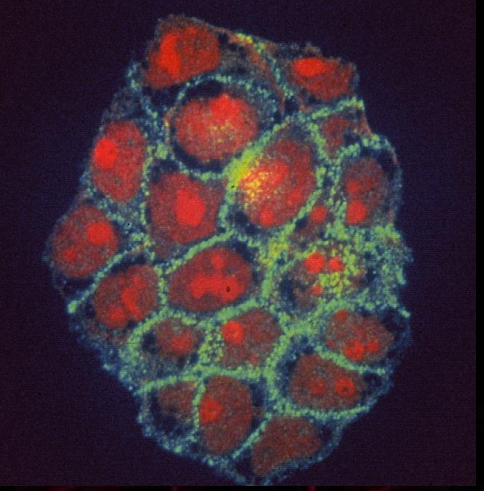


Патофизиология опухолевого роста

Кафедра патофизиологии
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

Определение понятия

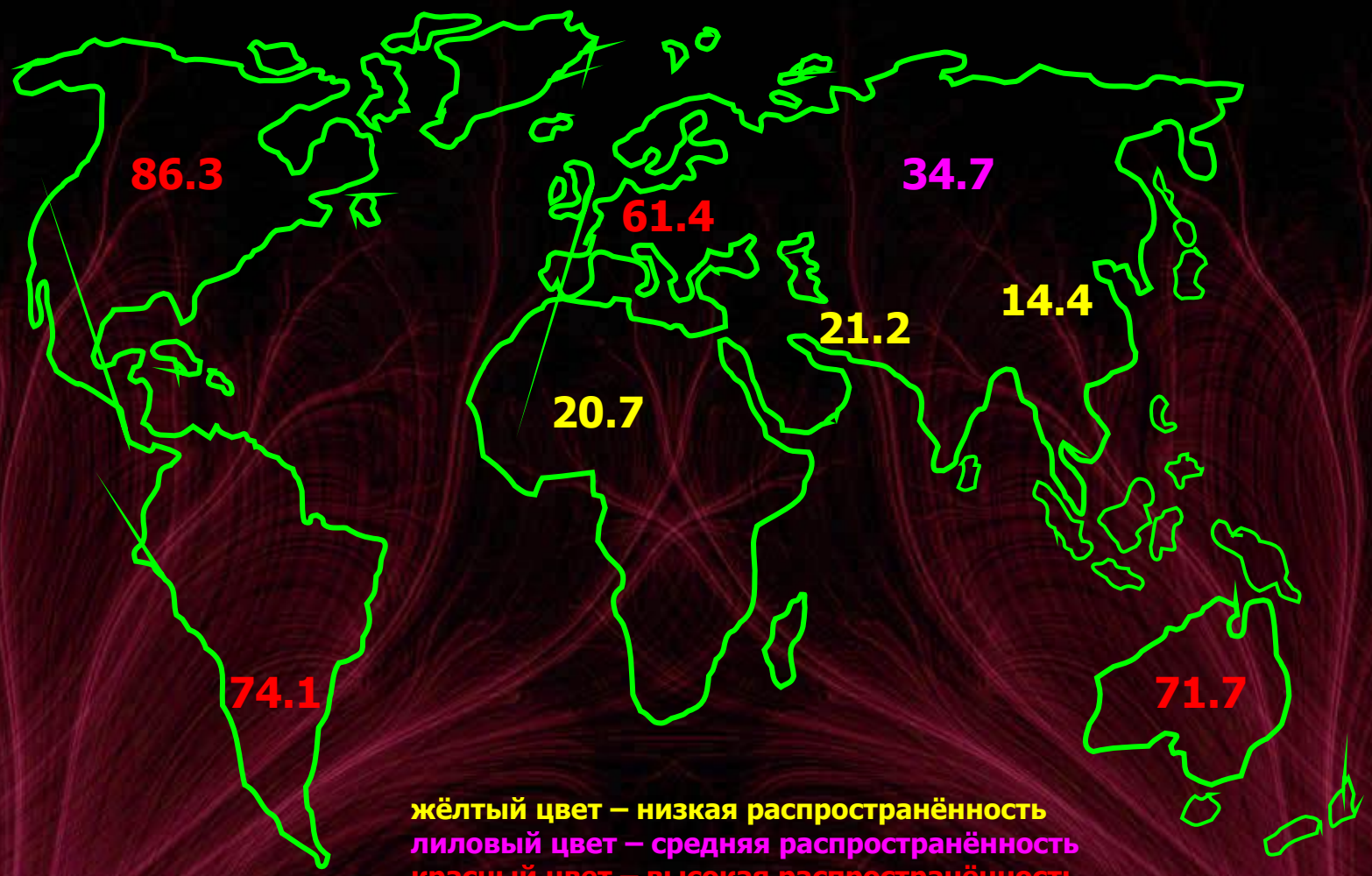
Опухоль – патологическое разрастание автономного характера с наследственно закрепленной способностью к неограниченному, неконтролируемому росту.

(А.Д.Адо 1994)

Распространённость опухолей

География злокачественных опухолей (1). Распространенность различных видов рака (по данным ВОЗ. 1997)

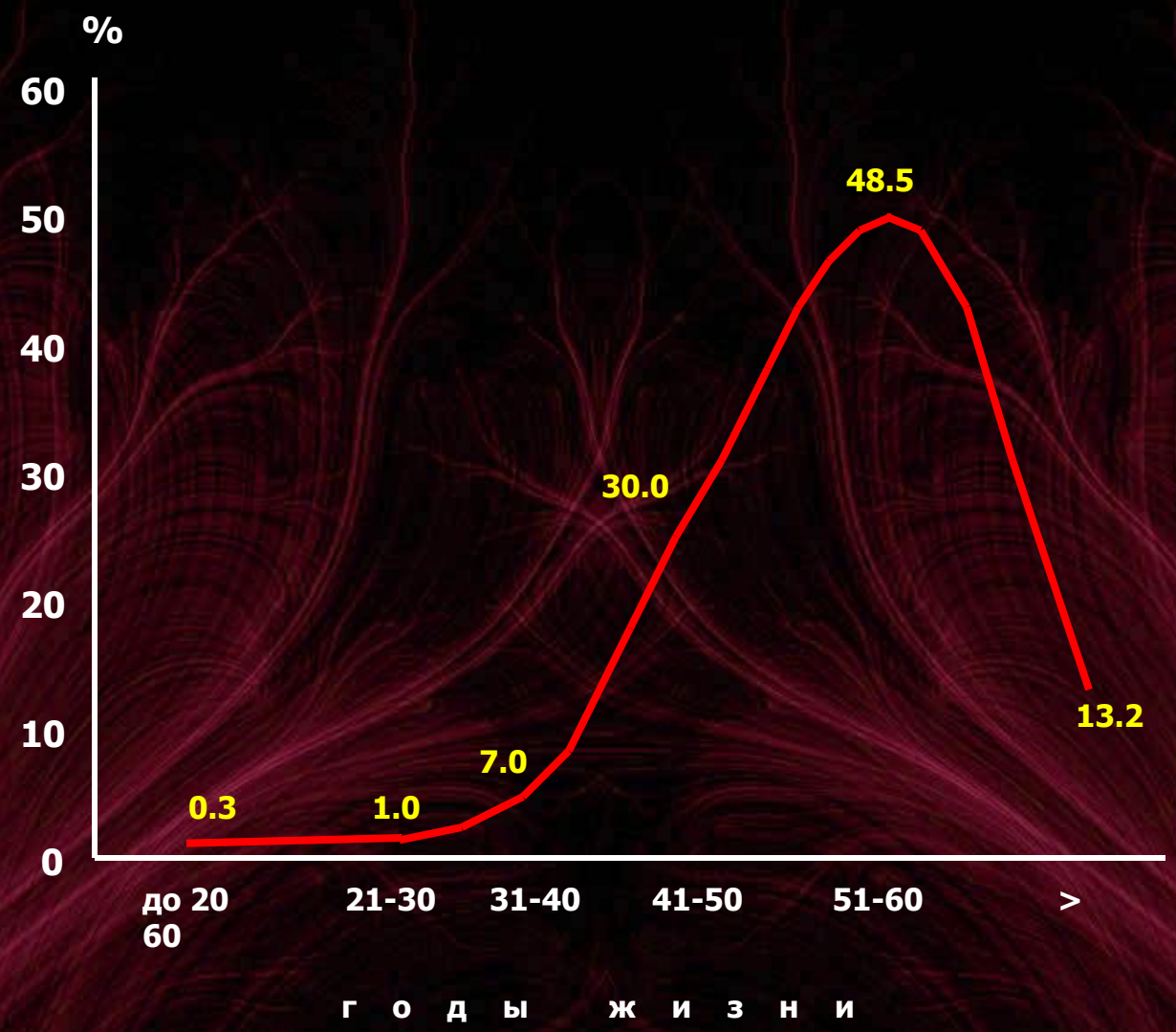
География злокачественных опухолей (2). Распространенность рака грудной железы на 100000 населения (по данным ВОЗ. 1997. Цит. по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



жёлтый цвет – низкая распространённость
лиловый цвет – средняя распространённость
красный цвет – высокая распространённость

Возраст человека и онкология (1)

(распределение больных раком по возрасту)



Частота заболеваемости раком различных органов тела (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

2%	рот, глотка
1%	кожа
10%	лёгкие
28%	грудная железа
8%	пищевод, желудок. pancreas
15%	кишечник
18%	половая сфера
4%	мочевая система
7%	лейкозы
7%	прочее

ОПУХОЛИ

ОПУХОЛИ

кожа	1%
рот, глотка	5%
лёгкие	22%
пищевод, желудок, pancreas	10%
кишечник	15%
простата	20%
мочевая система	8%
лейкозы	9%
прочее	10%

Виды тканевого роста

- **Физиологические**

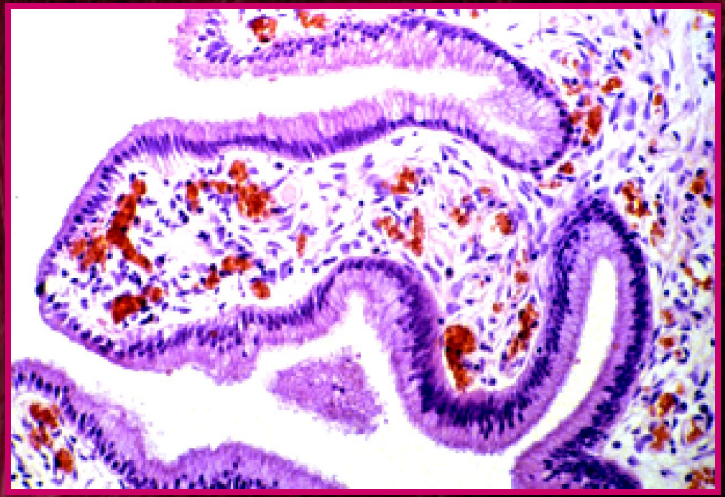
1. Эмбриональный
2. Постнатальный
3. Физиологическая регенерация

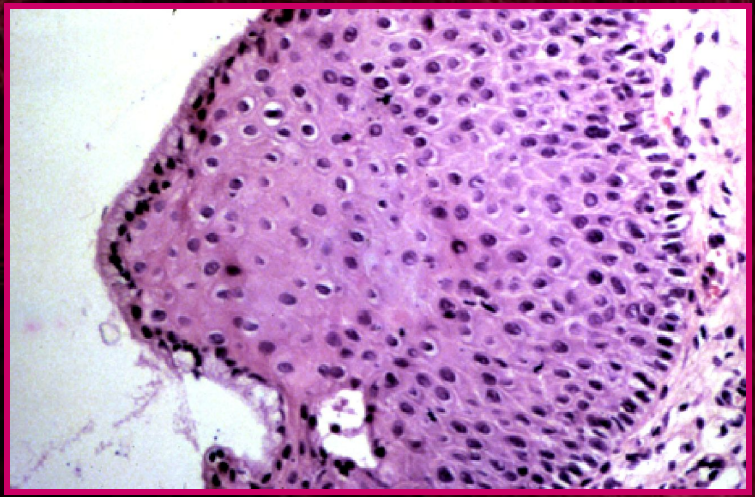
- **Патологические**

1. Гипертрофия
2. Гиперплазия
3. Патологическая регенерация
4. Опухоли

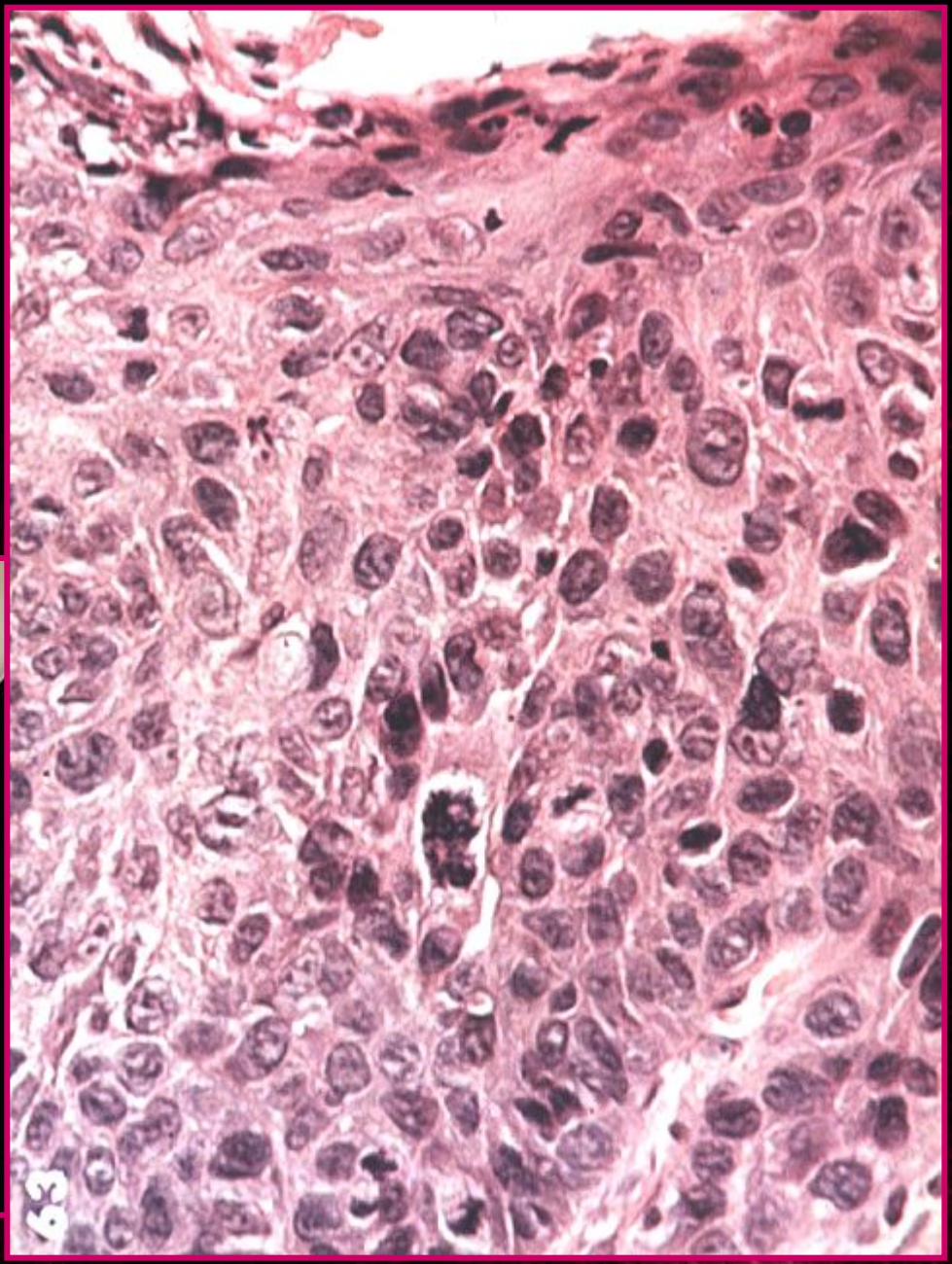
Метаплазия

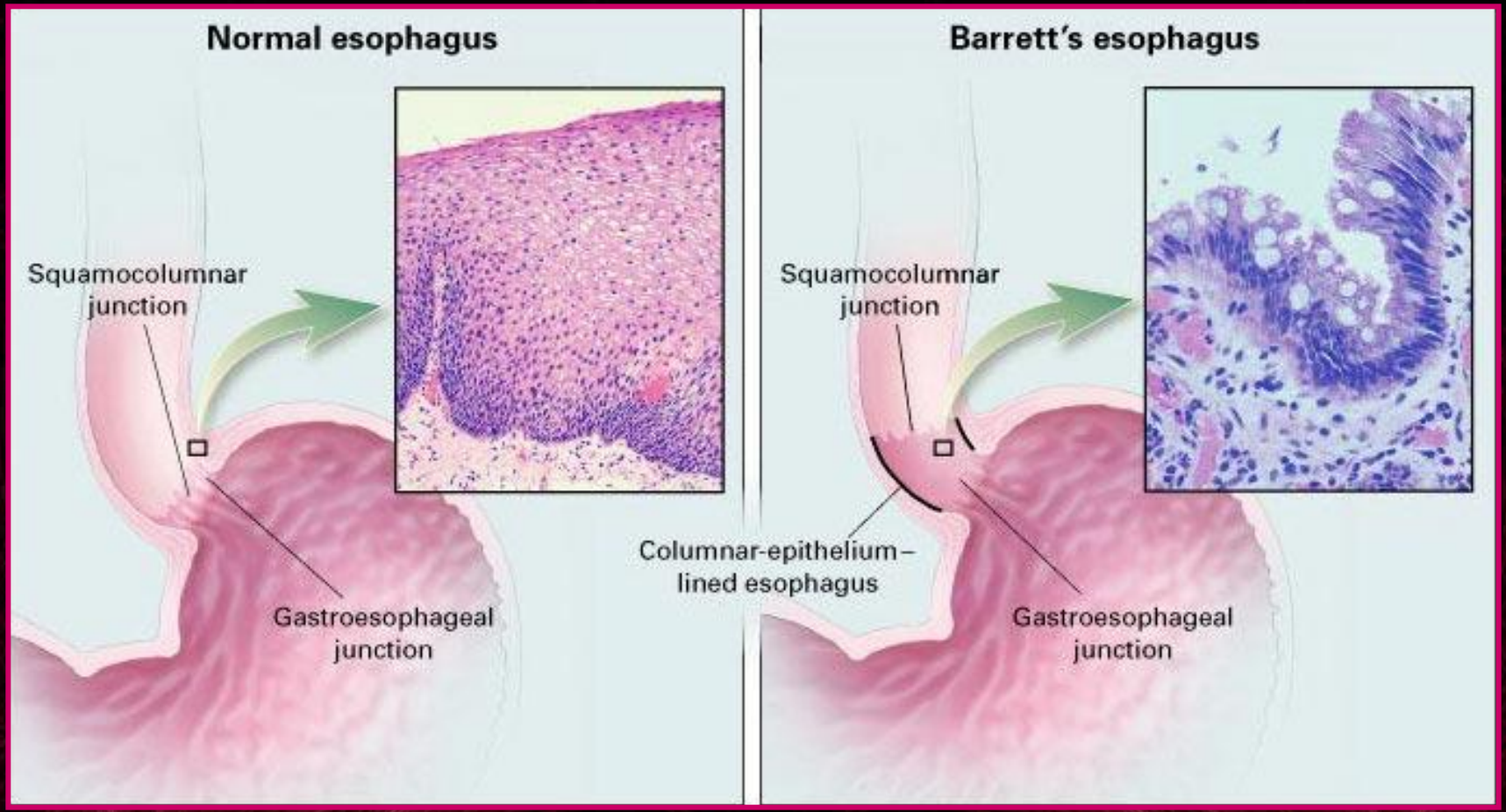
Метаплазия (от греч. metaplásso — преобразую, превращаю), стойкое превращение одной разновидности ткани в другую, отличную от первой морфологически и функционально при сохранении её основной видовой принадлежности. У животных и человека наблюдается М. только эпителиальной и соединительной тканей, например преобразование цилиндрического эпителия слизистых оболочек (дыхательных, пищеварительных путей, матки и др.) в многослойный плоский ороговевающий эпителий, подобный эпидермису кожи, а также волокнистой соединительной ткани — в жировую, хрящевую или костную; окостеневают соединительнотканные рубцовые спайки, капсулы вокруг творожистых туберкулёзных очагов в лёгком и т.д.





