из латентного состояния переходит в активное, что приводит к стойким наследственным изменениям клетки. Клетка превращается из нормальной в опухолевую, которая и служит затем источником роста опухоли. При всей привлекательности вирусной концепции происхождения опухолей едва ли все опухоли человека и животных имеют вирусную этиологию. Но тем не менее значительные успехи, достигнутые за последние годы именно в области онковирусологии, привели к созданию теории онкогенов, которая в настоящее время получила наибольшее признание, среди теорий канцерогенеза.

Как оказалось, все опухолеродные вирусы в своем геноме содержат специфические последовательности нуклеотидов, ответственные за способность превращать нормальные клетки в опухолевые. Эти последовательности нуклеотидов получили название онкогены, так как кодируемые этими генами белки необходимы для трансформации клетки. Чаще

всего вирусы содержат 1—2 таких гена в своем геноме. А всего известно на сегодняшний день около 30 вирусов онкогенов. Американские исследователи R. Hubner и O. Todaro в 1972 г. впервые высказали предположение, что вирусные онкогены имеют клеточное происхождение. И действительно оказалось, что онкогены не являются исходно присущими вирусам, а захвачены ими из генома тех клеток, в которых они обитали. Сейчас клеточное происхождение вирусных онкогенов является общепринятым и никем не оспаривается. Аналоги всех вирусных онкогенов были обнаружены в клеточных геномах самых различных клеток — от дрожжевых до человека. Клеточные аналоги вирусных онкогенов в нормальных клетках из-за своей неактивности названы «молчащими» генами, или протоонкогенами. Общее число генов человека примерно 100 тыс. Полагают, что среди них имеется около 100 истинных протоонкогенов. Функция клеточных протоонкогенов в нормальных клетках недостаточно ясна, хотя все исследователи соглашаются, что эти гены выполняют какую-то важную биологическую функцию в клетках. Преобладает мнение, что эти гены активны в процессе дифференциации и развития клеток, что они регулируют синтез белка, необходимого для роста и деления клеток.

В неизменной форме клеточные протоонкогены не способны трансформировать клетки. Эту способность они приобретают, если по тем или иным причинам изменяется их

структура или нарушается контроль над ними, что приводит соответственно к продукции структурно измененного белка либо к избыточной, неадекватной или аномальной их экспрессии. В опухолевых клетках активные протоонкогены называются клеточными онкогенами, или трансформирующими генами. При переносе этих генов из трансформированных клеток в нормальные они способны превращать их в опухолевые.

Таким образом, в основе современной теории канцерогенеза – теории онкогенов (R. Huebner, G. Todaro) – лежит предпосылка, что главным звеном опухолевой трансформаций является клеточный онкоген, вернее, переход его из неактивного состояния (протоонкогена) в активную форму. Этот переход происходит под влиянием различных факторов – физических, химических канцерогенов, онковирусов. Активация онкогена – это самое начальное событие в канцерогенезе.

## IV. Классификация опухолей

В онкологии используют следующие классификации опухолей:

1. *По клиническому течению.* Выделяют опухоли доброкачественные и злокачественные. Доброкачественным опухолям свойственны экспансивный рост, они не инфильтрируют окружающую ткань, зрелые, формируют псевдокапсулу из сдавленной нормальной ткани и коллагена, в них преобладает тканевой атипизм, не характерно метастазирование. Злокачественные опухоли, напротив, незрелые, растут, инфильтрируя окружающие ткани, преобладает клеточный атипизм, часто метастазируют.

2. *Гистогенетическая классификация.* В зависимости от того, из какой ткани развилась опухоль, различают следующие гистогенетические варианты:

- 1) эпителиальной ткани;
- 2) мышечной ткани;
- 3) соединительной ткани;
- 4) сосудов;
- 5) меланинообразующей ткани;
- 6) системы крови;
- 7) нервной системы и оболочек мозга;
- 8) тератомы.

3. *По степени зрелости* (согласно классификациям ВОЗ).

