

PROCES RAZVOJA RAKAVE BOLEZNI

Peter Fras

POVZETEK

Maligna rašča se prične z maligno transformacijo ene celice ali skupine celic. Transformacija ene celice ter razvoj v maligno tkivo je posledica delovanja kancerogenih in/ali kanceroproliferativnih dejavnikov. To so največkrat zunanji škodljivi dejavniki, kot so virusi, kemične snovi in ionizirajoče sevanje. Nastanek tumorja ter njegovo rast pa lahko povzročajo tudi genetski dejavniki, kokancerogeneza, spremenjeno imunsko stanje organizma, način prehrane ter pojačana proliferacija tkiv zaradi hormonskih dejavnikov.

Vsa dosedanja spoznanja o rakavi bolezni, ki temeljijo na poznavanju najnovejših dosežkov molekularne biologije, in drugih ved pa vse do klinične onkologije, pa še ne zagotavljajo uspešnosti v boju proti raku. Zavedati se moramo, da še vedno lahko le zgodnje odkrivanje raka zviša možnosti ozdravitve. K temu pa med drugim lahko pripomoreta vedno obširnejše znanje zdravstvenih delavcev in prosvetljenost prebivalcev.

UVOD

Rak je izraz, ki označuje najrazličnejše maligne novotvorbe, poznanih je okoli 200 vrst, ki izhajajo iz različnih tkiv človeškega organizma (prav tako to velja za tkiva živalskih vrst in rastlin). Je bolezen celice, ki se prenaša na potomce. Spoznamo jo po obnašanju nenormalne celične populacije v normalnem tkivu. Značilna zanjo je morfološka neorganiziranost različnih stopenj, lokalna agresivnost rasti in težnja po širjenju, z uničenjem celične populacije in končnim uničenjem organizma.

Klinična opažanja, klasifikacija in teorije o nastanku raka imajo svoje

Doc. dr. Peter Fras, Onkološki inštitut v Ljubljani

korenine v davnini medicinskega raziskovanja. Vendar se je pričel pravi napredek v spoznavanju raka šele s hitrim razvojem biologije in patologije v 19. stoletju. Prava onkologija, veda o tumorjih, se je pričela razvijati šele z izpopolnjeno mikroskopsko tehnologijo in barvnimi tehnikami, kot orodjem v študiju normalnih in obolelih tkiv.

Osnovni značilnosti novotvorb sta avtonomija in anaplazija. Avtonomija pomeni neustavljivost tumorskih celic za normalno omejitve rasti. Prodiranje (invazivnost) skozi meje normalnih tkiv ter metastaziranje sta tako najznačilnejši lastnosti maligne novotvorbe. Anaplazija pa pomeni izgubo organizacije tkiv ter koristnosti funkcije. Obstaja sicer veliko tumorjev, ki močno spominjajo na normalna tkiva ter delno ohranjajo njihove funkcije. Zdi pa se, da je glavna značilnost večine novotvorb predvsem nezadržno širjenje.

Osnove biologije raka zajemajo danes obsežna poglavja kemične in fizikalne kancerogeneze, molekularne biologije, patogenezo metastatskega procesa, hromozomske nenormalnosti ter imunološkega odgovora organizma na rakavo bolezen.

KANCEROGENEZA IN BIOLOGIJA TUMORJEV

Med faktorje kancerogeneze štejemo razne fizikalne, kemične in biološke dejavnike.

Fizikalni faktorji kancerogeneze

Najbolj znana sta ionizirajoče in ultravijolično sevanje. Posebno vlogo imajo tudi mehanični in toplotni dražljaji, toda njuno delovanje je običajno povezano s še drugimi pomembnimi činitelji (na primer, rakave spremembe na ustnici pri kadilcih pipe verjetno ne povzročata samo trajni mehanični dražljaj zaradi pritiska pipe, ampak, še bolj gotovo tudi sproščanje kemičnih substanc zaradi nepopolnega zgorevanja tobaka).

Nastanek raka kot posledica delovanja ionizirajočih sevanj je že dolgo znano dejstvo. Najbolj značilen primer je tako imenovana "rentgenska roka". Zaradi nepoznavanja nevarnosti ionizirajočega sevanja so v začetku

uporabe rentgenskih aparatov rentgenologi obolevali za kožnimi spremembami na rokah. Poleg okvar, ki so privedle do propada normalnih tkiv na rokah, so pogosto obolevali za kožnim rakom na prizadetih rokah. Kasneje je bilo ugotovljeno, da so rentgenologi tudi sicer pogosteje obolevali za različnimi rakavimi boleznimi. Še več informacij o škodljivih vplivih sevanja so doprinesla spoznanja ob eksplozijah prvih atomskih bomb v Hirošimi in Nagasakiju.