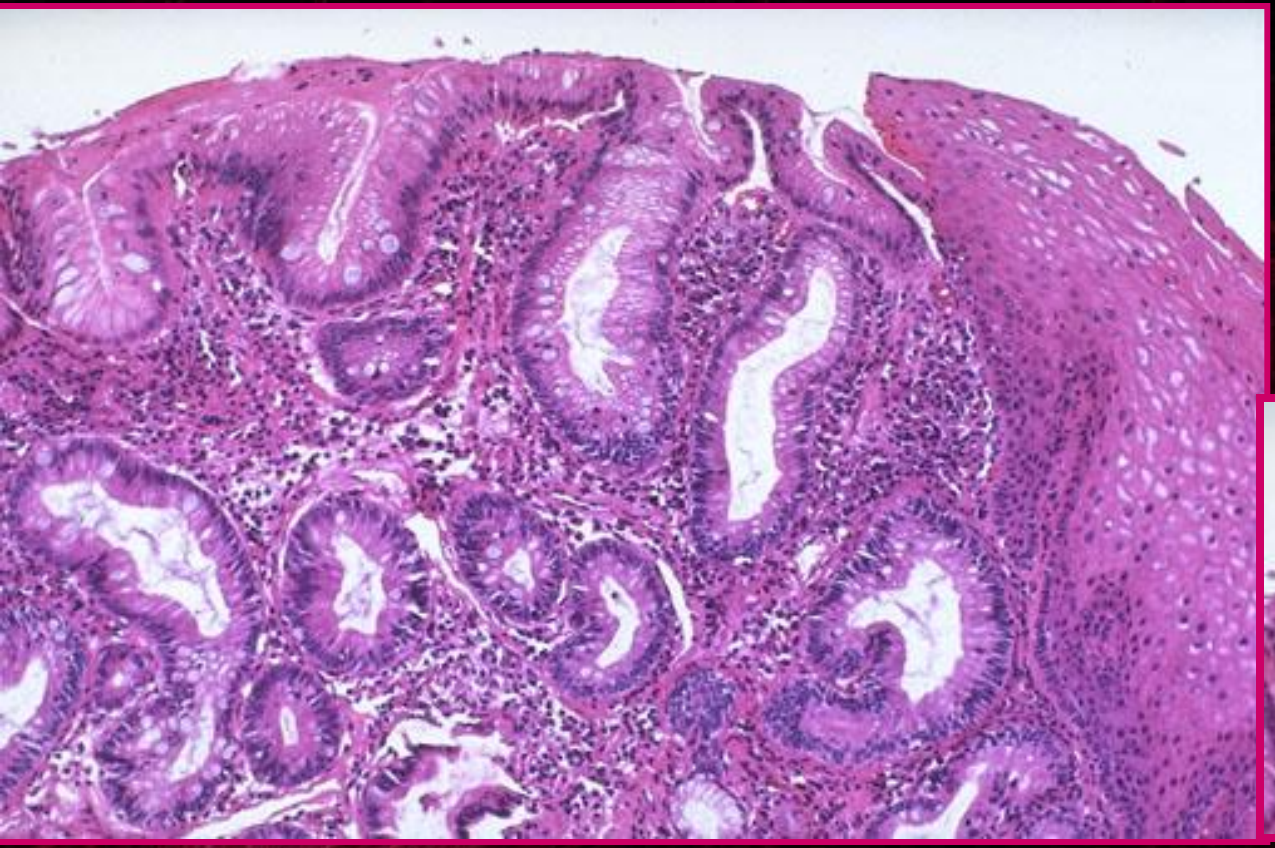
Метаплазия– лейкоплакия слизистой полости рта



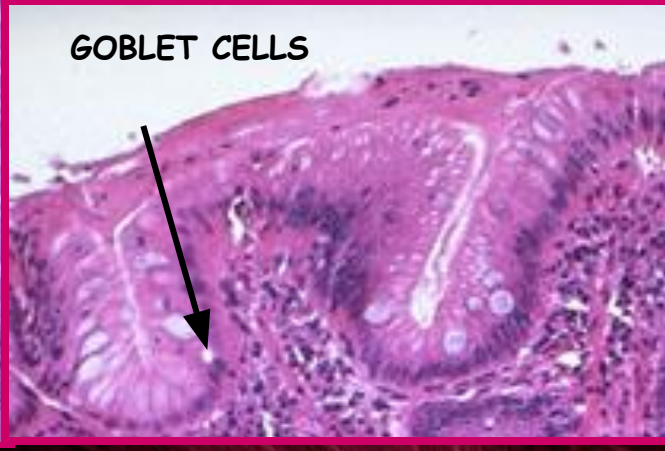

Normal esophagus
Squamocolumnar junction
Gastroesophageal junction
Barrett's esophagus
Squamocolumnar junction
Columnar-epithelium–lined esophagus
Gastroesophageal junction

Метаплазия

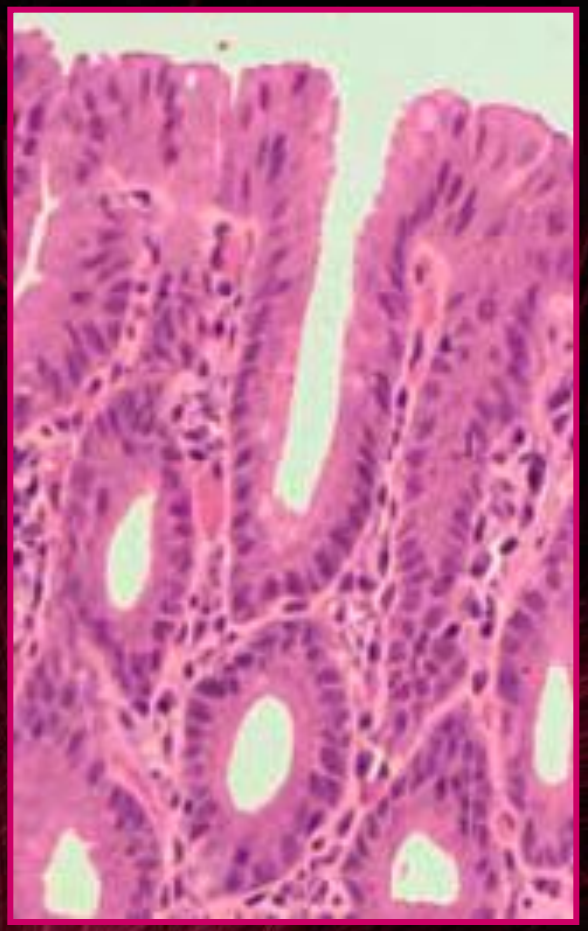
GLANDULAR SQUAMOUS

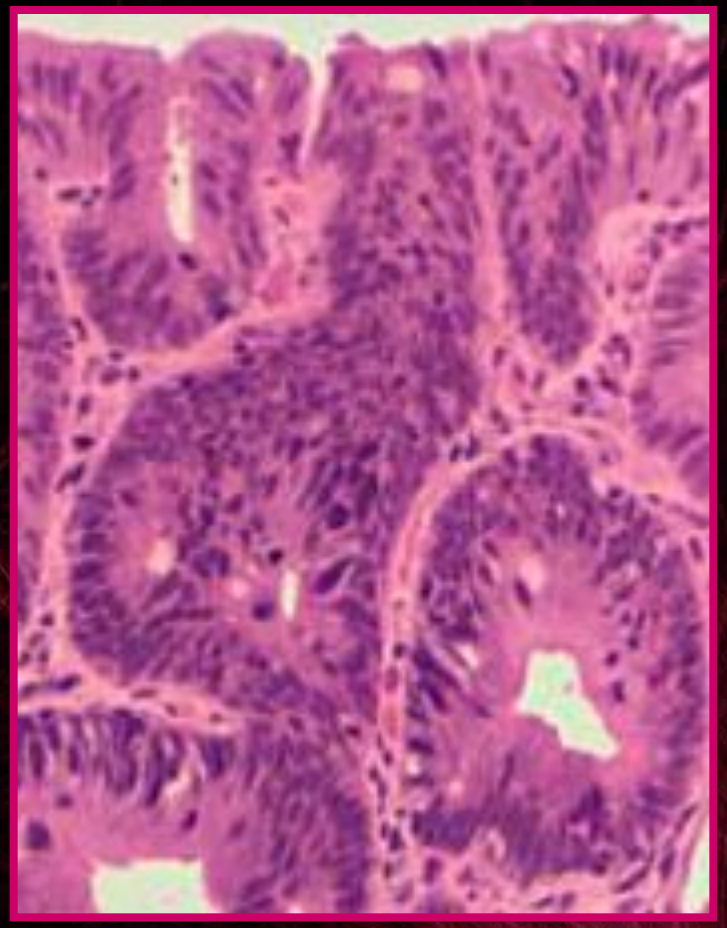


Пищевод Барретта

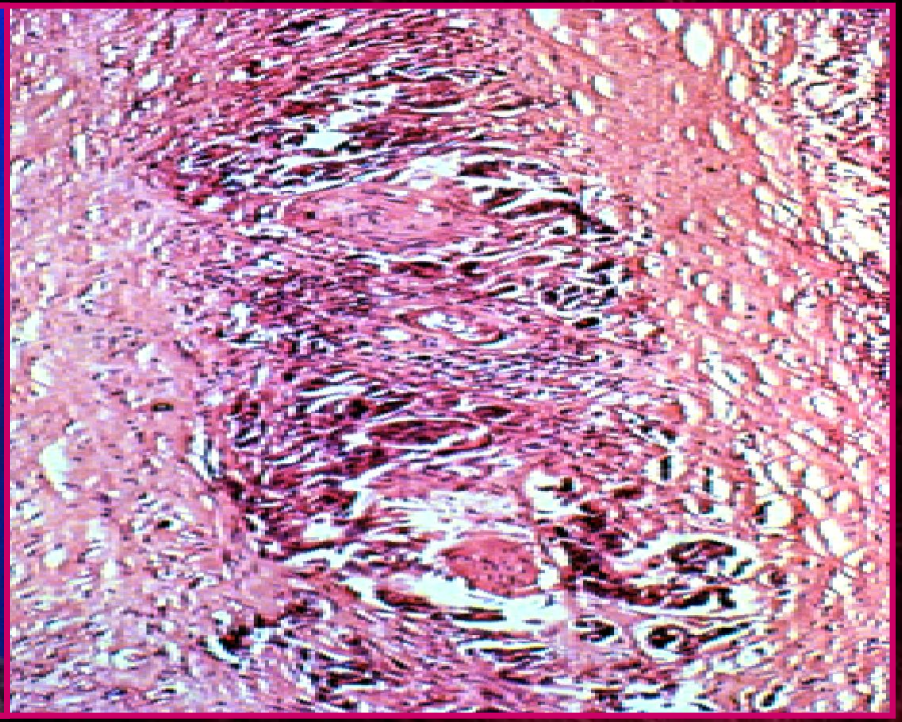


Пищевод Барретта → аденокарцинома





Неоплазия (новообразование)



Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Критерий	Доброкачественные	Злокачественные
Поверхность	Гладкая, в капсуле	Неровная, без капсулы
Размер	Любой	Не могут быть очень большими
Скорость роста	Низкая	Высокая
Степень дифференци-ровки	Более высокая	Более низкая
Сосуды	Нормальные	Многочисленные, дефективные
Наличие некроза	Редко	Часто, наличие кровоизлияний
Метастазы	Нет	Типичны

Особенности опухолевого роста

1. Бесконтрольность (автономность)
2. Беспредельность (бессмертие опухолевого клона)
3. Опухолевая прогрессия (от моноклональной к поликлональной)
4. Атипизм (клеточный, тканевой, биохимический, антигенный, функциональный)

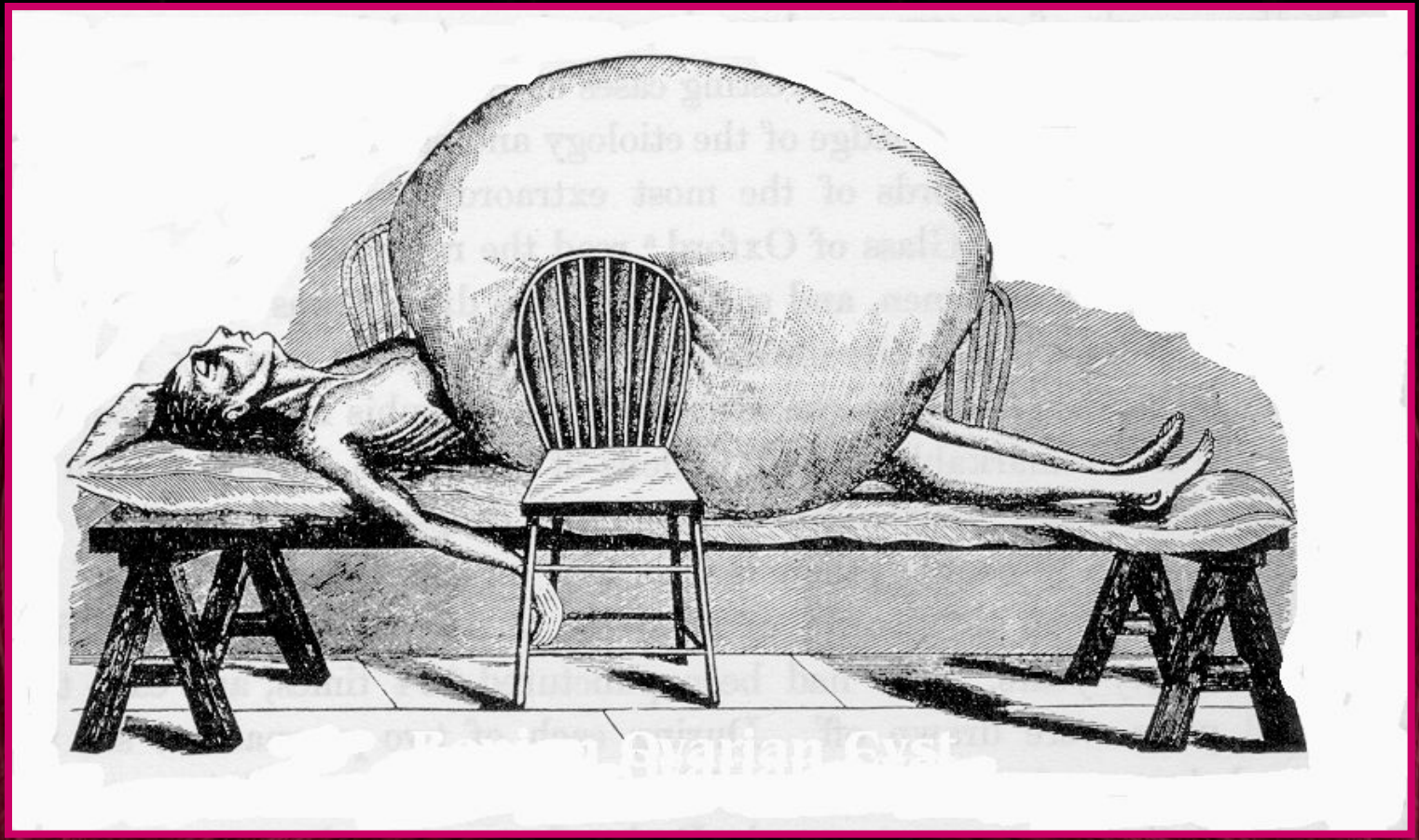
Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Автономность** (бесконтрольность роста). Связана с полным или частичным нарушением механизмов регуляции пролиферации. Клетки становятся «функционально глухими», нарушается чувствительность к различным факторам роста, нередко отсутствует контактное торможение пролиферации

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Беспредельность роста**. Любая клетка способна делиться ограниченное количество раз **(клеточный лимит Хейфлика).** Опухолевая клетка не имеет лимита деления и популяция опухолевых клеток бессмертна. Кажущийся быстрый рост опухоли связан с отсутствием регуляции торможения пролиферации. Это приводит к тому, что происходит деление большого количества клеток (средняя скорость роста солидных опухолей от 1-й клетки до 1г – 90 дней)

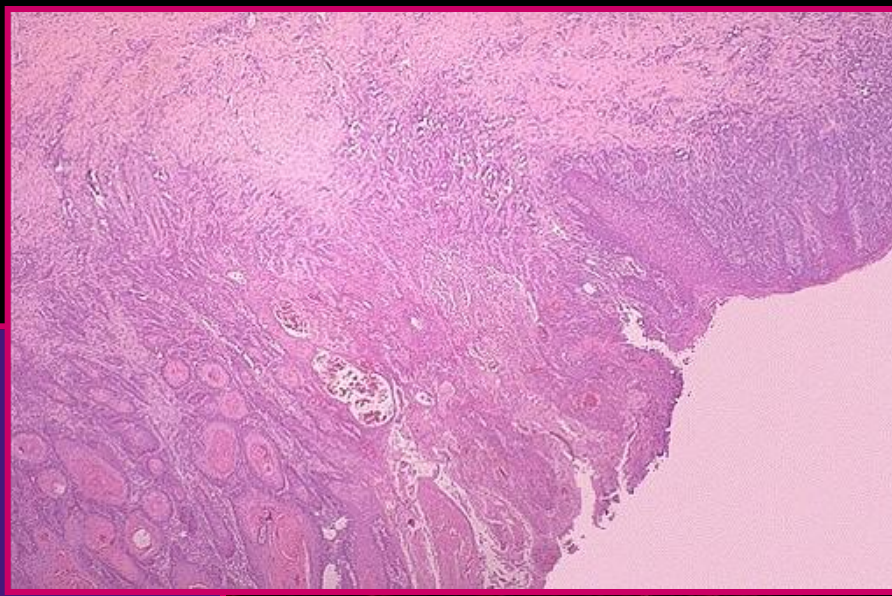
Овариальная опухоль

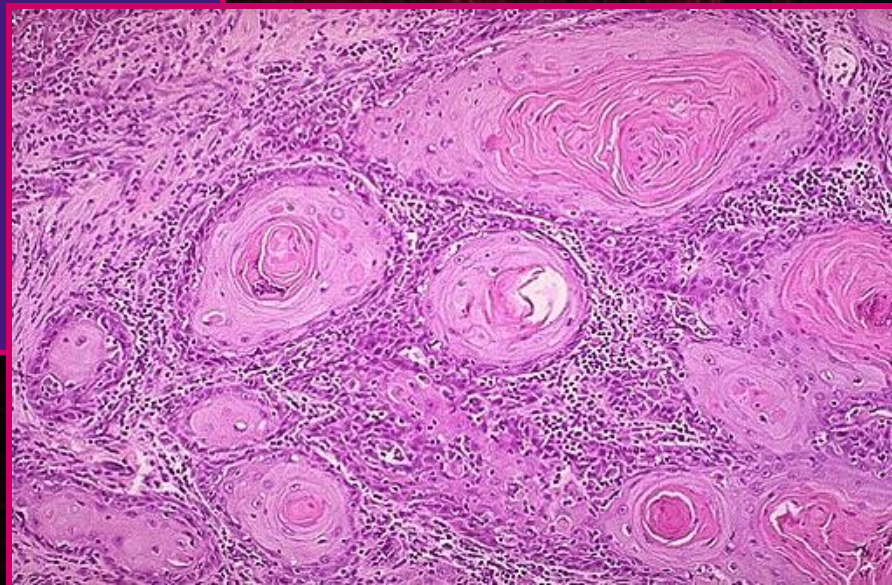


Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Инвазивный рост** (опухолевые клетки растут непосредственно разрушая и замещая окружающие ткани). Это свойство связано с выраженной ферментной активностью опухолевых клеток и недостаточно плотными межклеточными контактами, что позволяет клеткам легко отрываться от других клеток.