В основу этой классификации положен принцип выраженности атипии. Зрелые опухоли характеризуются преобладанием тканевого атипизма, незрелые – клеточного.

4. *Онкоонкологическая классификация* – согласно Международной классификации болезней (МКБ).

5. *По распространенности процесса* – международная система TNM, где T (*tumor*) – характеристика опухоли, N (*nodus*) – наличие метастазов в лимфатические узлы, M (*metastasis*) – наличие отдаленных метастазов.

Необходимость классификации онкологических заболеваний диктуется многообразием опухолей, которые различаются по цитологическим и гистологическим характеристикам, первичной локализации и особенностям метастазирования, клиническому течению и прогнозу.

Деление опухолей на доброкачественные и злокачественные по морфологическим признакам иногда противоречит клинической характеристике, имеются свои исключения. Так, считающийся доброкачественным коллоидный зоб метастазирует, а дающая местный деструктивный рост базалиома кожи не метастазирует. Высокодифференцированный папиллярный рак щитовидной железы не всегда можно отличить от доброкачественной аденомы. В злокачественной опухоли с низкой степенью дифференцировки ткани даже опытный патоморфолог не всегда определит гистогенез, так как недифференцированный рак по данным гистологического исследования трудно отличить от саркомы. Сходство с

саркомой проявляет мелкоклеточный рак легкого.

В 1959 г. ВОЗ опубликовала всеобщую номенклатуру опухолей человека. Она соответствует уровню современной онкоморфологии, но неудобна для практического использования. Успешное взаимодействие между патологоанатомами и лечащими врачами может быть достигнуто только на основе общепринятой номенклатуры и схожести во взглядах на сущность самого патологического процесса. Это подразумевает необходимость использования в классификации общепринятой, информативной терминологии, понятной всем участникам лечебно-диагностического процесса, патологоанатомам, медицинским статистикам и экспериментаторам.

В большей степени таким требованиям отвечает Международная TNM-классификация злокачественных новообразований. Формирование групп по системе TNM ориентировано на прогноз заболевания, который зависит главным образом от распространенности новообразования к моменту установления диагноза. Первое издание Международной TNM-классификации датируется 1968 г., второе было в 1974 г., третье – в 1978 г., четвертое – в 1987 г. В настоящее время приняты критерии, определенные редакцией пятого издания (1997). Все изменения, дополнения и уточнения, последовательно принимавшиеся комитетом по TNM-классификации Международного противоракового союза, были направлены на то, чтобы категории, определяющие стадию заболевания, формировали максимально однородную по прогнозу группу

больных.

TNM-классификация, принятая для описания анатомической распространенности опухоли, согласно пятому изданию оперирует тремя основными категориями:

T (опухоль) – характеризует распространенность первичной опухоли;

N (узел) – отражает состояние регионарных лимфатических узлов;

M (метастаз) – указывает на наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Существует также категория G, характеризующая степень дифференцировки ткани опухоли, имеет значение дополнительного критерия злокачественности опухоли.

Каждая отдельная локализация опухоли может быть определена по клиническим (клиническая классификация) и патоморфологическим (патологическая классификация) данным. Рассмотрим общие принципы TNM-классификации.

Клиническая классификация проводится до лечения на основании результатов физикальных, лучевых, эндоскопических и лабораторных методов, цитологического и гистологического исследования биоптатов, хирургической ревизии.

*Первичная опухоль (T).* В рамках клинической классификации категория T может иметь следующие значения. T<sub>x</sub> используется тогда, когда размеры и местное распространение опухоли оценить невозможно. Такая ситуация возникает при опухолях внутренних органов у больных, которым хирург-

гическая ревизия не может быть выполнена в связи с вескими противопоказаниями или отказом пациента от операции. Без хирургической ревизии невозможно уточнить категорию T при опухолях почки, поджелудочной железы, желудка, яичников и др.