Da ultravijolično sevanje povzroči raka na koži nezaščitenih delov telesa, so kaj kmalu pričeli sklepati po ugotavljanju nastanka kožnega raka pri tistih slojih prebivalstva, ki so bili takemu sevanju najbolj izpostavljeni, to je pri poljedelcih in mornarjih.

Mehanizem kancerogeneze zaradi ionizirajočega sevanja sicer še ni do celia znan, vendar številna opazovanja in poskusi že omogočajo razumevanje tega procesa. Sevanje povzroči hromozomske aberacije, tako v odvisnosti od LET kot od prejete doze. Z radiacijo zvišane hromozomske aberacije zvišajo incidenco specifičnih oblik raka. Čeprav je v nekaterih tkivih možno, da ostanejo rakave celice dolgo dobo v mirujočem stanju (tudi leta dolgo), pa je možno, da pride v nekaterih tkivih do večstopenskega procesa, ki vsebuje nadaljnje mutacije in selekcijo. Pri nekaterih tumorjih pa so pomembni tudi še sekundarni ali gostiteljevi faktorji, ki pa imajo včasih celo najbolj odločilno vlogo.

Kemična kancerogeneza

Čeprav je današnje poznavanje kemične kancerogeneze še nepopolno in ne more dati prave razlage in vseh potrebnih informacij, pa vseeno lahko iz številnih spoznanj in eksperimentalnega dela poskušamo razumeti dogajanja, ki privedejo do nastanka raka. Večina poznanih kancerogenih substanc lahko sproži nastanek ali razvoj maligne novotvorbe. Take snovi imenujemo kompleten kancerogen, za razliko od snovi, ki lahko samo prično maligno transformacijo v celici, ne privedejo pa do razvoja malignoma. Tako so nekatere snovi samo iniciatorji, druge promotorji. Študije kulture celic so pokazale, da imajo snovi, ki so iniciatorji, največji učinek v celičnem ciklusu v fazi sinteze DNK. Prav v tej fazi pa je mogoče proces zaustaviti s snovmi, imenovanimi antikancerogeni,

ali pa stimulirati proces s snovmi, imenovanimi kokancerogeni. Na promocijo tumorja pa lahko vplivajo dejavniki okolja, med njimi način prehrane, starost, hormonsko ravnotežje in spol.

Najbolj značilna za sprožitev procesa malignizacije pa je odvisnost od količine oz. doze kancerogena, ker ni merljiva količina praga ali doze brez učinka. Snov iniciator je danes definirana kot kemični, fizikalni ali biološki agens (dejavnik), ki lahko neposredno poškoduje naravno molekularno strukturo DNK v celici in to tako, da ni več mogoča poprava. Promotor malignega procesa pa je snov, ki poškoduje izražanje genetske informacije celice. Primeri za te snovi so hormoni, različne droge ter rastlinski produkti, ki sami po sebi ne delujejo z genetskim materialom.

Med kemičnimi kancerogeni so snovi, s katerimi je človek v stiku v vsakdanjem življenju ali pa so povezane z načinom življenja (kajenje). Drugi kancerogeni so tisti, ki jim je človek izpostavljen v poklicnem življenju. Prav tako so znani kancerogeni, ki jim je človek izpostavljen med zdravljenjem različnih bolezni ali med diagnostiko letih. Ker pa živimo v okolju, v katerem smo v nenehnem stiku z različnimi kemičnimi spojinami, njih število pa narašča iz dneva v dan, je pomembno poznavanje mehanizmov, s katerimi kemične snovi povzročijo maligno transformacijo. Spoznavanje takih kemičnih snovi ter njihova klasifikacija v kompletne kancerogene, iniciatorje ali promotorje omogoča racionalnejši pristop v preventivi kemične kancerogeneze pri ljudeh. To pa pomeni tudi, da bi vsak posameznik moral sam paziti, da se ne izpostavlja znanim kancerogenim snovem, kot na primer pri kajenju cigaret, pretiranem uživanju alkoholnih pijač ali pretiranem uživanju kalorične hrane.