Карцинома шейки матки





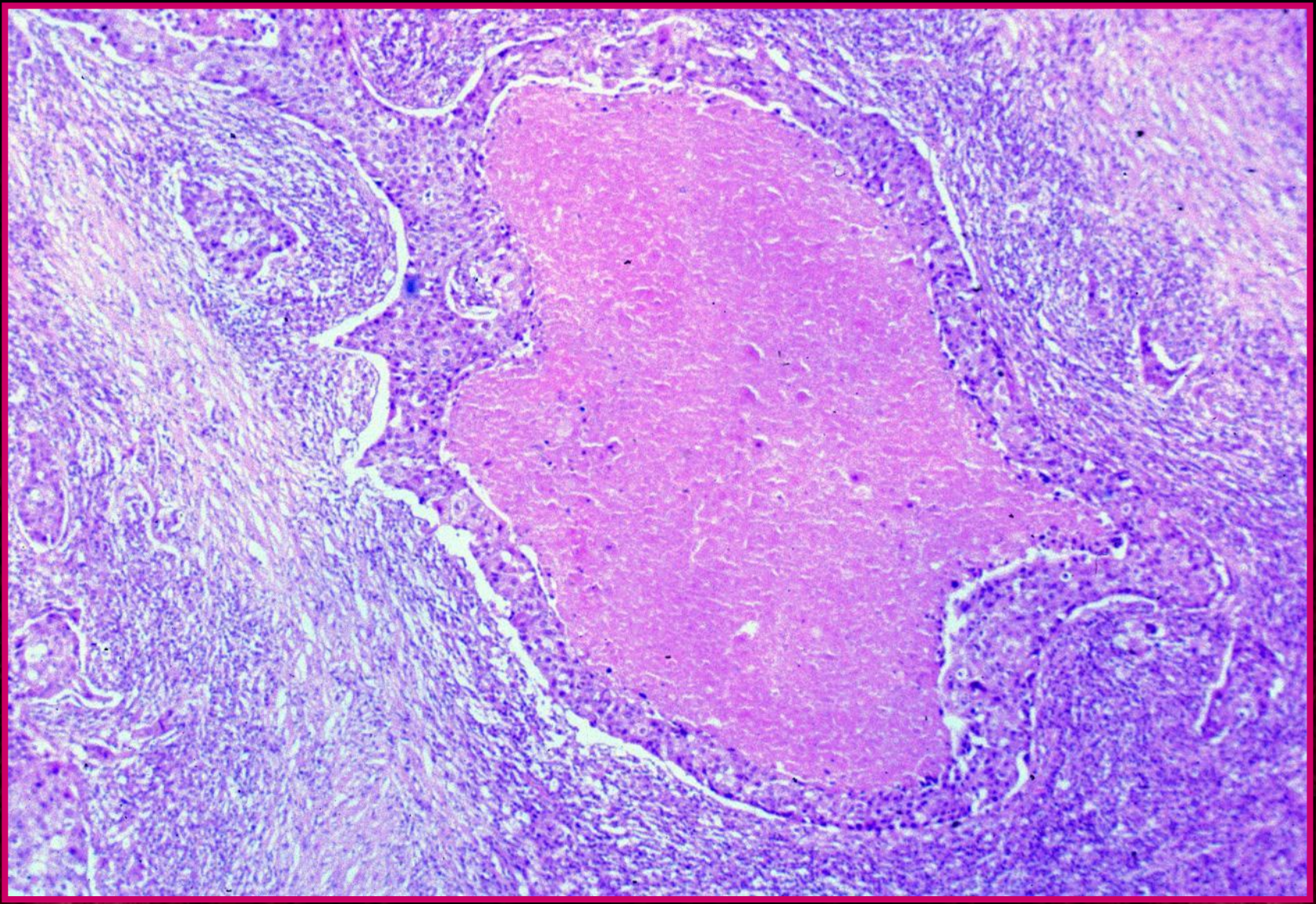
Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- Атипизм

1. Структурный или тканевой атипизм

- уменьшение объема стромальных элементов,
- увеличение соотношения «объем паренхмы/объем стромы»
- уменьшение количества крупных сосудов
- появление мелких сосудов капиллярного типа
- уменьшение содержания лимфатических капилляров и нервных окончаний

Тканевой атипизм при раке молочной железы



Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

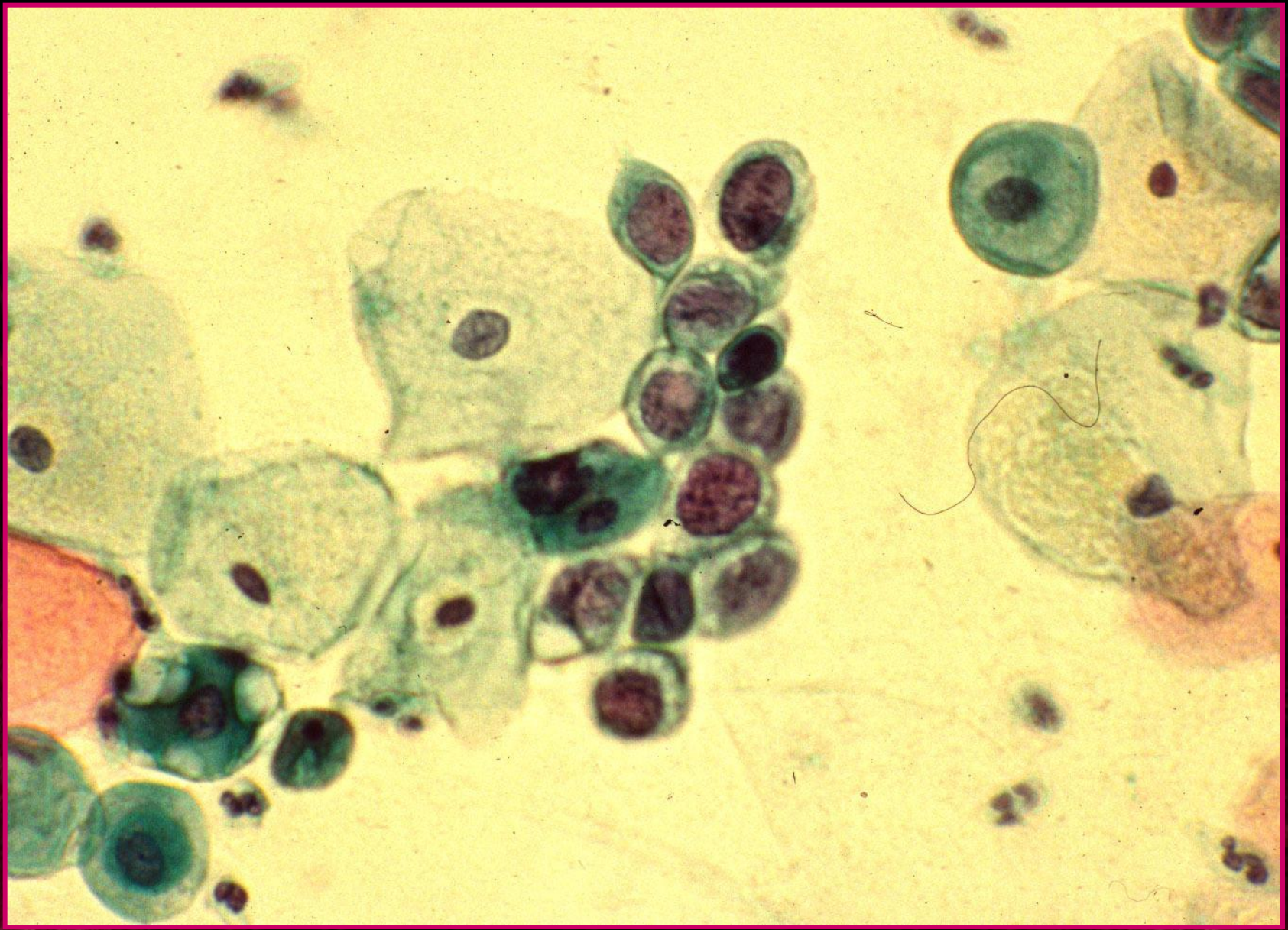
- **Атипизм**

2. Клеточный атипизм.

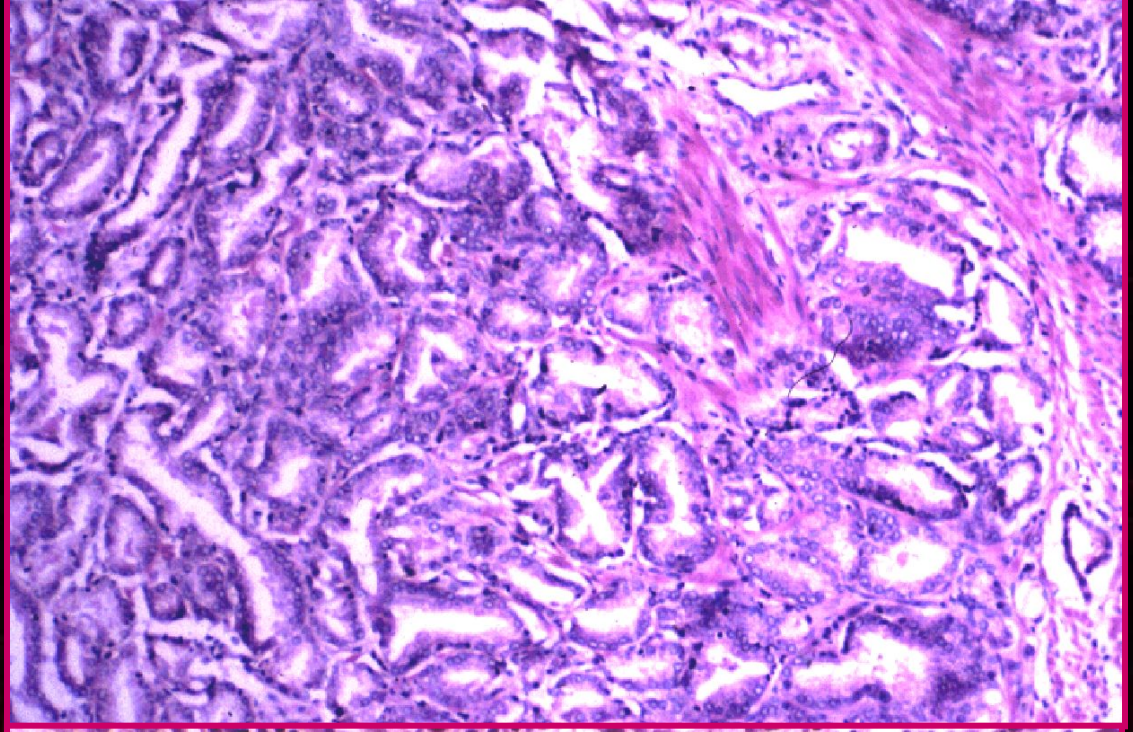
Клетка теряет морфологическую специфичность:

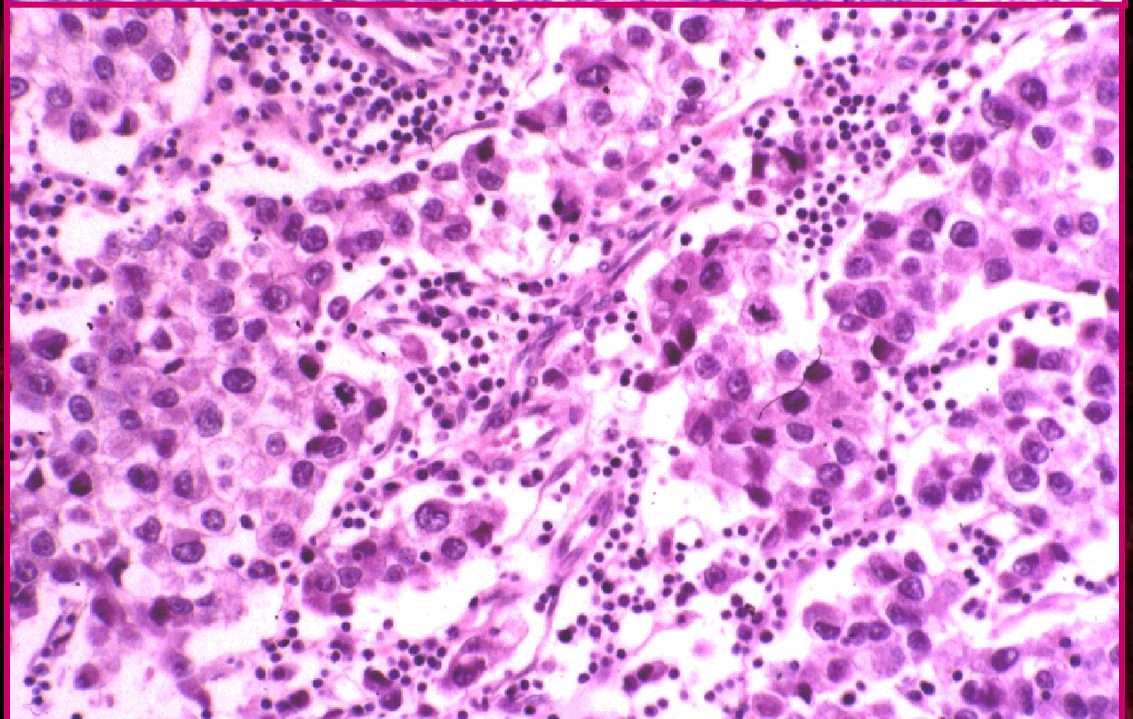
- **упрощение структуры клеток (анаплазия)**
- **уменьшение клеточных контактов**
- **снижение содержания органелл**
- **относительное увеличение размеров ядра и ядрышек**
- **клеточный полиморфизм**

Увеличение размера ядра

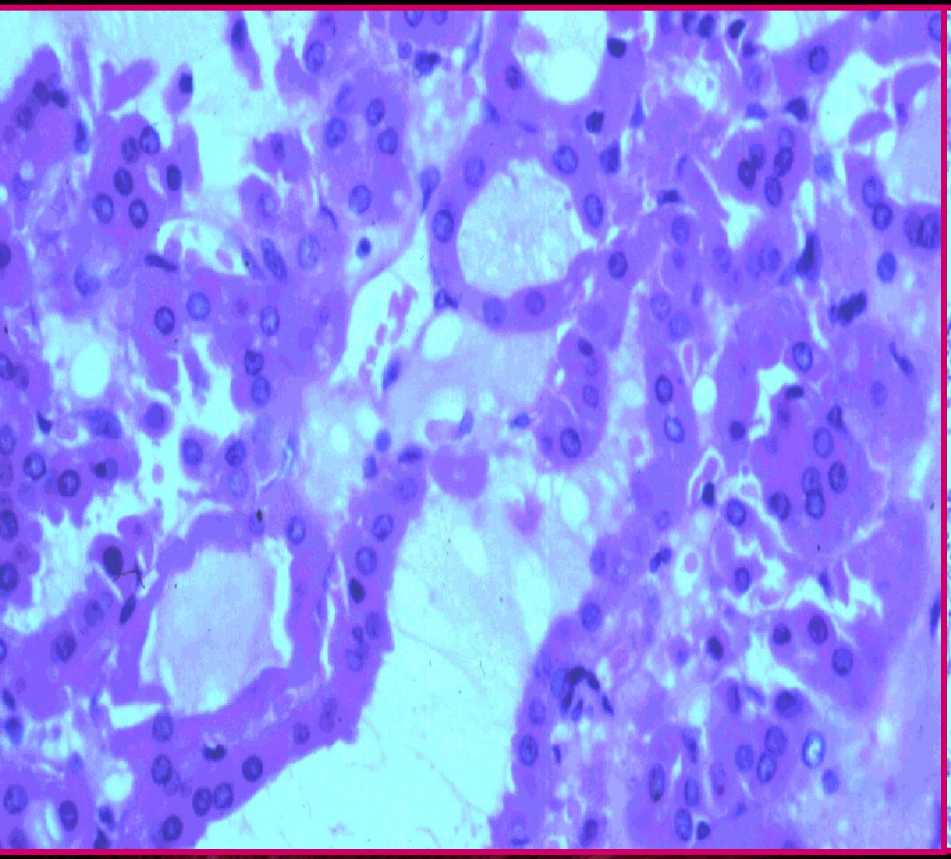


Рак предстательной железы – клеточный атипизм

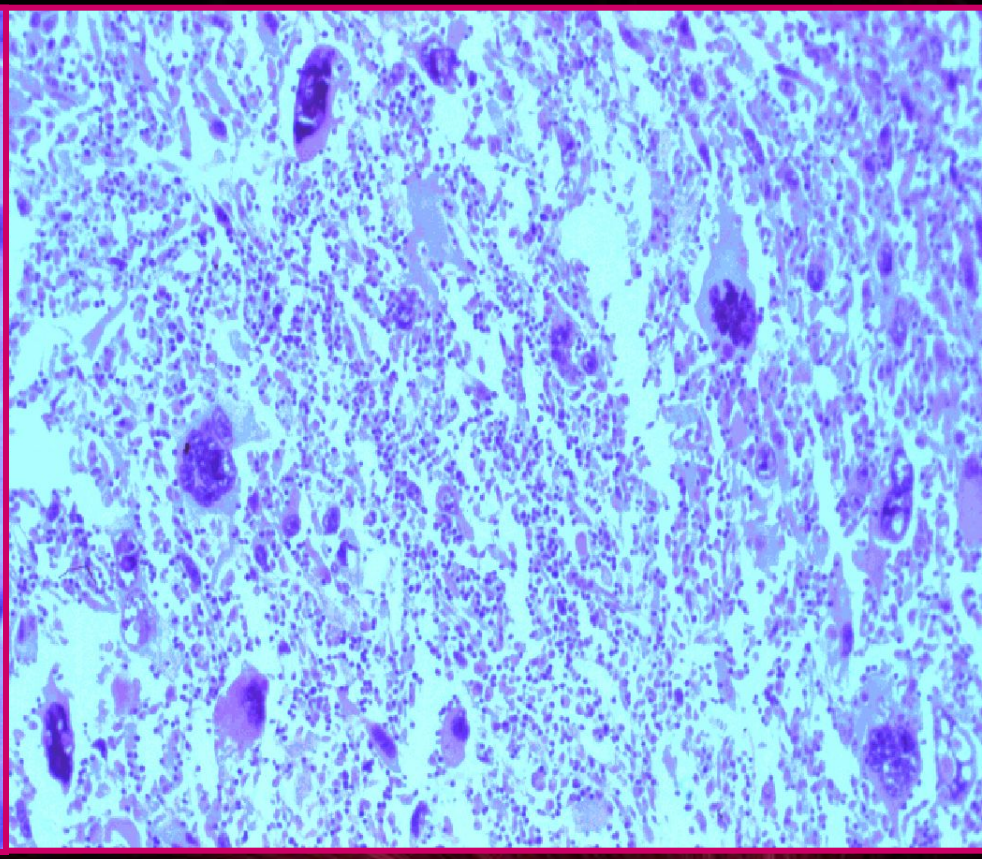




Щитовидная железа



Норма



Анаплазия

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- Атипизм

3. Функциональный атипизм – утрата опухолевой тканью ряда функций, присущих здоровой ткани
4. Метаболический (биохимический) атипизм - упрощение биохимических процессов, их унификация. Резко повышено потребление опухолью глюкозы в анаэробном гликолизе с образованием молочной кислоты. Этот процесс нередко протекает в присутствии кислорода (отрицательный эффект Пастера).