T<sub>0</sub> – первичная опухоль не определяется. Это нередкая ситуация в клинической онкологии. По некоторым данным среди больных с метастазами в лимфатических узлах шеи у 8% из них выявить первичную локализацию не удастся. У некоторых больных рак молочной железы манифестирует метастазом в подмышечный лимфатический узел Зоргиуса, а рак легкого первоначально может проявляться метастазами в надключичные лимфатические узлы. Первичный очаг локализации может проявиться значительно позже, но иногда его не находят ни хирурги, ни патологоанатомы. У больных с канцероматозом брюшной полости в запущенных случаях первичную локализацию опухоли можно лишь предположить. Диагноз в таких случаях формулируют как «распространенную злокачественную опухоль с неуточненной первичной локализацией».

T<sub>is</sub> (*carcinoma in situ*, преинвазивная карцинома, внутриэпителиальная форма рака) – начальный этап развития злокачественной опухоли без признаков инвазии через базальную мембрану и диссеминации опухолевого процесса. Она обычно оказывается находкой патогистолога, исследующего полип, язву, эрозию и пр.

$T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  – обозначения размеров, характера роста, взаимоотношения первичной опухоли с пограничными тканями и органами. Критерии, по которым определяют цифровые символы категории  $T$ , зависят от локализации первичной опухоли. Для опухолей молочной железы, щитовидной железы, мягких тканей таким критерием является максимальный размер опухоли. Так, опухоль молочной железы с максимальным размером не более 2 см обозначается  $T_1$ , больше 2 см, но не больше 5 см соответствует  $T_2$ , больше 5 см обозначается  $T_3$ . Первичная опухоль мягких тканей меньше 5 см обозначается  $T_1$ , больше 5 см –  $T_2$ . У больных с опухолями пищеварительного тракта категорию  $T$  определяет не размер опухоли, а глубина инвазии в стенку пораженного органа. При раке желудка инвазия слизистой и подслизистой оболочек обозначается  $T_1$ , инвазия мышечного слоя соответствует  $T_2$ , инвазия серозной –  $T_3$ . Максимальный размер опухоли при этом не учитывается.

Такой подход связан с тем, что TNM-классификация ориентирована на прогноз заболевания, который при новообразованиях пищеварительного тракта зависит не от размера опухоли, а от глубины инвазии. Небольшая эндофитная (с преимущественным внутренним ростом) опухоль желудка, инфильтрирующая все слои, включая серозную оболочку, обуславливает худший прогноз, чем большая экзофитная (с наружным ростом) опухоль, достигающая лишь мышечно-

го слоя. Характеристику первичной опухоли у больных с меланомой кожи устанавливают только после гистологического исследования удаленного препарата (pT), и зависит она от уровня инвазии по Кларку. При опухолях некоторых локализаций (в поджелудочной железе, шейке или тела матки, яичников, предстательной железы) определение цифровых символов категории T у больных зависит от того, ограничено ли новообразование пораженным органом или распространяется на окружающие ткани. В случае если оно распространяется, то определяют, насколько далеко зашла внешняя инвазия. Например, при раке тела матки опухоль, ограниченную телом, обозначают T<sub>1</sub>, распространение ее на шейку – T<sub>2</sub>, инвазию придатков или влагалища – T<sub>3</sub>, прорастание в мочевого пузыря или прямую кишку – T<sub>4</sub>. Категория T<sub>4</sub> почти при всех локализациях связана с выходом первичной опухоли за пределы пораженного органа. К категории T<sub>4</sub> относят также воспалительную рожеподобную форму рака молочной железы, предопределяющую плохой прогноз независимо от объема поражения.