Biološki faktorji kancerogeneze

Vlogo bioloških kancerogenih faktorjev danes že dovolj dobro poznamo iz opazovanj na ljudeh, pa tudi iz študij na celičnih kulturah in poskusih na živalih. Malignomi hematopoetskega sistema naj bi bili združeni s virusno etiologijo, predvsem z retrovirusi. Med temi je zlasti poznan humani T- limfocitni virus (HTLV), ki so ga identificirali pri limfomih. Med solidnimi tumorji so pri nazofaringealnem karcinomu

identificirali Epstein - Barr virus, pri karcinomih jeter pa virus hepatitisa B.

Če je rak bolezen celice, so potem prav v celici delovali določeni mehanizmi, ki so privedli do nastanka rakave celice. Iz poskusov vemo, da poteka nastanek rakave bolezni v treh fazah: transformacija celice, promocija ter progresija.

Transformacija, ki je prva stopnja iniciacije, je najbolj poznana ter se dogaja na jedrnem nivoju. V tej fazi naj bi se spremenile informacije v celičnem jedru, v genomu, s tem pa tudi metabolizem celice. Če ne nastopi faza promocije, to je faza, v kateri se prične deliti spremenjena celica, živijo tako spremenjene celice na način, specifičen za tkivo, v katerem se je ta celica spremenila. Pri spremembah v organizmu, tako iz zunanjih kot iz notranjih vzrokov, pa se lahko taka celica prične deliti. To je že tumorska celica. To tretjo fazo, ko se tumorske celice, nastale z delitvijo transformirane celice, prične razraščati, pa imenujemo fazo progresije.

V tem stoletju je veljalo pretežno vse do leta 1979 nasprotujoče si mnenje, da lahko povzroči raka bodisi virus ali zunanji vzročnik, ki deluje na jedrni material celice, na genom. Šele v zadnjih letih so spoznanja na področju biotehnologije dala razumeti, da lahko tako virusi kot genske mutacije prične malignen proces s podobnim mehanizmom. Različne bazične raziskave, združene s tehnološkimi dosežki v molekularni biologiji in genetskem inženiringu, so omogočile prve opise molekularnih procesov, ki so odgovorni za sprožitev sprememb, ki vodijo do raka. Tako so v novejših spoznanjih o raku izrazi kot retrovirusi, transpozoni, onkogeni ter transfekcija DNK tisti, ki opisujejo molekularne elemente, udeležene v rakavem procesu.

Informacije različnih naravoslovnih disciplin, ki jih je združila tehnika molekularne biologije, so dale prve opise onkogeneze na molekularni ravni. Ni presenetljivo, da molekularne spremembe zajamejo specifične gene, ki so zadržani v evoluciji ter je njihova funkcija ključnega pomena v celični delitvi, rasti in diferenciaciji. Pričakovati je, da bo spoznanje njihove vloge v teh procesih vodilo do razumevanja me-

hanizmov delovanja tako normalnih kot nenormalnih celic. V bodočnosti naj bi specifične raziskave jedrnih kislin (DNK) ter protiteles na onkogene in njihove produkte imele določeno vlogo v diagnostičnih postopkih za odkrivanje molekularnih sprememb v specifičnih tumorjih. Nove tehnike v molekularni biologiji ter genetskem inženiringu bodo dovoljevale spoznavanje in osamitev molekularnih elementov, ki so odgovorni za nastanek raka. To bi pomenilo, da bi bilo s povečanjem obsega spoznanj o etiologiji raka možno odkriti racionalnejše pristope. Ti naj bi predstavili tumorje s specifičnimi preiskavami DNK ali monoklonalnih protiteles, na primer za onkogene. Dolgoročno gledano pa bi bilo s tem omogočeno načrtovanje spojin, ki bi specifično delovale ali zavirale produkte aktiviranih onkogenov.

Izrednega pomena za razumevanje maligne transformacije celice je vloga peptidnih rastnih faktorjev. Zaradi svoje visoke stopnje specifičnosti in aktivnosti so izredno pomembni za kontrolo celične rasti in diferenciacije. V zadnjih letih so odkrili veliko novih rastnih faktorjev, ki naj bi imeli začetno funkcijo delovanja v tako imenovani celici "tarči" (target cell) na specifične receptorje na celični površini in ki so ekstremno biološko aktivni. Proliferacija večine celic, če ne celo vseh, se pretežno kontrolira z medsebojnim delovanjem specifičnih rastnih faktorjev ter njihovih receptorjev. Poznane so številne družine peptidnih rastnih faktorjev, med njimi inzulinska družina, družina PDGF, tip beta transformirajoči rastni faktor in drugi.