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Атипизм**

5. Антигенный атипизм:

- а) Появление новых антигенов (Ag), не присущих данным клеткам, иногда упрощение или исчезновение Ag.
- б) Антигенная реверсия, т.е. появление эмбриональных антигенов. Так, типичными эмбриональными антигенами являются α-фетопротеин - (характерно его появление в крови при раке печени) — раково-эмбриональный Ag (часто появляется при опухолях желудочно-кишечного тракта).
- в) Антигенная дивергенция — появление антигенов, характерных для других тканей.

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- Способность к **метастазированию**, т. е. образованию дочерних опухолей в других органах.
- Способность к **прогрессии**: по мере роста опухоль из моноклональной превращается в поликлональную, что сопровождается приобретением более злокачественных свойств.

Этиология опухолей человека

1. Наследственные факторы 5-10%
2. Курение 25-30%
3. Диета + ожирение 30-35%
4. Инфекция 15-20%
5. Ионизирующее излучение 3%
6. Прочие факторы

Этиология опухолей

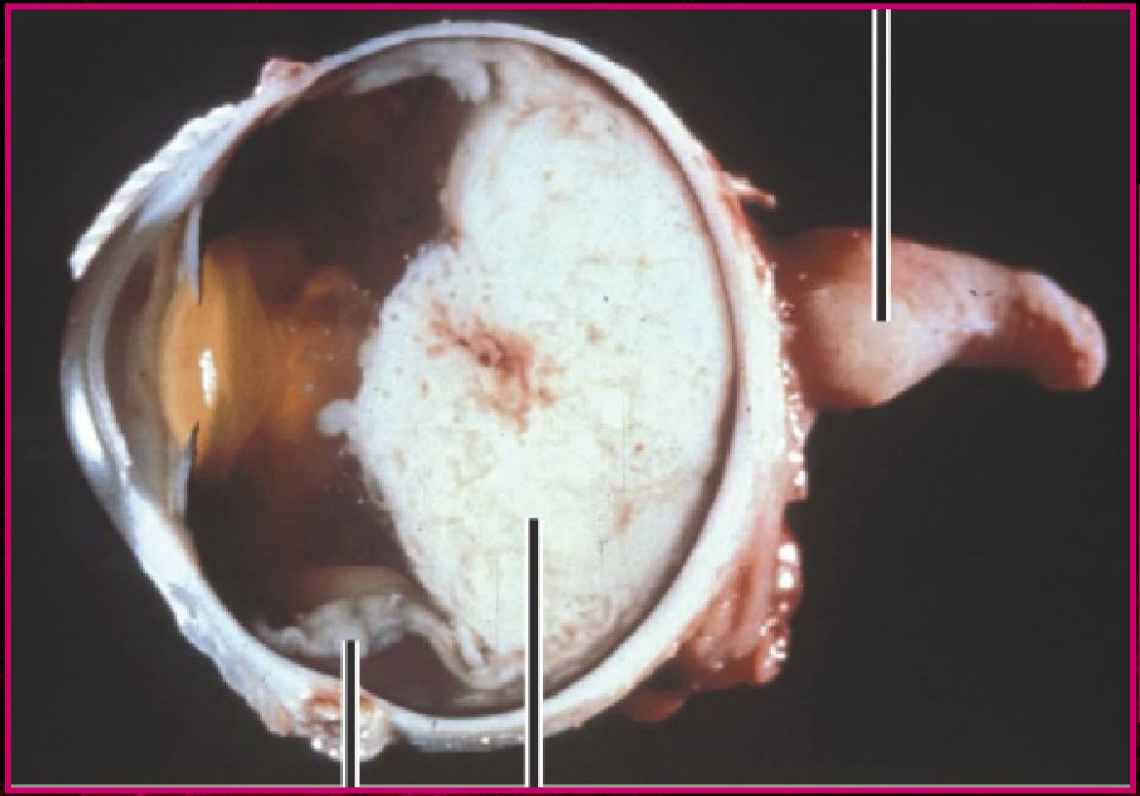
Роль наследственности (10% всех опухолей)

1. **Опухоли с аутосомно-доминантным типом наследования:**

- семейная ретинобластома
- семейный аденополипоз толстой кишки
- нейрофиброматоз
- множественная эндокринная неоплазия (МЭН)
- нефробластома (опухоль Вильмса)

Семейная ретинобластома

зрительный нерв



нормальная ткань

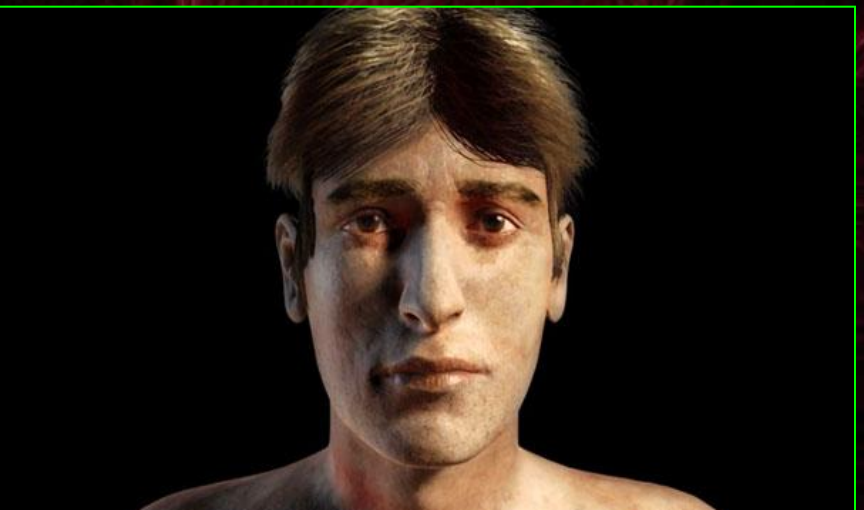
ретинобластома

Семейный аденополипоз толстой кишки

Норма

Аденополипоз

Нейрофиброматоз



Этиология опухолей

2. Рецессивный тип наследования или наследование по типу неполного доминирования. К таким опухолям относятся:

- опухоли молочной железы (некоторые случаи)
- рак яичников
- рак толстой кишки
- рак желудка
- меланома кожи (наследуется по мужской линии)
- меланома глаза (наследуется по женской линии).

Этиология опухолей

3. **Врожденная предрасположенность к развитию опухолей.**

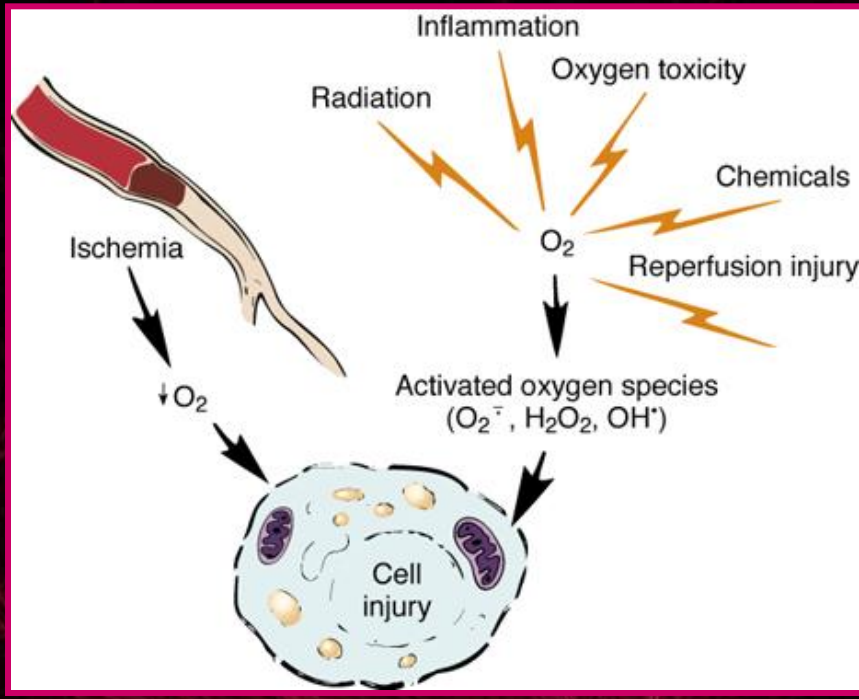
Существует ряд врожденных заболеваний, часто сопровождающихся развитием опухолей. К ним относятся:

- **пигментная ксеродерма**
- **синдром Дауна**
- **врожденные иммунодефицитные состояния: атаксия- телеангиоэктазия (синдром Луи-Барр), анемия Фанкони, синдром Ди-Георге, болезнь Брутона и др.**
- **синдром Клайнфельтера.**

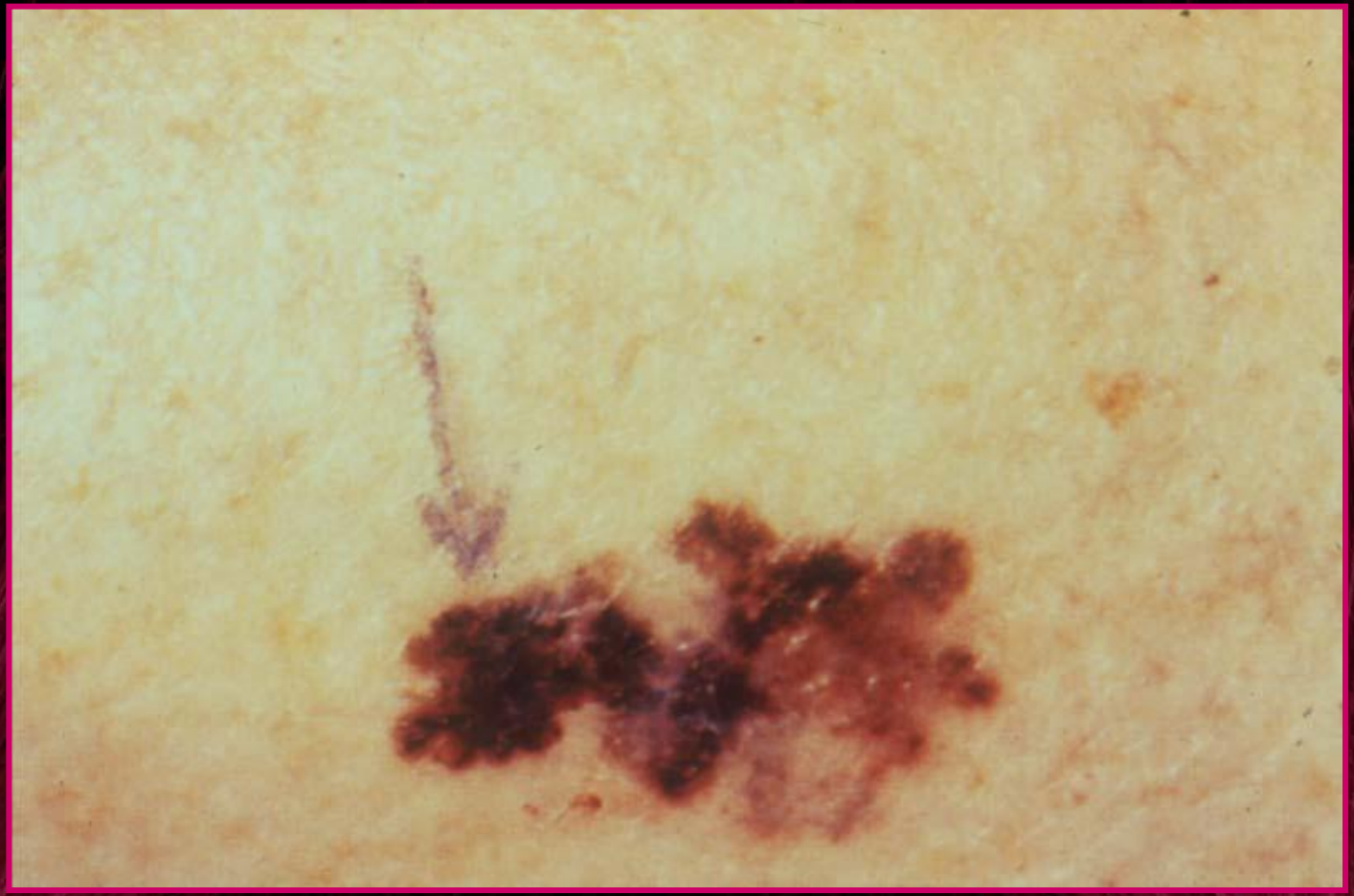
Роль внешних факторов в развитии опухолей

- **Физический канцерогенез:**

1. УФ-излучение 240-330 нм)
2. Ионизирующее излучение (3% всех опухолей
3. Механические факторы (являются дополнительным условием)



Меланома



Вирусный канцерогенез

- **ДНК- содержащие вирусы.**
- ***Вирус папилломы человека***. Известно больше 60 типов вирусов папилломы человека. Некоторые типы: 1, 2, 4, 7 - вызывают доброкачественную опухоль кожи - папиллому. Типы 16 и 18 , реже 31, 33, 35, 51 являются причиной 85% карцином шейки матки, полового члена и прямой кишки.

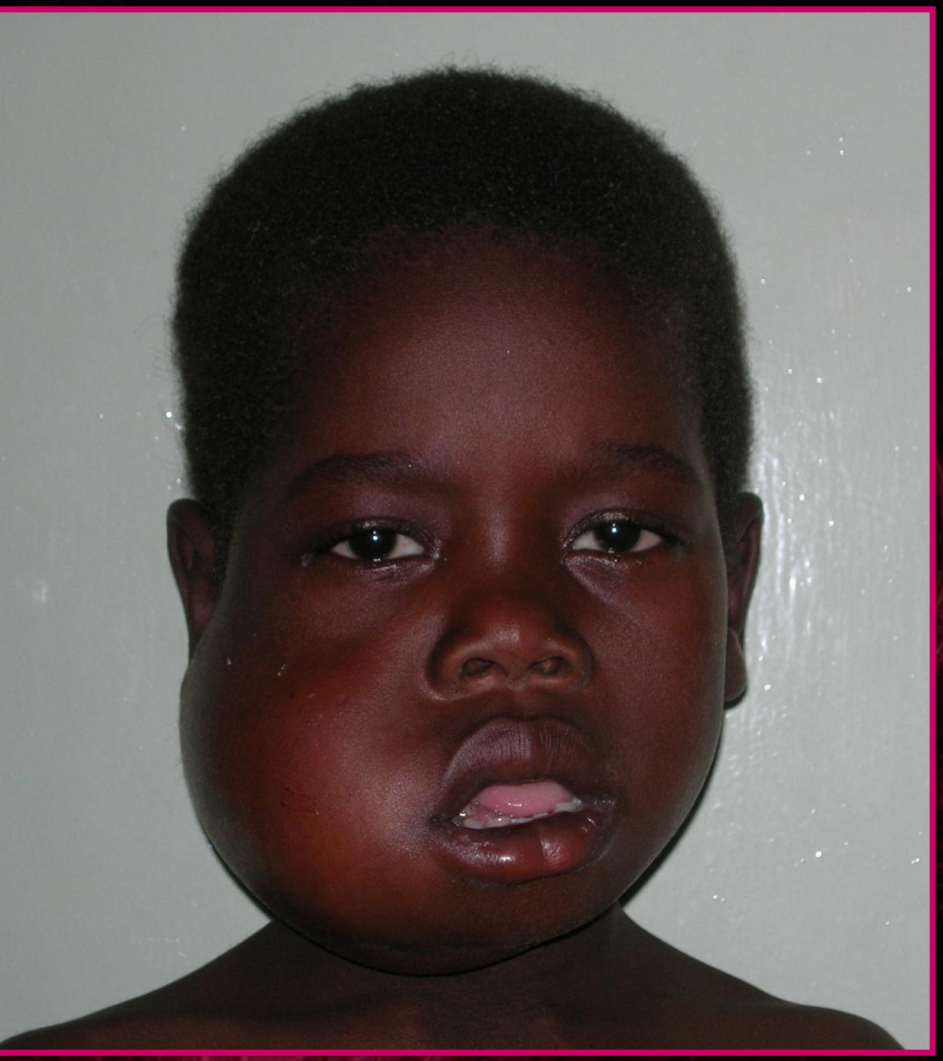
- ***Вирус герпеса II типа***. Считается одним из факторов, являющихся причиной развития рака шейки матки у человека. При этом в большинстве случаев предполагается синергическое действие вирусов папилломы и герпеса, приводящее к опухолевому перерождению клеток.