*Состояние регионарных лимфатических узлов* (N) обозначают категориями N<sub>x</sub>, N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>. TNM-классификация четко определяет группы лимфатических узлов, входящих в лимфоколлектор любой локализации первичной опухоли. Так, для опухолей молочной железы это подмышечные, подключичные, интерпекторальные и внутренние маммарные лимфатические узлы на стороне поражения. Катего-

рия N служит для характеристики поражения только регионарных лимфатических узлов. При раке молочной железы надключичные и шейные лимфатические узлы так же, как и все лимфатические узлы на противоположной стороне, не относят к регионарным, метастазы в них классифицируются как отдаленные, для чего используется категория M<sub>1</sub>. Итак, в рамках TNM-классификации категория N может принимать следующие значения:

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов. Невозможна, например, достоверная предоперационная оценка состояния регионарных лимфатических узлов у больных раком легкого, желудка, толстой кишки, матки, мочевого пузыря, предстательной железы и др. Данные ультразвукового исследования, компьютерной томографии, свидетельствующие об увеличении лимфатических узлов в регионарных коллекторах перечисленных локализаций, позволяют лишь заподозрить их метастатическое поражение, а нормальные размеры лимфатических узлов не отвергают возможности метастазов.

N<sub>0</sub> – нет клинических признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах. Категорию N<sub>0</sub>, определенную до операции по клиническим признакам или после операции на основании визуальной оценки удаленного препарата, уточняют результатами гистологического исследования. В макроскопически неизмененном лимфатическом узле при микроскопическом исследовании может быть обнаружен мета-

стаз, уточняющий классификационную оценку, и тогда клиническую категорию  $M_0$  заменяют патологической категорией  $pN_1$ .

$N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$  отражают различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов. Критерии, определяющие цифровые символы категории, зависят от локализации первичной опухоли. При раке пищевода, желчного пузыря, раке шейки и тела матки, поджелудочной железы, яичников, раке кожи, злокачественных опухолях мягких тканей, костей учитывают лишь факт метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, которое классифицируется категорией  $N_1$ ; категорий  $N_2$  и  $N_3$  для этих локализаций не существует. При раке толстой кишки учитывают число пораженных лимфатических узлов: от 1 до 3 лимфатических узлов соответствует  $N_1$ , больше 4 лимфатических узлов –  $N_2$ . При раке желудка также учитывают число лимфатических узлов, пораженных метастазами: от 1 до 6 –  $N_1$ , от 7 до 15 –  $N_2$ , больше 15 –  $N_3$ . У больных раком молочной железы подвижные метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения расценивают как  $N_1$ , ограниченно подвижные, фиксированные друг к другу метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения относят к категории  $N_2$ , метастазы во внутренние маммарные лимфатические узлы на стороне поражения –  $N_3$ . Надключичные и шейные лимфатические узлы так же,

как и все лимфатические узлы на противоположной стороне, не относят к регионарным, и метастазы в них классифицируют как отдаленные –  $M_1$ .

*Отдаленные метастазы (M).* В данной классификации эта категория может принимать значения  $M_X$ ,  $M_0$ ,  $M_1$ .

$M_X$  – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов. Такая ситуация складывается в том случае, когда предположение об отдаленных метастазах у онкологического больного не может быть верифицировано специальными методами исследования либо в связи с невозможностью применить эти методы, либо из-за недостаточной разрешающей их способности. Рентгенограмма и даже КТ органов грудной клетки не всегда могут служить достоверным подтверждением или отрицанием метастазов в легких, УЗИ не дает оснований для категорического суждения о состоянии парааортальных лимфатических узлов или о природе очагового поражения печени.

$M_0$  – нет признаков отдаленных метастазов. Эта категория может быть уточнена и изменена, если при хирургической ревизии или в процессе патологоанатомического вскрытия выявляются отдаленные метастазы. Тогда категорию  $M_0$  изменяют на категорию  $M_1$ , если патогистологическое исследование не проводилось, или на категорию  $pM_1$ , если наличие отдаленных метастазов подтверждается данными патогистологического исследования.

$M_1$  – есть отдаленные метастазы. В зависимости от локализации метастазов категория  $M_1$  может быть дополнена символами, уточняющими мишень метастазирования: PUL – легкие, PLE – плевра, OSS – кости, BRA – головной мозг, HEP – печень, LYM – лимфатические узлы, MAR – костный мозг, PER – брюшина, SKI – кожа, OTH – другие.