Številni raziskovalci so v zadnjem desetletju ugotovili tesno povezavo med hromozomskimi aberacijami in rakom. Opazovali so različne hromozomske spremembe v malignih celicah. Običajne strukturne spremembe v genih so translokacije, v okviru katerih poteka zamenjava hromozomskega materiala med dvema ali več hromozomi, ter delecija, ki zajema izgubo dela DNK iz hromozoma in tako torej iz prizadete celice. Prav tako pa so opazovali hromozomske inverzije na malignih celicah.

Najobsežnejše hromozomske študije so narejene pri različnih oblikah levkemije. Prvo hromozomsko nenormalnost pri malignomih so opisali pri kronični mieloidni levkemiji. Hromozom, ki naj bi jo določal, je tako imenovani marker hromozom, imenovali pa so ga Philadelphia (Ph_1) hro-

mozom. Medtem ko so kariotipe levkemičnih celic določali pri številnih bolnikih z akutno ali kronično levkemijo, pa to ni bilo mogoče pri solidnih tumorjih, bodisi zaradi tehničnih zaprek pri pripravi hromozomov, bodisi zaradi pomanjkanja zanimanja za to področje in do nedavna pri mnogih raziskovalcih tudi zaradi dvoma o koristnosti tovrstnih raziskav. Vendar so danes hromozomske nenormalnosti že opisane pri malignem melanomu, pri drobnoceličnem pljučnem karcinomu ter pri ovarijskem cistadenokarcinomu, prav nazadnje pa pri testikularnih tumorjih.

KLASIFIKACIJA IN NARAVNI RAZVOJ RAKAVE BOLEZNI

Novotvorbe delimo v tri kategorije: v benigne tumorje, invazivne tumorje, ki ne metastazirajo, ter metastatske tumorje.

Benigni tumorji so neinvazivni in ne metastazirajo. Značilno zanje je, da so strukturno skoraj identični tkivu, v katerem so se pojavili. So torej dobro diferencirani, rastejo počasi.

Med maligne nemetastazirajoče tumorje uvrščamo bazocelularni kožni karcinom ter tako imenovane karcinome in situ. Slednji so maligni tumorji, ki še niso prerasli bazalne membrane.

Za maligne tumorje je značilno, da poleg tega, da so nediferencirani ter sestojijo iz velikega števila delečih se celic, tudi metastazirajo. Metastaza je od primarnega žarišča oddaljeno žarišče z enakimi ali podobnimi značilnostmi ter je posledica prenosa bodisi patogenih mikroorganizmov (sepsa) kot celic pri malignih tumorjih. Prav ti dve značilnosti sta enotni za maligne tumorje, namreč možnost invazije in metastaziranja.

Proces metastaziranja pomeni sprostitev celic v primarnem tumorju, diseminacijo v oddaljene organe in tkiva, ustavitve v mikrocirkulaciji organov, ekstravazacijo (izstop iz žil) in infiltracijo v parenhimsko tkivo le-teh organov, preživetje in rast novih kolonij malignih celic. Načini metastaziranja so: hematogeni razsoj, limfogeni razsoj ter neposredno širjenje po telesnih votlinah.

Invazija in infiltracija malignega tumorja v okolna tkiva privedeta do penetracije v krvne ali limfne žile ali v oboje, kar omogoča, da jih tako krvni kot limfni tok razneseta po organizmu. Ta delitev načinov metastaziranja pa je dejansko umetna, saj obstajajo številne povezave med krvnim in limfnim žiljem. Tako tudi diseminirajoče maligne celice lahko prehajajo iz enega sistema v drugega.

Do neposrednega razsoja po telesnih votlinah pa pride, če tumor raste ali prerašča v telesno votlino. Pri tem se maligne celice ali tumorski emboli lahko raztrosijo ter se naselijo na seroznih površinah. To lahko vidimo pri ovarijskih tumorjih, tako primarnih kot metastatskih.