- ***Цитомегаловирус***. Возможна его роль в развитии саркомы Капоши, однако, наиболее часто эта опухоль наблюдается при ВИЧ-инфекции, т.е. на фоне выраженного иммуннодефицита, поэтому роль цитомегаловируса в механизме канцерогенеза не окончательно ясна.

Вирусный канцерогенез

- ***Вирус Эпштейна -Барра***. Доказана роль этого вируса в развитии нескольких типов опухолей человека:
- **лимфомы Беркитта** (африканский тип)
- **В-клеточной лимфомы** в условиях иммунодефицита (часто развивается при ВИЧ-инфекции, трансплантации органов)
- **назофарингеальная карцинома**
- ***Вирус гепатита В***. Этот вирус может являться причиной развития рака печени, причем вероятнее всего в сочетании с химическими канцерогенами, например афлатоксином. Поэтому связь этого вируса раком печени можно проследить лишь на Дальнем востоке и в Африке, что связано с высоким содержанием афлатоксина в пищевых продуктах в этих регионах.

Лимфома Беркитта



Химические факторы

Джон Хилл (John Hill) в 1761 г. впервые предположил, что нюхательный табак вызывает рак слизистой оболочки носа

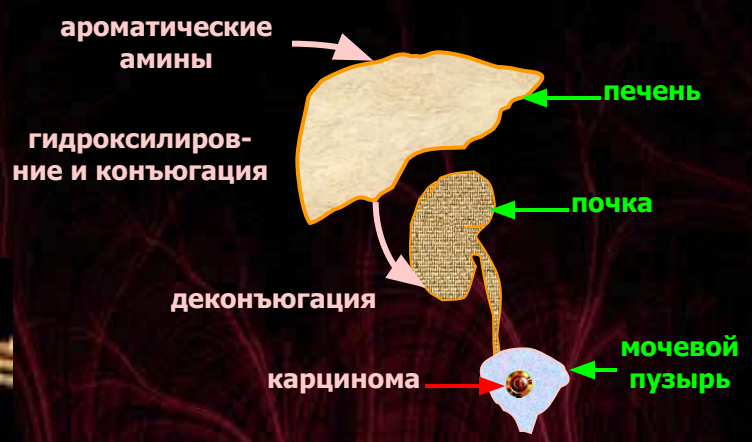
Асбест

Мезотелиома

Проканцерогены (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

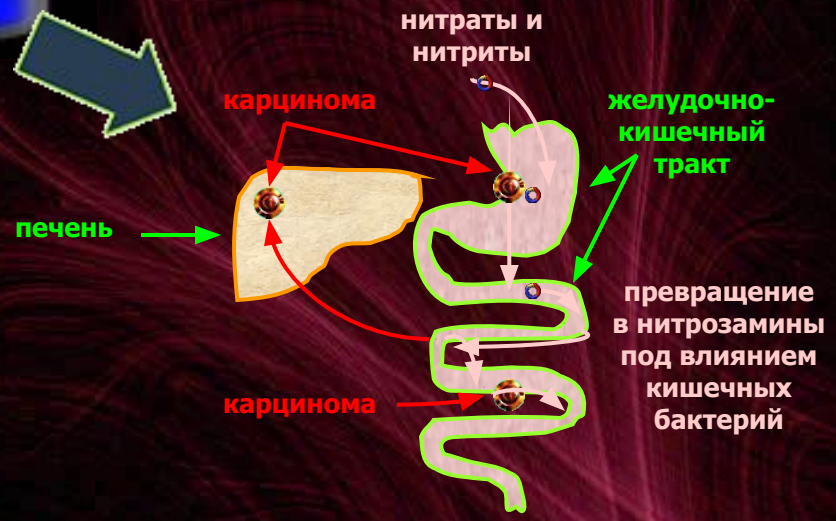
а) Проканцероген: бензпирен

б) Проканцерогены: ароматические амины

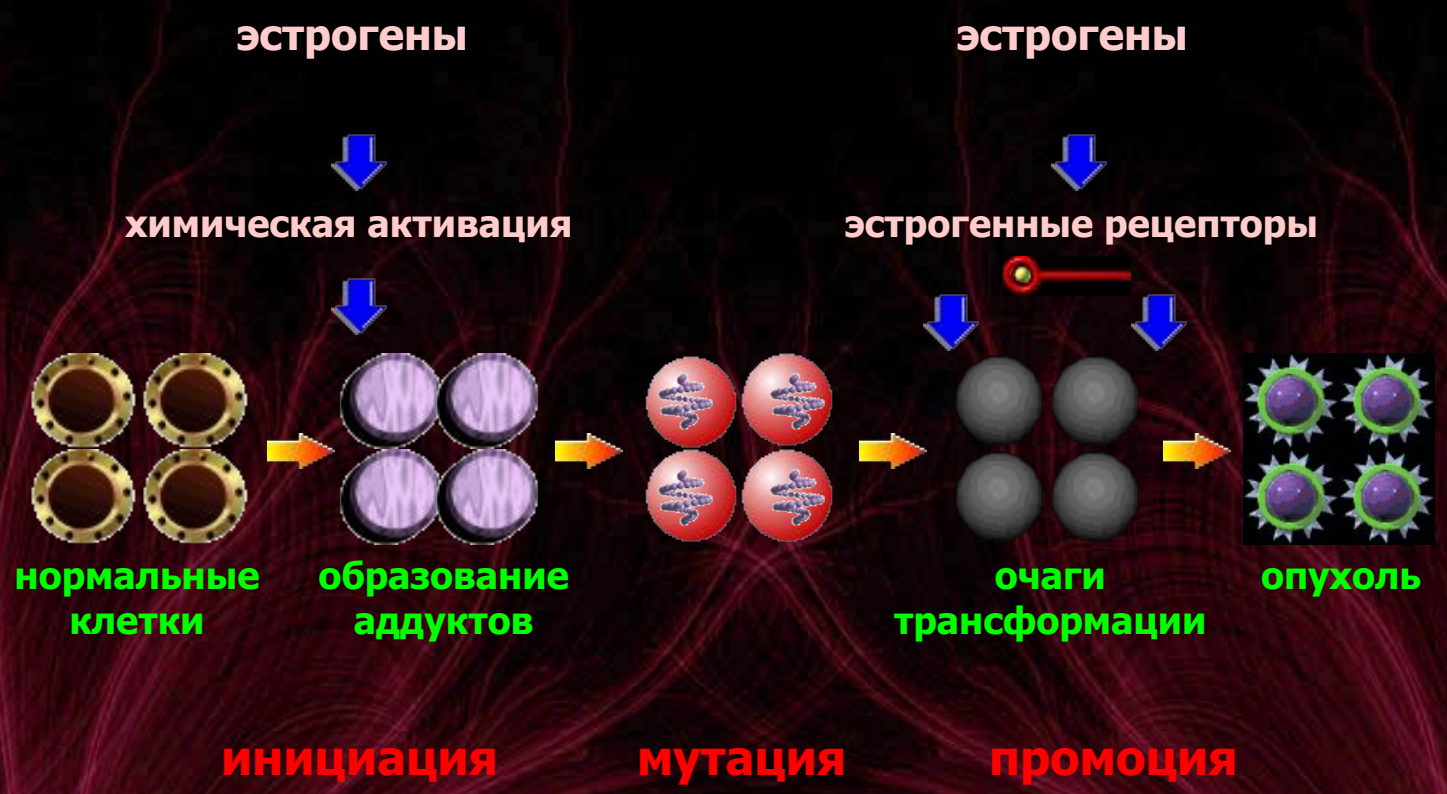


Проканцерогены (различные химические вещества), попадая в организм, проявляют канцерогенный эффект или непосредственно, или превращаясь в процессе метаболизма в другие вещества, обладающие прямым канцерогенным эффектом. На схеме рассмотрены такие вещества, как бензпирен, ароматические амины, нитраты и нитриты. Однако химических канцерогенов гораздо больше: достаточно сказать, что канцерогенным эффектом обладают многие пластмассы.

в) Проканцерогены: нитраты и нитриты

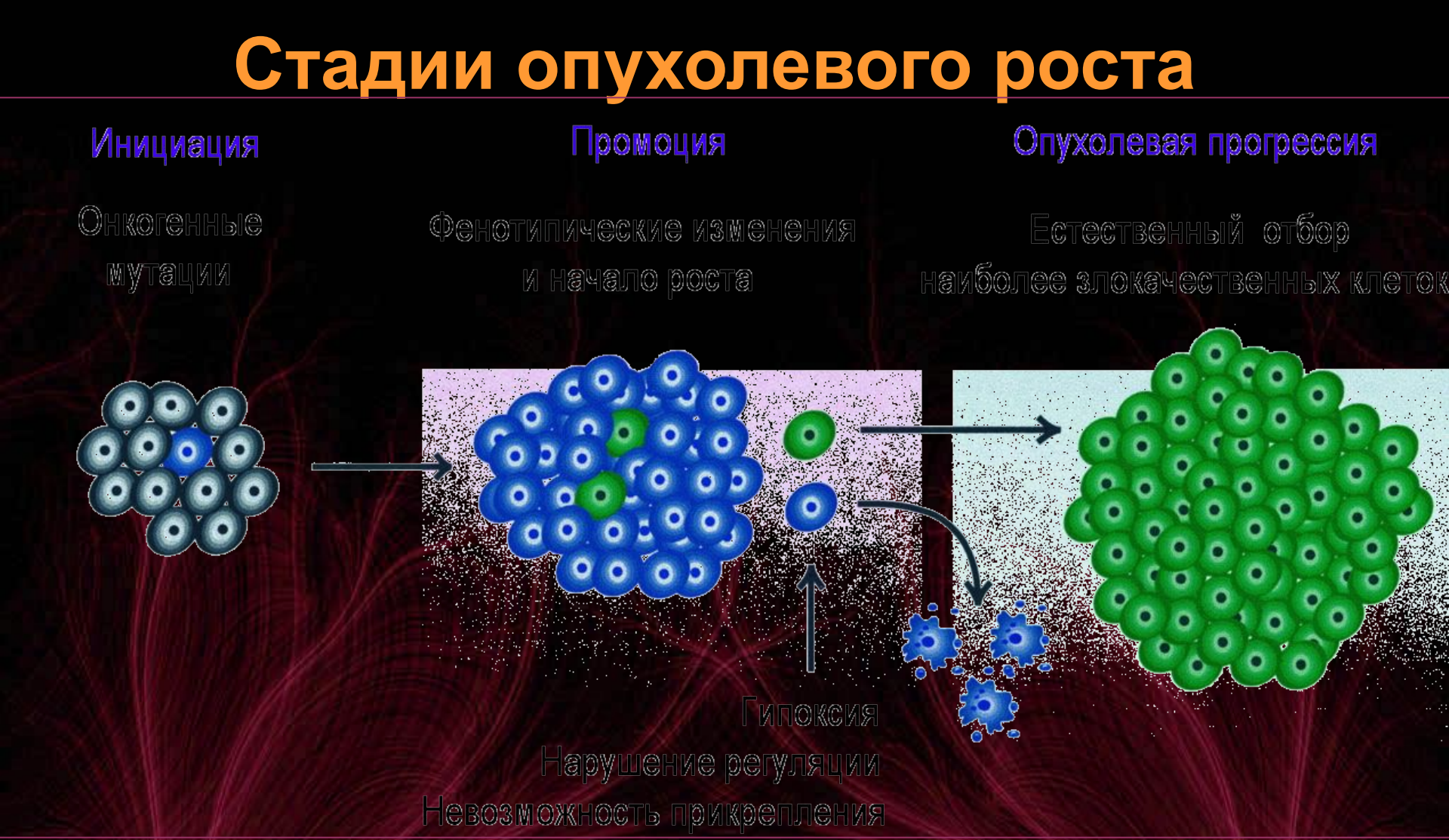


Предполагаемый механизм образования ДНК-повреждающих реактивных метаболитов в процессе обмена эстрогенов – эндогенный канцерогенез (по J.Liehr)



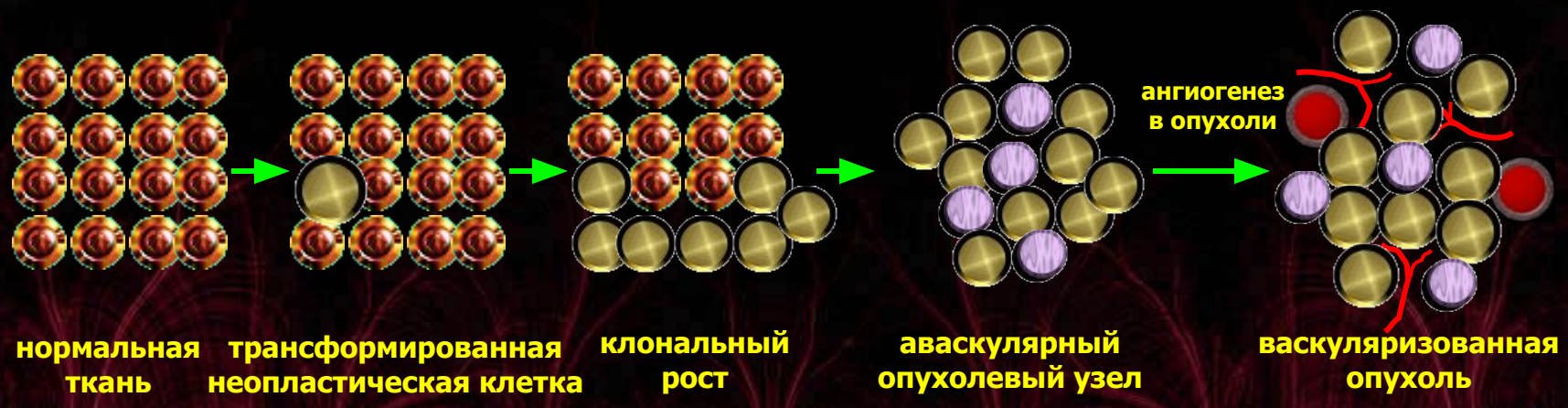
Благодаря ферментативным реакциям в тканях-мишенях (молочная железа, эндометрий) из классических эстрогенов образуются катехолэстрогены, причем в ходе метаболических превращений возникают свободные радикалы, которые способны индуцировать образование других свободных радикалов, таких, например, как супероксидный анион и перекиси липидов, которые могут повреждать белки и ДНК.

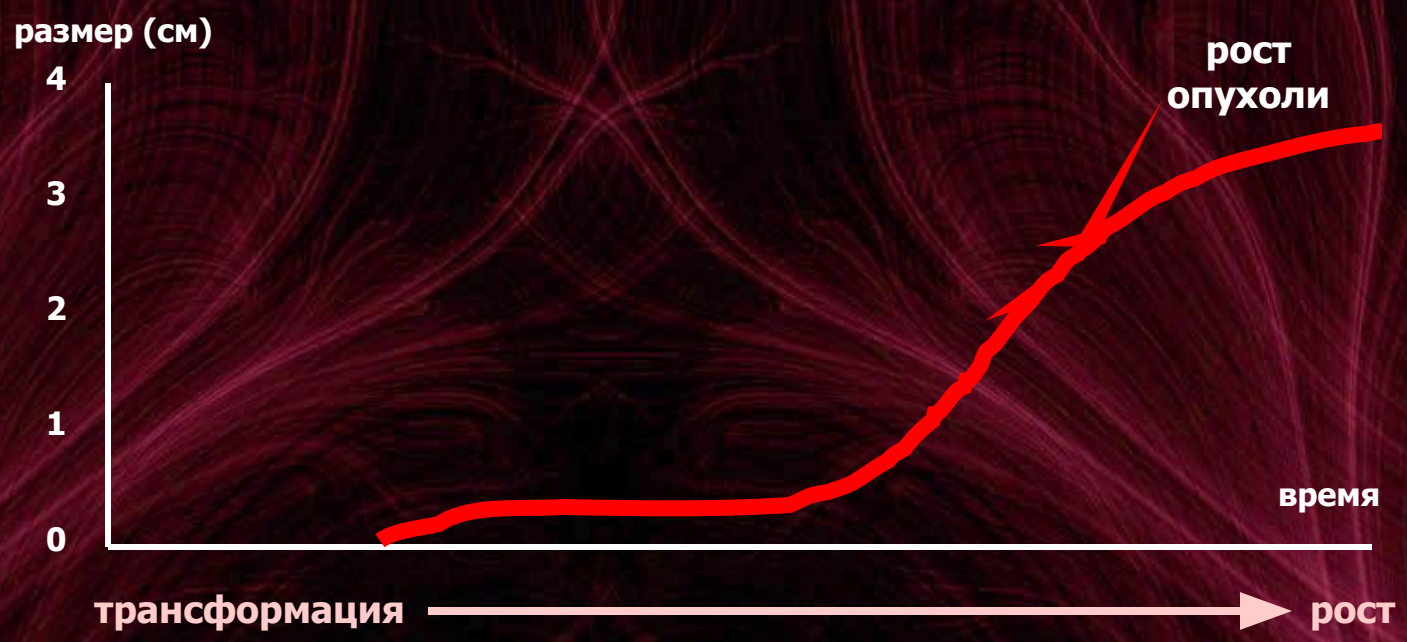
Стадии опухолевого роста

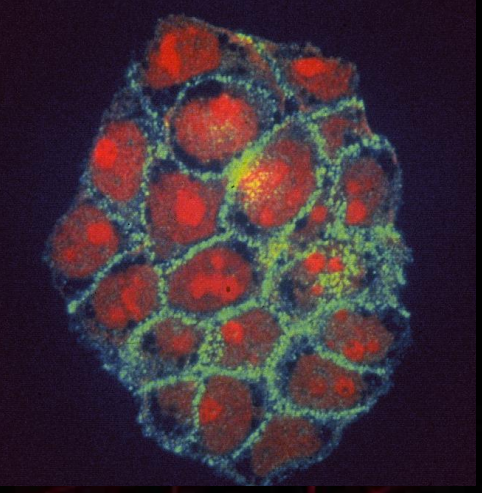


Инициация **- появление одной измененной клетки, способной пролиферировать (фенотипически клетка почти не отличается от нормальной).**
Промоция **- появление измененных и пролиферирующих клеток, возникших из предыдущей популяции.** ***Прогрессия*** **- приобретение способности к инвазии и метастазированию**

Рост опухоли и её трансформация (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)







Патогенез опухолевого роста

1. Гиперэкспрессия онкогенов
2. Дефицит антионкогенов
3. Нарушения регуляции апоптоза

Клеточные протоонкогены (c-onc)

- Аналоги вирусных онкогенов имеются в клетках человека и животных, где они выполняют различные функции регуляции синтетических процессов и деления.
- Предполагается, что вирусы, несущие эти онкогены когда то “украли” их из клеток хозяина.
- Клеточные регулирующие гены - аналоги вирусных онкогенов были названы **протоонкогенами**, а в случае их чрезмерной экспрессии - **клеточными онкогенами**.