*Патоморфологическая классификация (pTNM)* проводится по результатам гистологического исследования хирургических препаратов или препаратов, полученных в процессе патологоанатомического вскрытия.

Первичную опухоль (pT) в рамках патологической классификации обозначают символами  $pT_x$ ,  $pT_0$ ,  $pT_{is}$ ,  $pT_1$ ,  $pT_2$ ,  $pT_3$ ,  $pT_4$ .

$pT_x$  – первичная опухоль не может быть оценена гистологически.

$pT_0$  – при гистологическом исследовании признаки первичной опухоли не обнаружены.

$pT_{is}$  – преинвазивная карцинома.

$pT_1$ ,  $pT_2$ ,  $pT_3$ ,  $pT_4$  – гистологически доказанное нарастающее степени распространенности первичной опухоли.

Состояние регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования (pN) характеризуется символами  $pN_x$ ,  $pN_0$ ,  $pN_1$ ,  $pN_2$ ,  $pN_3$ .

$pN_x$  – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены по результатам гистологического исследования.

$pN_0$  – метастазы в регионарных лимфатических узлах гистологически не обнаружены.

$pN_1$ ,  $pN_2$ ,  $pN_3$  – гистологически подтвержденное нарастающие степени поражения регионарных лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы ( $pM$ ) по данным гистологического исследования представляются символами  $pM_x$ ,  $pM_0$ ,  $pM_1$ .

$pM_x$  – отдаленные метастазы гистологически не могут быть верифицированы.

$pM_0$  – при гистологическом исследовании отдаленные метастазы не выявлены.

$pM_1$  – отдаленные метастазы подтверждены результатами гистологического исследования.

Гистопатологическая дифференцировка ткани опухоли ( $G$ ), характеризующая степень злокачественности опухоли, которую в рамках TNM-классификации обозначают символами  $G_x$ ,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ .

$G_x$  – степень дифференцировки ткани не может быть установлена.

$G_1$  – высокая степень дифференцировки.

$G_2$  – средняя степень дифференцировки.

$G_3$  – низкая степень дифференцировки.

$G_4$  – недифференцированная опухоль.

Чем ниже степень дифференцировки, тем более злокачественна опухоль, выше ее инвазивность и способность к метастазированию, поэтому хуже прогноз. Однако, чем ни-

же степень дифференцировки, тем чувствительнее опухоль к лучевым и цитостатическим лекарственным воздействиям. Таким образом, степень дифференцировки ткани опухоли существенно влияет на программу лечения онкологического больного и служит одним из критериев прогноза. При некоторых локализациях первичной опухоли категория G определяет стадию заболевания (опухоль мягких тканей, костей, щитовидной железы, предстательной железы).

Система TNM позволяет точно и лаконично охарактеризовать злокачественную опухоль любой локализации. Однако 6 степеней категории T, 4 степени категории N, 3 степени категории M в сумме обуславливают 72 варианта характеристик опухоли. С учетом 4 степеней категории G число вариантов существенно возрастает, и практическое использование классификации становится затруднительным.

В целях уменьшения числа классификационных характеристик близкие по прогнозу варианты группируют в 5 стадий: 0, 1, 2, 3, 4.

К 0 стадии относят рак любой локализации без регионарных и отдаленных метастазов, когда первичная опухоль не выходит за пределы эпителия (карцинома на месте,  $T_{is}N_0M_0$ ).

1 стадия характеризуется отсутствием регионарных и отдаленных метастазов при всех локализациях, кроме рака желудка. Первичная опухоль 1 стадии соответствует  $T_1$  или  $T_2$ . Рак желудка  $T_1$  с 1—6 метастазами в лимфатические узлы

( $N_1$ ) также относится к 1 стадии. Таким образом, к 1 стадии относятся злокачественные опухоли всех локализаций, соответствующие  $T_1N_0M_0$  или  $T_2N_0M_0$  и рак желудка  $T_1N_1M_0$ .