Pri metastatskem procesu opazamo tudi selektivnost. To pomeni, da se pri nekaterih tumorjih pojavijo metastaze v določenih oddaljenih organih vendarle pogostje. To selektivnost sta poskušali razložiti dve teoriji: hemodinamska in teorija o gostiteljevih in tumorskih lastnostih. Prav slednjo potrjuje vedno več novejših študij. Imunski odgovor je najverjetneje tisti, ki določa metastatski razsoj, čeprav je pri različnih vrstah tumorjev različen.

Klinične in histopatološke študije humanih malignomov so pokazale, da se le-ta med samim potekom bolezni lahko spreminja. Progres tumorja ni nujno proces, ki bi zajemal vso celično populacijo znotraj tumorja v enaki meri ali enakem času. To kaže na heterogenost tumorske celične populacije, ki pa ni samo morfološka, ampak tudi fiziološka ali biološka. Tako so lahko razlike tudi v samem tumorju, na primer pri hormonskih receptorjih. Različnost v količini encimov in polipeptidnih hormonov pa so našli tako v primarnem tumorju kot v metastatičnih žariščih.

IMUNOLOGIJA IN RAKAVA BOLEZEN

Nedavni napredek v molekularni genetiki in produkciji monoklonskih protiteles, kloniranje T - celic in druga odkritja dajejo upanje, da bo v prihodnosti mogoče rešiti številna vprašanja o imunskem odgovoru organizma. Poznavanje kompleksnosti imunskega odgovora in nenormalnosti v gostiteljevi imunski odzivnosti, povzročeni z najrazličnejšimi malignimi

tumorji, omogoča razumevanje vprašanja, zakaj zgodnji poskusi z imunoterapijo niso dali pričakovanega uspeha. Pogostnost imunskega odgovora bolnika na njegov tumor še ni rešeno vprašanje. Danes je znano, da le malo bolnikov z malignomi, kot so melanomom, karcinom ledvic ter glioblastom, tvori protitelesa, ki se vežejo na njihov lasten tumor. Toda v poskusih na živalih so dokazali antigene, ki lahko pridobijo specifično odpornost na transplantirane tumorje. Enako, toda v manjšem številu primerov, so to dokazali tudi pri tumorjih, ki vzniknejo spontano.

Naj bodo specifični ali nespecifični, antigeni so v vsakem tumorju. Diferenciacija antigenov že dovoljuje racionalnejšo klasifikacijo levkemij in limfomov. S še občutljivejšimi ter natančnejšimi poskusi, ki jih omogočajo monoklonski reagenti, pa bo prej ali slej mogoče nadzorovati rast najrazličnejših humanih malignomov.

SPONTAN REGRES MALIGNIH TUMORJEV

Leta 1903 se je v literaturi o raku prvič pojavil zapis o spontani ozdravitvi. Kot možne vzroke so navajali različne teorije, tako npr. o vplivu endogenih dejavnikov, o imunskih ali alergičnih reakcijah, o vplivu prehrane. Prav tako pa so poskušali ta pojav razložiti s teorijo o prenehanju delovanja kancerogenega agensa. Tem prvim opisom so sledili tudi statistični izračuni in prevladalo je mnenje, da naj bi na 80 000 do 100.000 primerov rakave bolezni spontano ozdravel le en bolnik. Vendar so v vsej literaturi od leta 1903 do 1965 lahko z gotovostjo potrdili le 176 primerov spontanega izginotja rakave bolezni. Najpogostejše spontane ozdravitve so opisovali pri ledvičnem raku, in nevroblastomu in pri malignem melanomu.

ZAKLJUČEK

Kljub napredku onkologije in vseh ved, ki so kakorkoli udeležene pri proučevanju rakave bolezni, od molekularne biologije do uvajanja novih metod v samem zdravljenju, še do danes nimamo popolnega odgovora na vprašanje o naravi rakave bolezni. Zato pa še vedno velja: le pravočasno

odkrita in pravilno zdravljena maligna novotvorba lahko zagotovi tudi ozdravitev. K zgodnjemu odkrivanju pa poleg visoke strokovnosti in obsežnega znanja zdravstvenih delavcev lahko pomaga tudi zdravstvena prosvetljenost prebivalcev.

Literatura:

1. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia, London: WB Saunders Co, 1966.
2. UICC. Manual of clinical oncology. 5th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1990.
3. Williams CJ et al. Cancer biology and management: an introduction. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1990.