Типы онкогенов

1. Факторы роста
2. Рецепторы к факторам роста
3. Белки внутриклеточной сигнализации
4. Регуляторные ядерные белки

Онкогены, кодирующие факторы роста

- **sis** в 22 паре хромосом (**si**mian **s**arcoma virus). Кодирует фактор роста тромбоцитов. Активация этого онкогена происходит при таких опухолях как астроцитома, остеосаркома и некоторые другие.
- **hst-1** (**h**uman **s**tomach **c**ancers), **int-2** (mammary tumors virus **int**egration) - кодируют факторы роста фибробластов. Часто выявляются в геноме опухолевой клетки при раке желудка, молочной железы, меланомах.

Протоонкоген, локализация	Онкоген	Функция белка	Опухоль
PDGFB — ген β-цепи фактора роста тромбоцитов PDGF (22q13.1)	*v-sis* — онкоген вируса саркомы обезьян	Ростовой фактор	Глиобластома, менингиома
EGFR — ген рецептора эпидермального фактора роста (7p12)	*v-erb-B* — онкоген вируса эритробластоза птиц	Рецептор ростового фактора	Глиобластома
HRAS — гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Харвея (11p15.5)	*v-ras* — онкоген вируса крысиной саркомы Харвея	Цитоплазматический передатчик сигналов в клетку	Рак мочевого пузыря, молочной железы, легких, кишечника
SRC — гомолог вирусного онкогена куриной саркомы Рауса (20q12-q13)	*v-src* — онкоген вируса куриной саркомы Рауса	Цитоплазматический передатчик сигналов в клетку	Рак кишечника, миелоидный лейкоз
MYC — гомолог вирусного онкогена куриного миелоцитоматоза (8q24.12)	*v-myc* — онкоген вируса куриного миелоцитоматоза	Транскрипционный фактор	Лимфома Беркитта, нейробластома, рак легких

Антионкогены или гены супрессии опухолей.

- Было найдено, что многие наследственные опухоли связаны с мутациями некоторых генов, что приводило к потере их функции и возникновению опухолей. Такие гены были названы **«антионкогены»**. Свои названия антионкогены получили от заболевания, при котором они были впервые выявлены, либо по названию кодируемого ими белка.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ЭВОЛЮЦИИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

НОРМАЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ

потеря или мутация гена APC (на 5 хромосоме)

РАННЯЯ АДЕНОМА

мутация ras гена (на 12 хромосоме)

ЗРЕЛАЯ АДЕНОМА

потеря DCC гена (на 18 хромосоме)

ПОЗДНЯЯ АДЕНОМА

потеря гена p53 (на 17 хромосоме)

КАРЦИНОМА

Виды метастазирования (на примере опухоли тонкого кишечника)

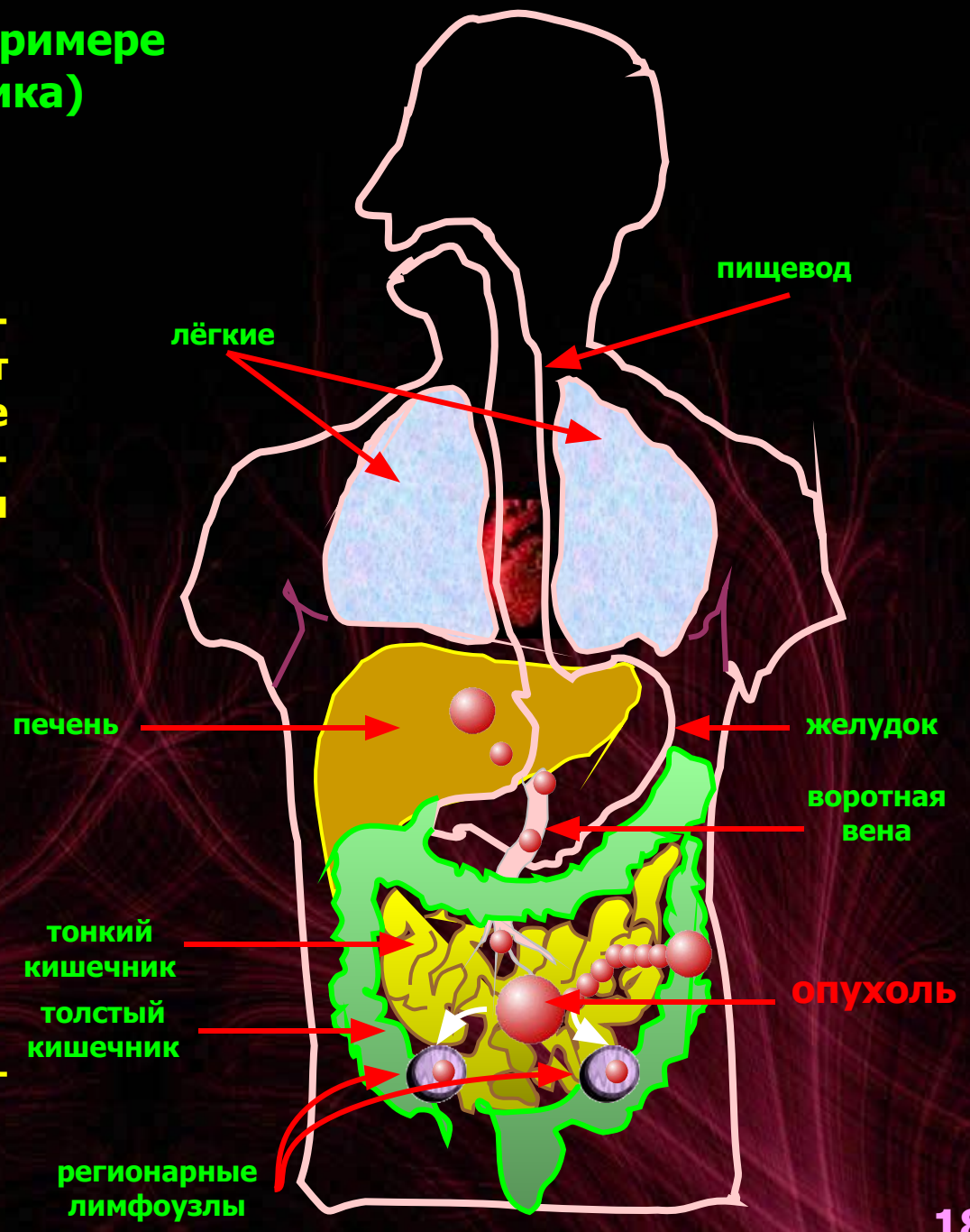
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ – это способность клеток злокачественных опухолей к отрыву от опухоли, переносу их в другие органы с последующим развитием на месте их имплантации аналогичного новообразования.

Существуют три пути метастазирования:

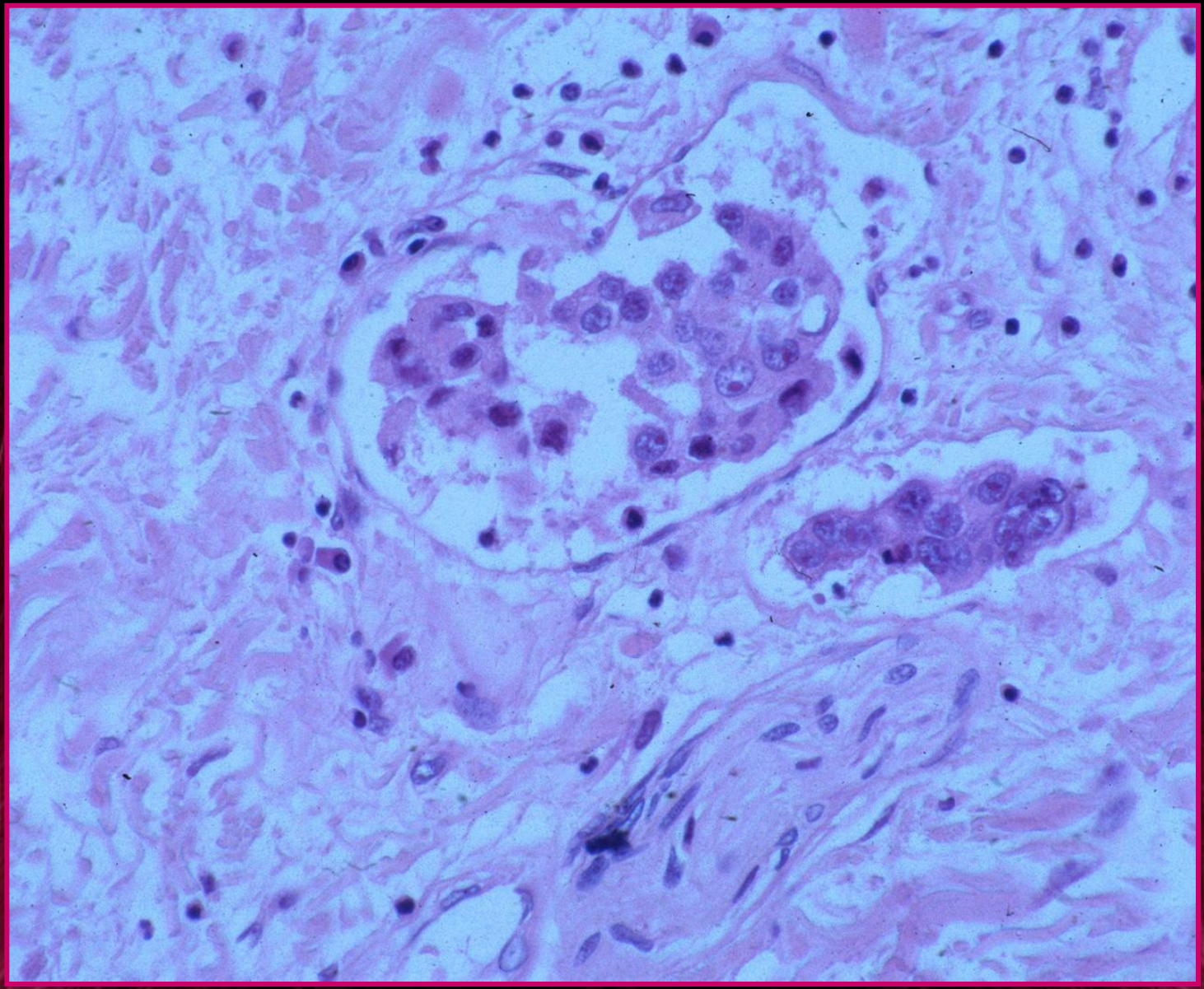
1. **Тканевой** – непосредственно от одной ткани к другой или – по межтканевым пространствам.

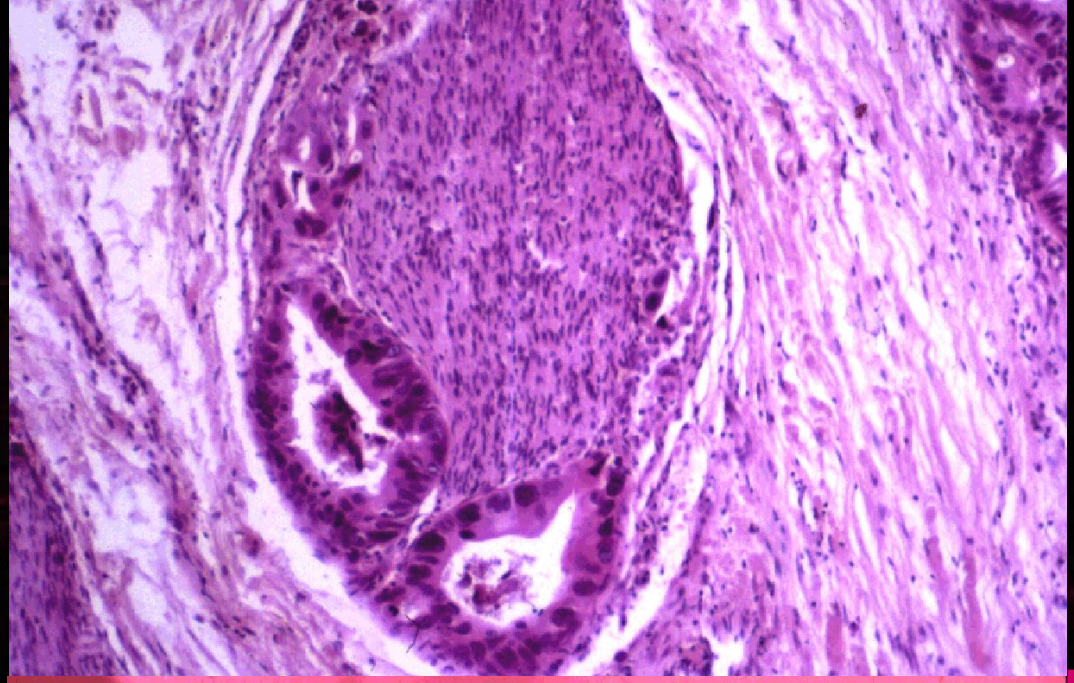
2. **Лимфогенный** – по лимфатическим сосудам.

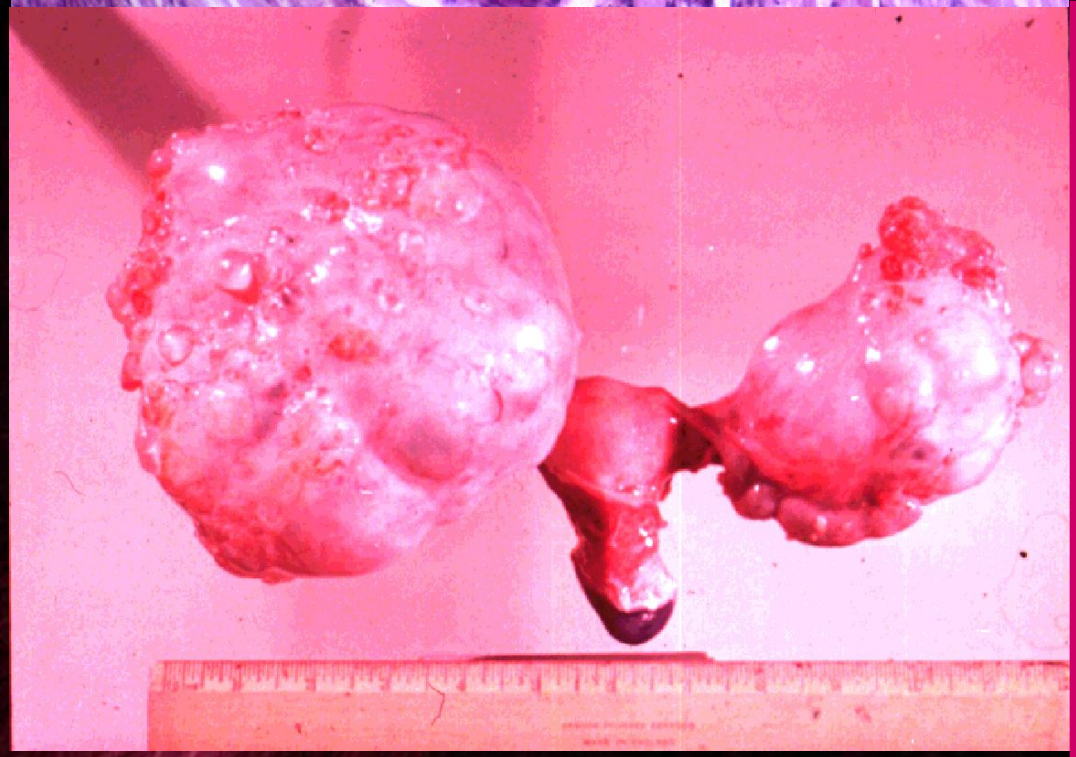
3. **Гематогенный** – по кровеносным сосудам.



Лимфогенное распространение метастаза





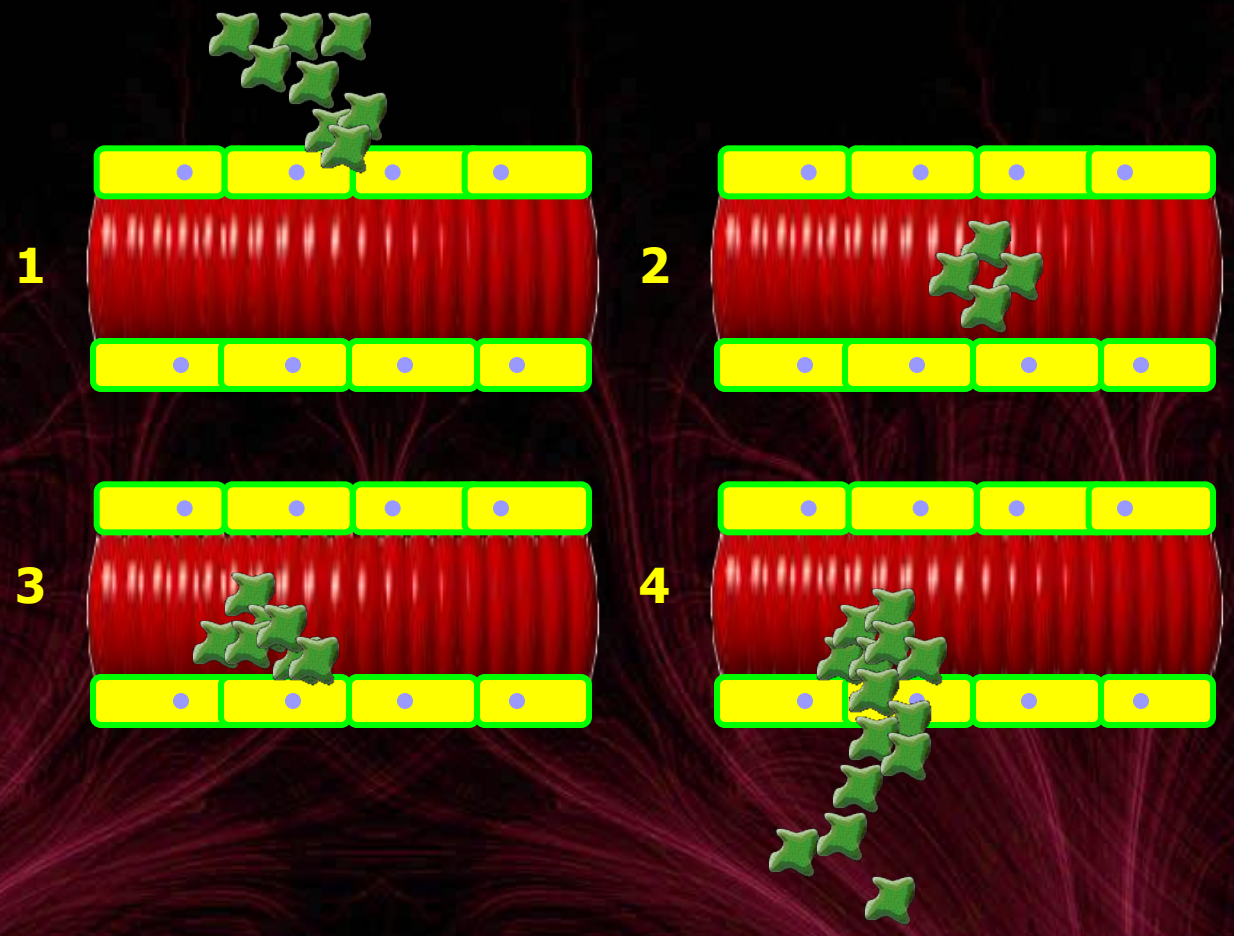


Периневральное распространение

Тканевой путь метастазирования

Фазы гематогенного метастазирования (по: S.Blümcke)