2 и 3 стадии характеризуются прогрессирующим ростом первичной опухоли ( $T_2, T_3, T_4$ ), появлением метастазов ( $N_1$ ) и прогрессирующим ( $N_2, N_3$ ) метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Общим признаком первых трех стадий является отсутствие отдаленных метастазов, т. е.  $M_0$ .

Наличие отдаленных метастазов ( $M_1$ ) независимо от характеристики категорий  $T$  и  $N$  определяется как 4 стадия злокачественного новообразования. Поэтому общая формула большинства злокачественных опухолей 4 стадии выглядит так:  $T$  любое  $N$  любое  $M_1$ . Однако 4 стадия не исчерпывается злокачественными опухолями с отдаленными метастазами. Так как объединение по стадиям формирует однородные по прогнозу группы, к 4 стадии относятся также первичные распространенные опухоли без отдаленных метастазов или опухоли с распространенными регионарными метастазами ( $T_4 N$  любое  $M_0$  при раке шейки или тела матки, раке почки;  $T$  любое  $N_2M_0$  при раке почки;  $T$  любое  $N_1, N_2, N_3, M_0$  при раке мочевого пузыря;  $T_4N_0M_0$  или  $T$  любое  $N_1M_0$  при раке предстательной железы). К 4 стадии относится также любая недифференцированная опухоль щитовидной железы ( $G_4$ ) независимо от характеристики категорий  $T, N, M$ .

## **V. Превращение протоонкогенов в клеточные онкогены**

Для объяснения феномена превращения клеточных протоонкогенов в активные онкогены предложено несколько возможных механизмов.

### **Активация клеточных протоонкогенов путем трансдукции**

Под трансдукцией понимают захват и включение клеточных генов в вирусный геном. Захват генов роста и пролиферации, заблокированных в зрелой, закончившей дифференциацию клетке, и включение их в вирусный геном, где они оказываются под влиянием мощных вирусных промоторов, приводят их к реактивации, разблокированию. При возвращении таких раскрепощенных генов в клетку при очередном цикле вирусной инфекции они уже не поддаются контролю регуляторных элементов клеточного генома. Это приводит к их избыточной экспрессии и навязыванию клетке безудержной пролиферации.

Таким образом, допускается, что опухолевая трансформация может быть обусловлена избыточной экспрессией нормальных генов, вышедших из-под контроля регуляторных

элементов клеточного генома. Однако не исключается, что протоонкогены в результате трансдукции какой-то степени повреждаются. Повреждение клеточного гена изменяет его функцию: ген роста и пролиферации начинает функционировать как ген раковый.

## **Активация клеточных онкогенов в результате повреждения клеточной ДНК, хромосомной перестройки**

Хромосомные повреждения могут повлечь за собой изменения функции отдельных генов. Одним из возможных механизмов повреждения ДНК и активации протоонкогенов может быть хромосомная транслокация – перенос генетического материала с одной хромосомы на другую. Необходимым условием для активации протоонкогена при транслокации является его перемещение в локус с функционирующим промотором или в зону активной транскрипции. В качестве примера можно привести транслокацию между 9 и 22 хромосомами, приводящую к образованию филадельфийской хромосомы, которая играет существенную роль в индукции хронического миелоидного лейкоза.

## **Активация протоонкогенов за счет инсерции, транспозиции генетического материала**

Активация клеточного протоонкогена происходит при внесении в клеточный геном чужеродного генетического материала, причем этот материал должен быть внесен в определенной позиции, по соседству с протоонкогеном. Это приводит к тому, что мощная вирусная «промоторная ДНК» превращает «молчащий» ген в функционально активный. По существу здесь имеет место подключение к протоонкогену сильного промотора и переключение его функции на новый контрольный регулятор. Такие промоторы не обязательно должны быть экзогенной (вирусной) природы. Они могут иметь и эндогенную природу (клеточную, в результате внутригеномной рекомбинации)

## **Амплификация (умножение) протоонкогенов**

Образование дополнительных количеств копий протоонкогенов приводит к усилению их экспрессии, что сопровождается увеличением продукции кодируемых ими онкобелков, стимулирующих клеточный рост. Предполагают, что ин-

фекция опухолеродными вирусами может сопровождаться амплификацией протоонкогенов.

## **Точечная мутация**

Мутация, затрагивающая очень небольшой участок протоонкогена (один нуклеотид из тысячи), может привести к изменению качества белка – продукта онкогена. Стимуляция им роста сохраняется, однако он перестает подчиняться контрольным механизмам клетки.

## **VI. Стадии опухолевого роста**

В патогенезе опухолевого роста выделяют 3 стадии: стадию трансформации нормальной клетки в опухолевую, или инициации; стадию размножения опухолевых клеток, или активации, промоции; стадию опухолевой прогрессии.

### **Стадия трансформации**

Она заключается в том, что в какой-то одной исходной клетке под влиянием канцерогенов происходит превращение одного из ее «молчащих» генов (протоонкогенов) в онкоген, и она приобретает главное свойство опухолевой клетки – способность к беспредельному неконтролируемому размножению. При этом допускается, что трансформация может происходить двумя путями – мутационным и эпигеномным (внехромосомным). Мутационный путь предполагает прямое воздействие канцерогена на геном, в результате чего возникают структурные изменения в молекуле ДНК. В результате этих преобразований происходят активация клеточного онкогена и его экспрессия. Эпигеномный путь предусматривает, что канцерогены не обязательно воздействуют на геном клетки, а влияют на другие регуляторные молекулы клетки, в результате чего возникает устойчивое нарушение внутриклеточного метаболизма, которое необходимо

для активации онкогена и последующей малигнизации клетки. Нужно отметить, что эти вторичные изменения происходят уже в дочерних поколениях той клетки, на которую когда-то воздействовал канцероген. Мутационный и эпигенетический механизмы канцерогенеза не исключают друг друга, и вполне возможно, что разные канцерогены действуют по тому или другому пути.

Процесс злокачественной трансформации начинается с воздействия одного иницирующего фактора, но для его продолжения и завершения, по-видимому, необходимы дополнительные факторы. Эти дополнительные факторы получили название промоторов. Факторы промоции сами по себе не являются канцерогенными, но резко усиливают эффекты действия иницирующих факторов. Промоторами являются, например, гормональные вещества, воспаление. Ряд соединений может обладать как иницирующими, так и канцерогенными свойствами.

Согласно современным представлениям опухолевая трансформация – это многоступенчатый, растянутый во времени процесс, который возникает в результате последовательного включения нескольких клеточных онкогенов, принадлежащих к разным группам. Пока выявлены 2 группы онкогенов. Одна наделяет клетки способностью к неограниченному неконтролируемому росту, иными словами, клетки становятся бессмертными. Эта способность, вероятно, обусловлена синтезом онкобелков со свойствами факторов ро-

ста или их рецепторов. Неадекватное накопление этих онкобелков приводит либо к непрерывной стимуляции деления, либо к аномальной стимуляции пролиферации собственными факторами роста. Другая группа онкогенов делает клетки туморогенными, т. е. способными проявлять свой трансформированный фенотип. Последнее должно быть связано с накоплением онкобелков, влияющих на функции клетки, вызывающие фенотипические изменения. Установлено, что для превращения нормальной клетки в опухолевую необходимы кооперация между онкогенами, сочетанное действие продуктов онкогенов разного типа.

В результате трансформации появляется одиночная измененная клетка. Для опухоли характерно, что она растет из самой себя. Опухоль представляет собой популяцию потомков той единственной клетки, в которой произошла опухолевая трансформация.

## **Стадия активации, или промоции**

Сущность этой стадии заключается в том, что в трансформированной клетке происходит экспрессия генетических изменений, и она начинает размножаться; Для того чтобы развилась опухолевая болезнь (солидная опухоль), количество опухолевых клеток должно достигнуть критической величины, когда они уже не могут быть ликвидированы обычным клеточным окружением. Считается, что при достиже-

нии опухолью 1 см в диаметре и массы в  $10^9$  клеток создается достаточно предпосылок для того, чтобы процесс стал необратимым.