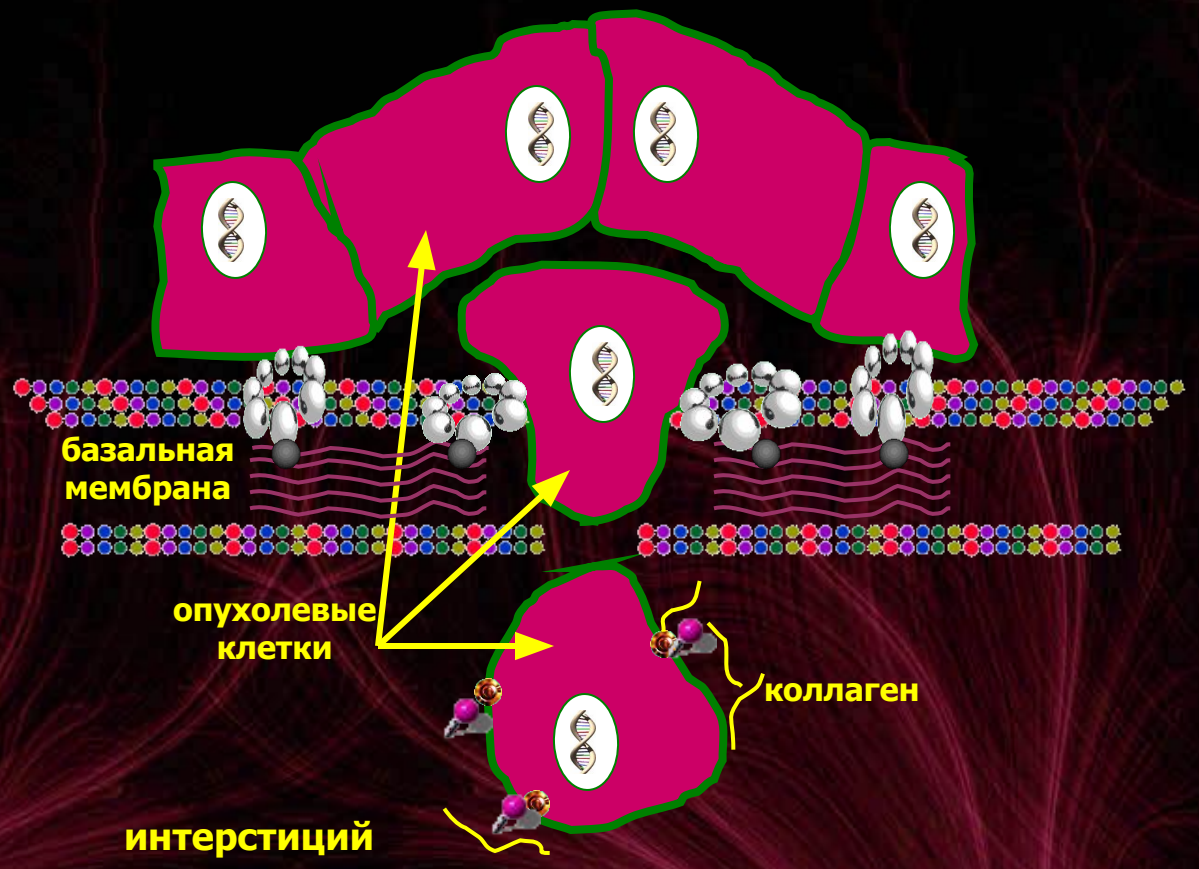
1. Инвазионная фаза.
2. Фаза эмболизации.
3. Имплантационная фаза.
4. Фаза локальной инфильтрации и деструкции сосудистой стенки.



Механизмы инвазии опухолей в окружающие ткани (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

Опухолевые клетки контактируют своими рецепторами с рецепторами мембран. При этом происходит активация коллагеназы (реакция идет с участием плазмина), что приводит к растворению базальной мембраны, и опухолевые клетки проходят сквозь нее.

Фибронектиновые рецепторы опухоли контактируют с фибронектином коллагена и таким образом опухолевая клетка как бы захватывается соединительной тканью.



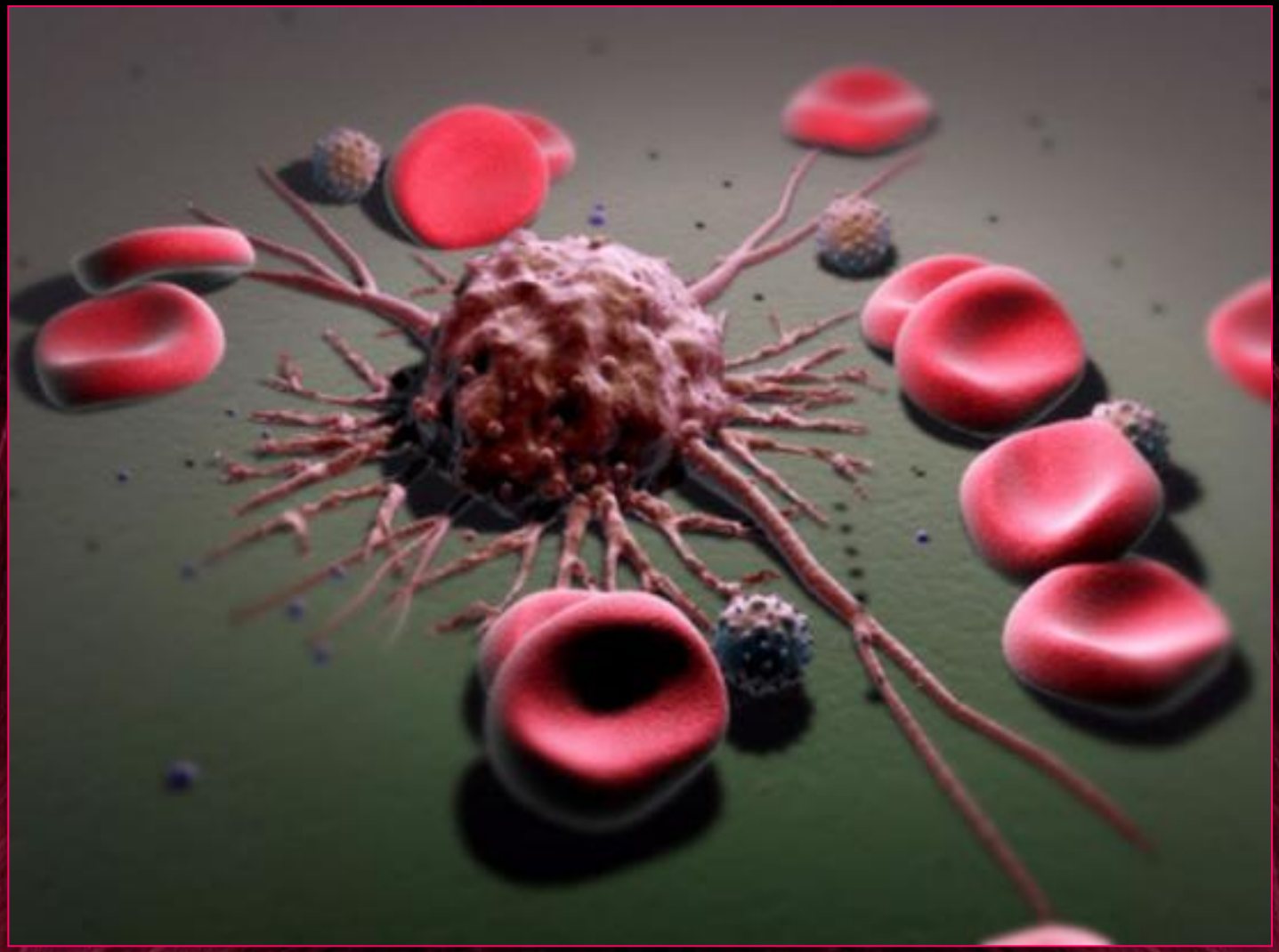
обозначения:

рецептор опухолевой клетки

мембранный рецептор

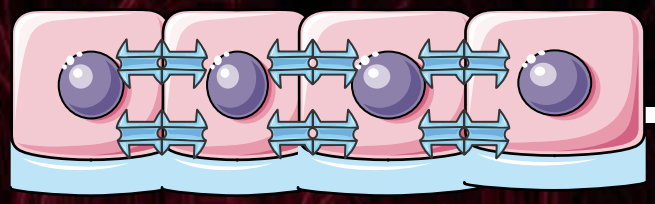
рецептор для фибронектина

фибронектин



Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМП)

Эпителиальный фенотип



Полярность
Адгезия к матриксу и соседним клеткам
Отсутствие подвижности
Экспрессия Е-кадгерина

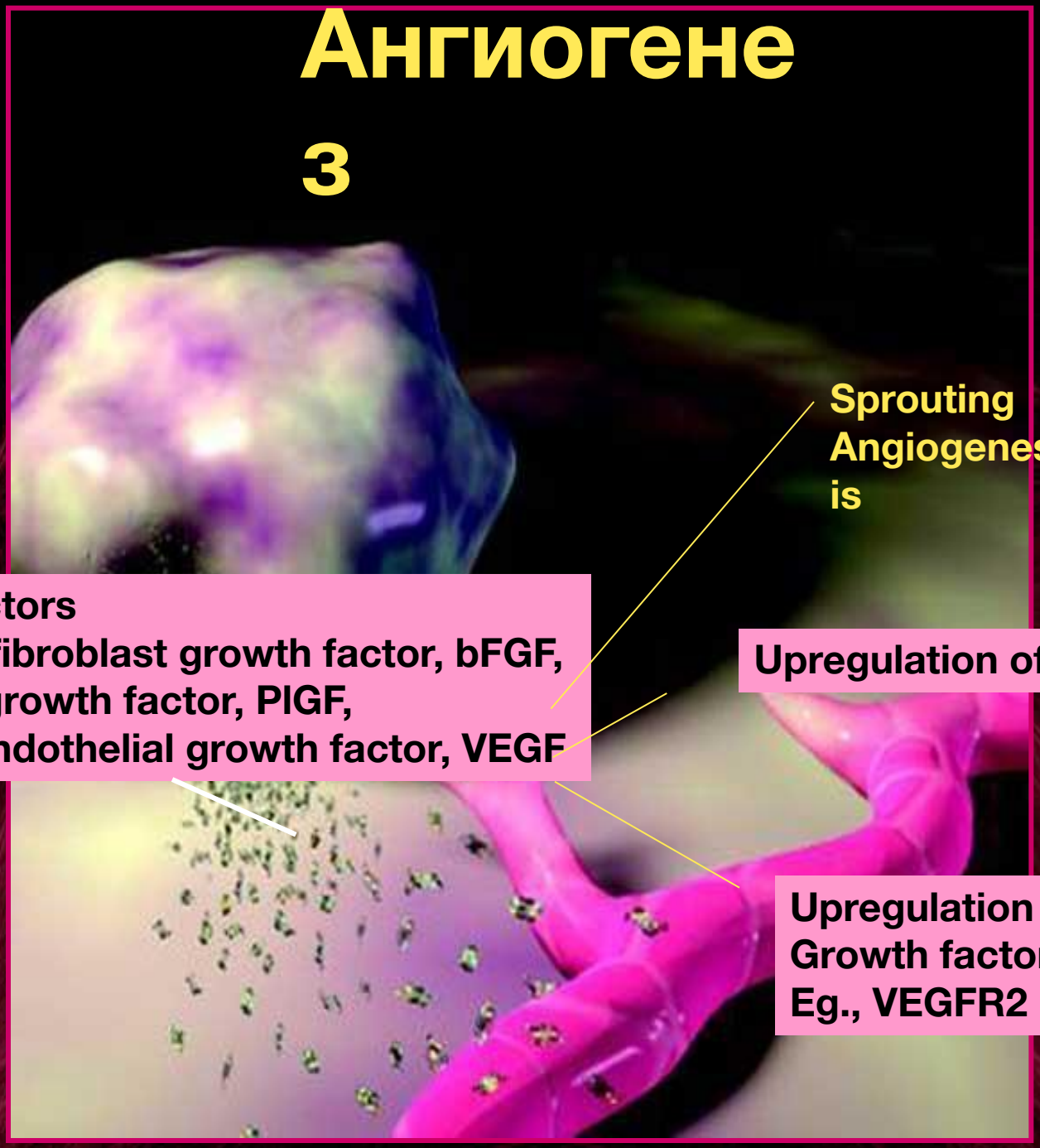
ТФР-β
Фактор роста гепатоцитов

Мезенхимальный фенотип

Утрата полярности
Отсутствие адгезии
Способность к миграции и инвазии
Экспрессия N-кадгерина

Ангиогенез

Ангиогене
з



Sprouting Angiogenesis

Growth factors
Eg., basic fibroblast growth factor, bFGF,
Placental growth factor, PlGF,
Vascular endothelial growth factor, VEGF

Upregulation of αvβ3-integrin

Upregulation of
Growth factor receptors
Eg., VEGFR2 (KDR, Flk-1)

Ангиогенез

Анти-ангиогенетическая терапия

Many anti-angiogenic candidates including
Inhibitors to β3-integrin or Flk-1
'kill' blood vessels

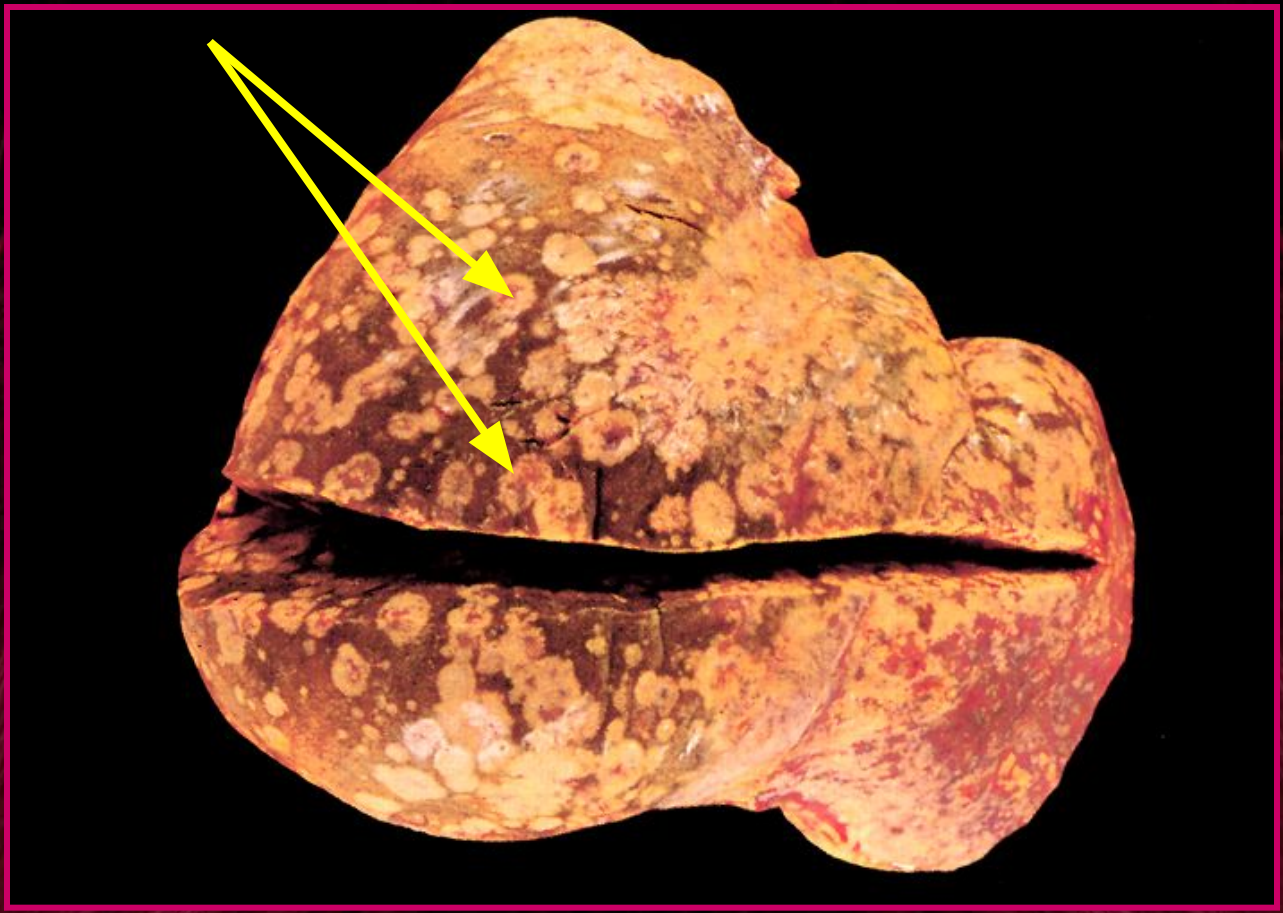
These results suggest that αvβ3
is required for angiogenesis