## **Прогрессия опухоли**

Под опухолевой прогрессией понимают приобретение опухолью качественно новых свойств по мере ее развития. Повышенная изменчивость опухолевых клеток в силу имеющихся генетических изменений делает ее популяцию неоднородной. В процессе развития опухоли образуются клоны клеток с различными свойствами, что создает условия для естественного отбора клеток. И хотя одной из характерных особенностей опухолевой ткани является ее автономность, независимость от регулирующих влияний организма, следует отметить, что автономность опухолевых клеток относительна, особенно на начальных этапах. Наиболее зависимые, наименее жизнеспособные клетки уничтожаются организмом, остаются наименее зависимые, наиболее агрессивные клетки. Вот почему злокачественная опухоль всегда прогрессирует в сторону повышения ее злокачественности, автономности, снижения степени дифференцировки, все большей потери свойств ткани, из которой она происходит.

## **VII. Патологоанатомические аспекты опухолей**

Согласно теории для развития опухоли необходимо два толчка. Первый связан с первой встречей с канцерогенным фактором – этот момент называется инициирование, а канцерогенное вещество, вызывающее это изменение, – инициатор. Второе воздействие, которое стимулирует неопластический рост, называется промоцией, а агент – промотором. Сейчас доказан факт существования этих этапов – многократных толчков (пять и более). Доказано, что очень многие факторы могут вызывать эти толчки и что каждый толчок производит изменения в геноме подвергающейся воздействию клетки, которые передаются потомству (неопластическому клону). Период между первым толчком и возникновением клинически определяемой опухоли назван скрытым (латентным) периодом. У оставшихся в живых после атомной бомбардировки жителей Хиросимы и Нагасаки самое большое число случаев лейкемии зарегистрировано приблизительно через 10 лет после события, а некоторых раковых опухолей – еще на 20 лет позже. Длинный скрытый период объясняет трудность идентификации канцерогенных агентов для наиболее часто встречающихся новообразований. В течение скрытого периода в поврежденной клетке невозможно найти структурные или функциональные нарушения. При

более точных методах исследования можно определить эти изменения, особенно в геноме, но они не выявляются морфологически.

Как было сказано выше, скрытый период охватывает промежуток времени между инициированием канцерогенного процесса и клиническим обнаружением опухоли. Последовательные многократные толчки, которые являются необходимой частью канцерогенеза, происходят в течение первой части этого периода, который длится от нескольких лет до 3 или более десятилетий, в результате чего образуется первая неопластическая клетка. При последующем делении этой клетки и ее потомства (злокачественный клон) образуется клинически обнаруживаемое новообразование (приблизительно  $10^9$  клеток); этот период длится еще несколько месяцев или лет, составляя последний этап скрытого периода. В большинстве препаратов на этих этапах не выявляется никаких клинических или морфологических нарушений. Однако в некоторых случаях определяются промежуточные состояния, которые характеризуются отличным от неопластического типом роста. Такие изменения названы предопухолевыми (предраковыми).

Очень важно распознать предопухолевые повреждения, так как 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 трансфор-

мации их в дисплазию, которая имеет высокий риск преобразования в опухоль. Ниже приводятся некоторые предопухольные изменения в тканях и органах, приводящие к развитию злокачественных процессов соответствующих локализаций:

- 1) гиперплазия эндометрия – рак эндометрия;
- 2) гиперплазия молочной железы (дольчатая и протоковая гиперплазии) – рак молочной железы;
- 3) цирроз печени – печеночноклеточный рак;
- 4) дисплазия шейки матки – плоскоклеточный рак шейки матки;
- 5) дисплазия мочевого пузыря – переходноклеточный рак;
- 6) дисплазия кожи – плоскоклеточный рак;
- 7) дисплазия эпителия бронхов – рак легкого;
- 8) железистая метаплазия пищевода – аденокарцинома пищевода;
- 9) язвенный колит – рак кишечника;
- 10) атрофический гастрит – рак желудка;

# Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.