Механизмы формирования органоспецифических метастазов

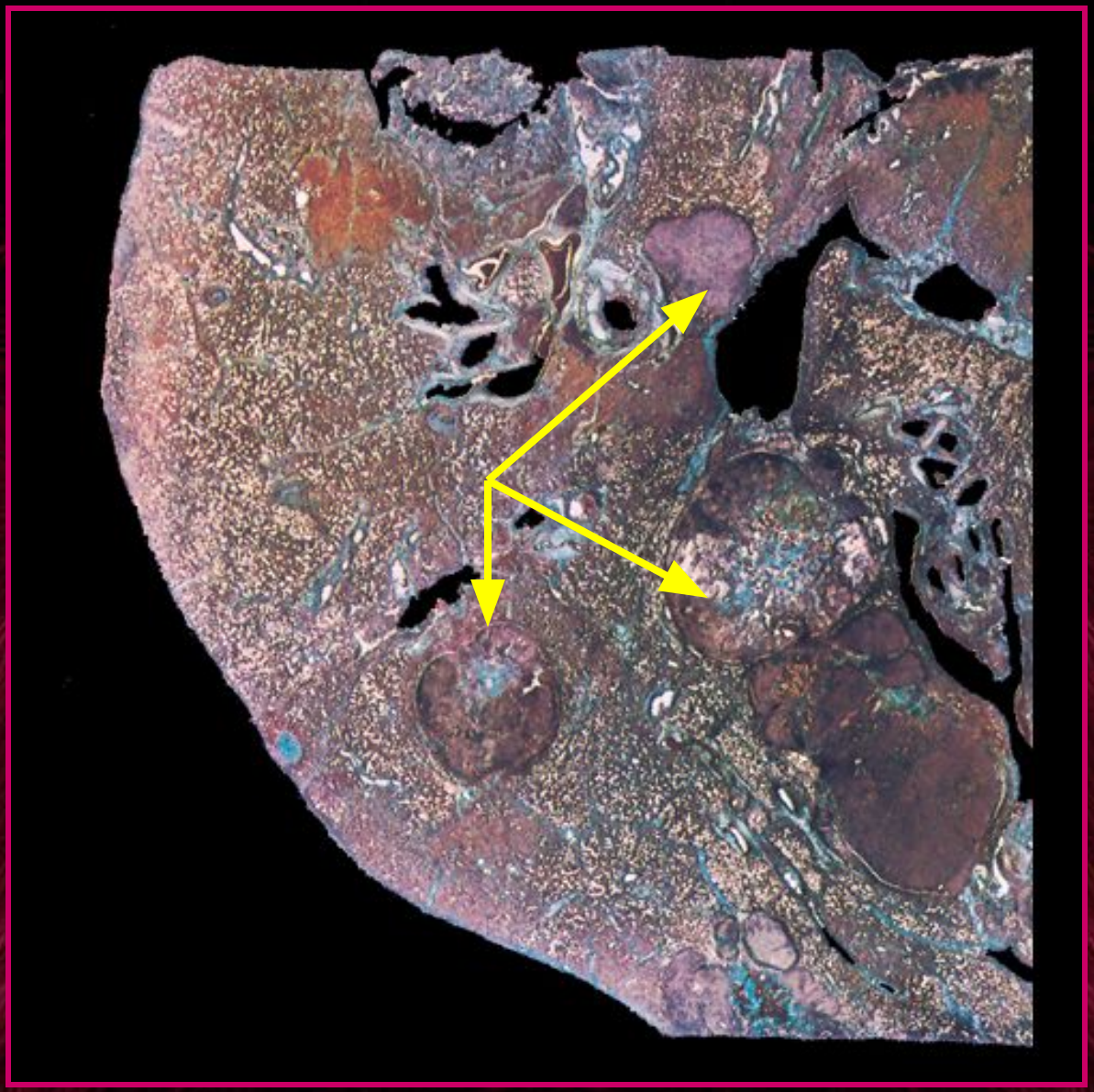
- Рак молочной железы → легкое, кость
- Рак предстательной железы → кость

- Экспрессия лигандов эндотелием и взаимодействие с рецепторами на циркулирующих опухолевых клетках (аналогия с воспалением)
- Избирательный рост (экстравазация происходит во все ткани, но рост – только в немногих)
- Действие остеопонтина (секретируется остеоцитами, остеокластами)

Метастазы рака грудной железы в печень (указаны стрелками) (по: W.Doerr)

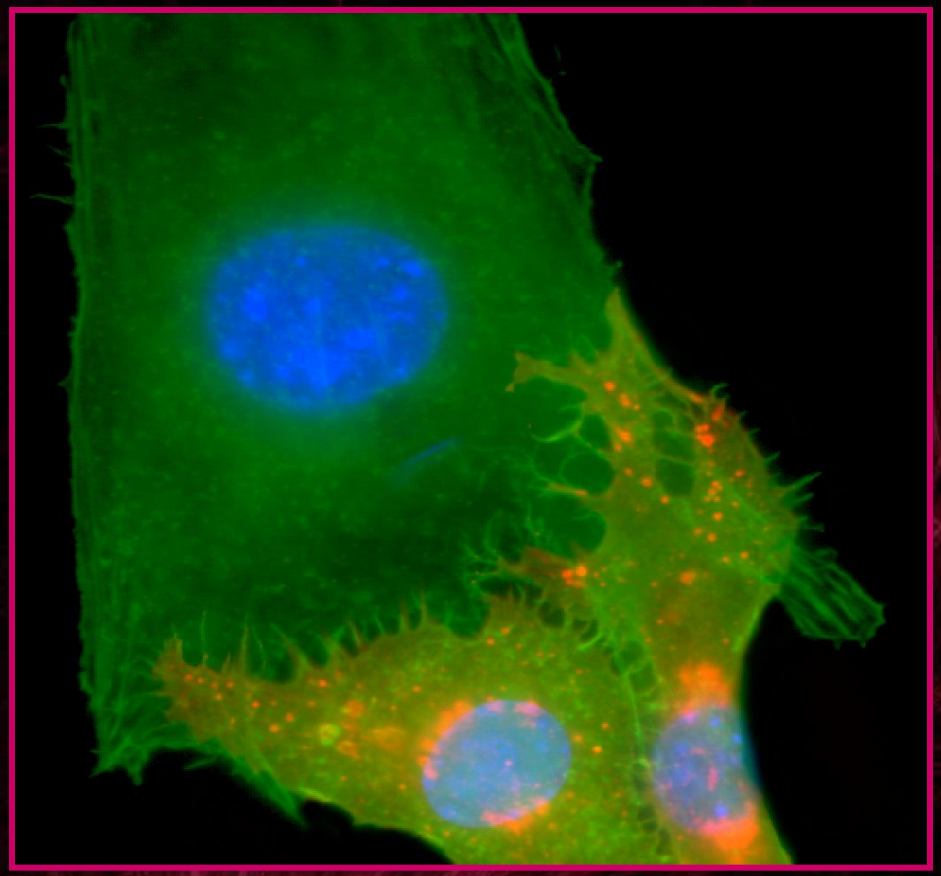


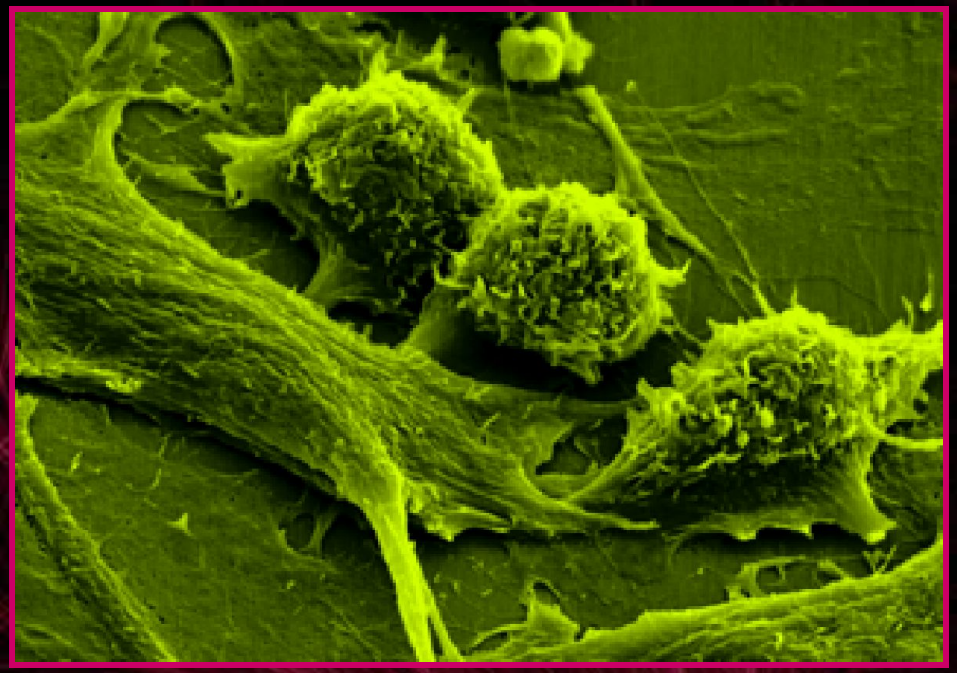
Метастазы остеосаркомы (указаны стрелками) в лёгкое (по: W.Doerr)



NK-клетка

Фагоцитоз опухолевой клетки





Влияние опухоли на организм

Местное

н-р, кишечная непроходимость, дыхательная недостаточность и т. д.

Системное

паранеопластические синдромы (н-р, кахексия, анемия); не зависят от локализации опухоли

Паранеопластические синдромы

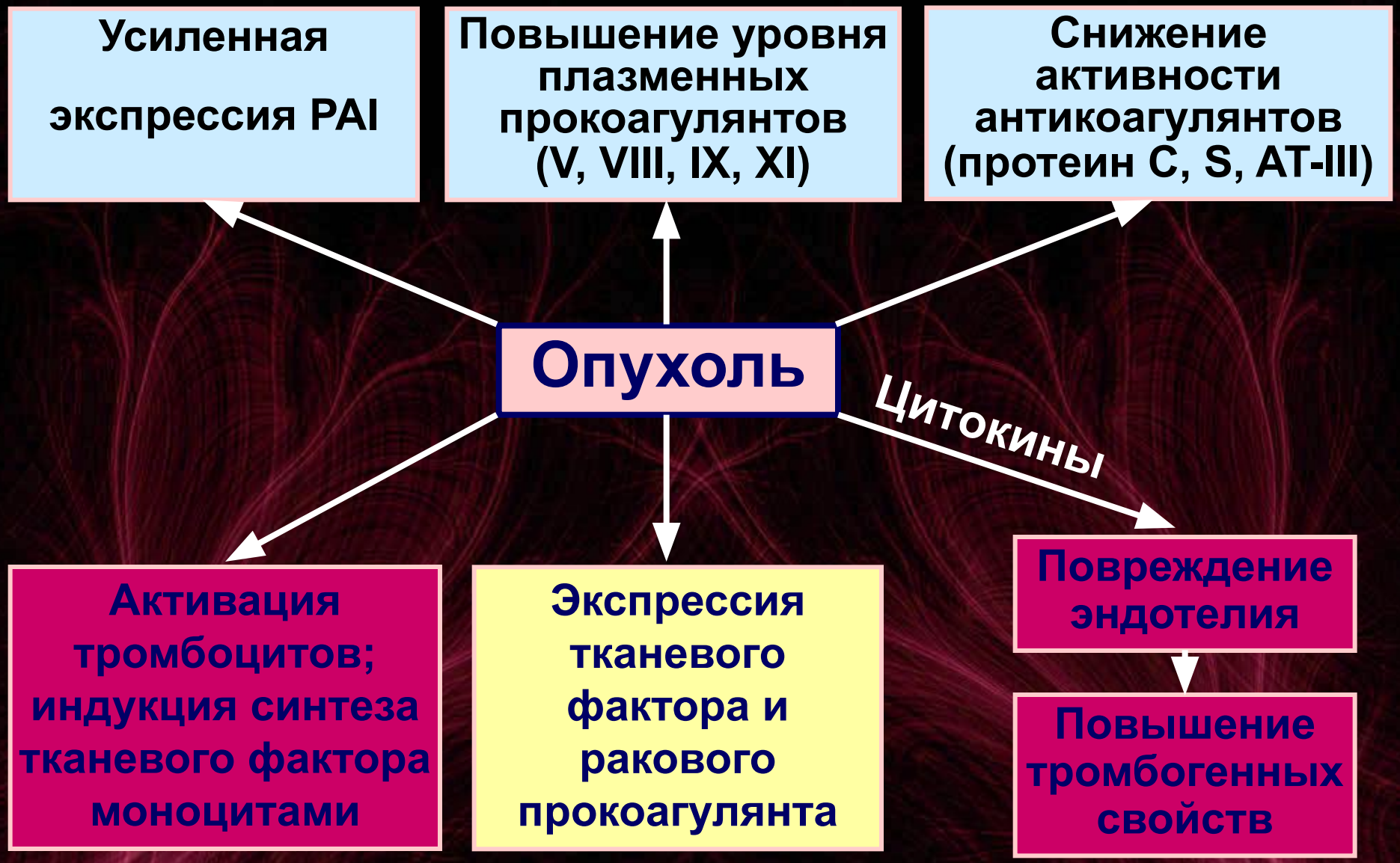
- Раковая кахексия
- Изменения в системе крови
- Нарушения микроциркуляции
- Эндокринопатии
- Неврологические паранеопластические процессы
- Кожные нарушения

Патогенез раковой кахексии

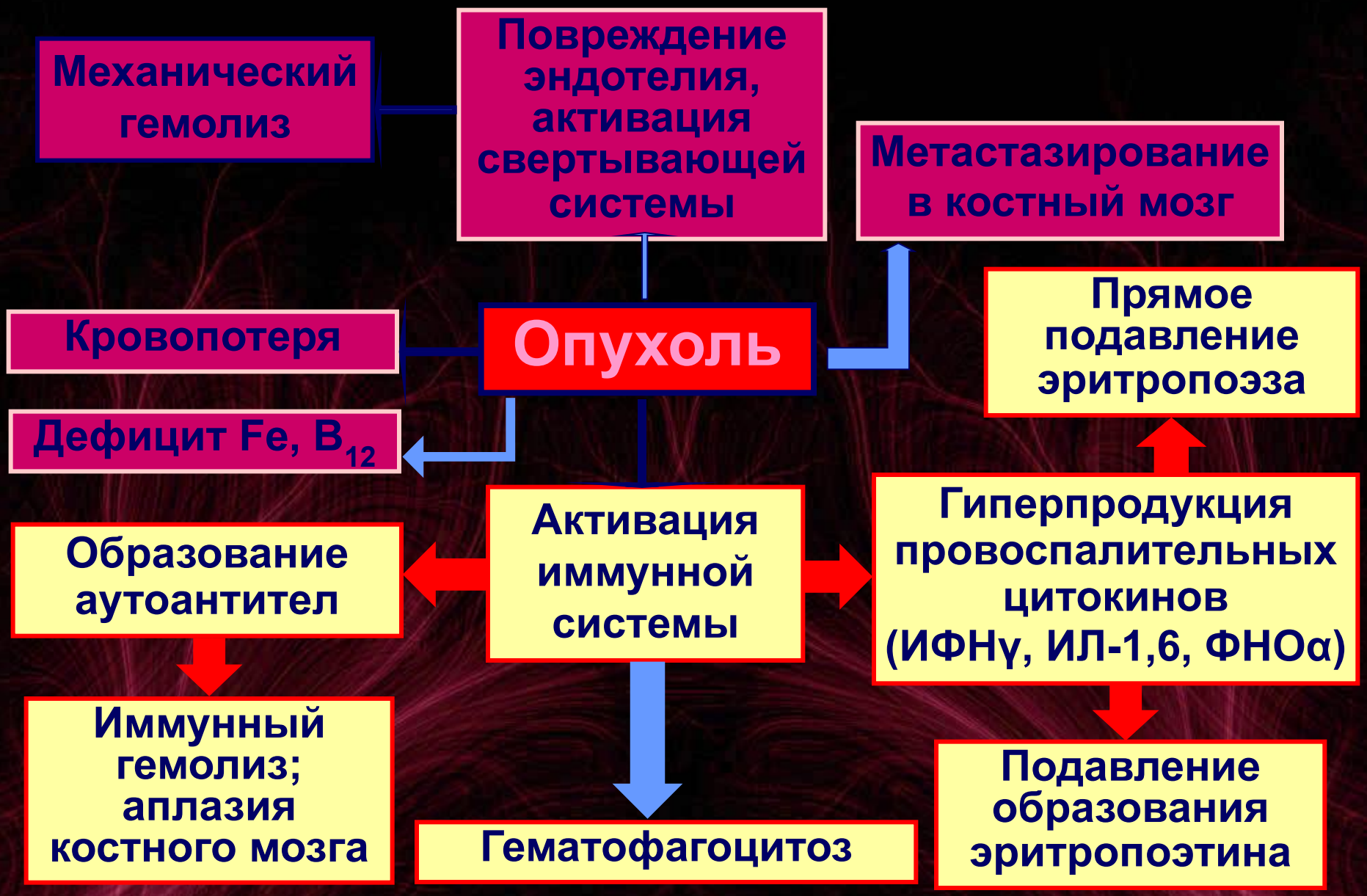
Арман Труссо
(1801-1867)

Синдром Труссо – мигрирующий флеботромбоз как признак рака внутренних органов

Патогенез гиперкоагуляции и тромбоза при опухолевом росте



Патогенез анемии при опухолевом росте



Эндокринные ПНС

Синдром	Опухоли	Механизм
Синдром гиперкортицизма (Кушинга)	Мелкоклеточный рак лёгких Карциноиды Рак поджелудочной железы Опухоли нервной системы Тимома	Эктопический АКТГ или АКТГ-подобные вещества
Синдром неадекватной секреции АДГ, гипонатриемия	Мелкоклеточный рак лёгких Опухоли ЦНС, Злокачественные опухоли головы и шеи	АДГ, предсердный натрийуретический пептид
Гиперкальциемия	Рак лёгких (особенно плоскоклеточный) РМЖ, рак почки Лимфома Рак яичника Злокачественные опухоли головы и шеи	ПТГ-подобный пептид, TGF-α, ФНО, IL-1

Синдром Иценко-Кушинга

Кожно-слизистые ПНС

- Зуд, без объективных причин
  наиболее частый ПНС, обычно зуд распространенный и симметричный, часто вовлекает кожу голеней и сгибательных областей рук и ног

- Дерматомиозит — РМЖ, рак яичников, желудка, легкого
  аутоиммунный процесс, лимфоцитарная инфильтрация ткани, отложение иммунных комплексов, активация системы комплемента
  10-50% всех дерматомиозитов связаны с опухолями, частота растет с возрастом
  Симптомы: сыпь, мышечная слабость, боль

Кожно-слизистые ПНС

- Симптом Лезера-Трела

(описан хирургами – немецким E. Leser, 1853–1916, и французским U. Trelat, 1828–1890)

Сыпь по типу себорейного кератоза, резко очерченные коричневые выступающие над уровнем кожи образования наиболее часто располагаются на туловище Аденокарциномы желудка, толстой кишки, РМЖ, лимфомы и др.

Кожно-слизистые ПНС

- Акантокератодермия (*Acanthosis nigricans*)
  Бархатистая, гиперпигментированная, папилломатозная кожа.
  Локализация – шея, подмышечные впадины, паховая область и тыльная поверхность кистей
  Встречается одинкаво часто у мужчин и женщин при аденокарциномах ЖКТ, раке желудка, лёгких, яичника.

Неврологические ПНС

Поражение головного и спинного мозга:

- паранеопластическая мозжечковая дегенерация (рак лёгких, рак яичника, рак молочной железы),
- энцефаломиелит,
- стволовой энцефалит (мелкоклеточный рак лёгкого),
- некротическая миелопатия СМ (мелкоклеточный рак легкого, лимфомы, лимфогранулематоз).

Ретинопатия –

- редкий ПНС, 90% встречается при мелкоклеточном раке лёгкого.

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус

- опсоклонус - прерывистая нестабильность глазных яблок, 50% всех случаев опсоклонуса – нейробластома у детей, 20% – опухоль у взрослых, чаще рак легкого.

МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

- **Трансплантация опухоли**
- **Индукция опухолей**

Вирусный канцерогенез

Химический канцерогенез

- **Эксплантация опухоли**
- **Линии раковых животных**

Экспериментальные модели опухолевого роста

Мстислав Александрович Новинский (1841-1914)

1. <u>Трансплантация (перевивка) опухоли:</u> первая в мире трансплантация злокачественной опухоли от взрослой собаки щенку (Новинский, 1867)

Экспериментальные модели опухолевого роста

2. Индукция опухолей:
   - вирусный канцерогенез;
   - химический канцерогенез
3. Эксплантация опухолей: изучение свойств опухоли in vitro
4. Выведение высокораковых линий животных