ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ(

МАНАСОВА З.Ш.

Опухоль — это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явлений их созревания.

Клетки опухолей имеют не прекращающийся рост, в процессе роста они не созревают, сохраняя характер эмбриональных элементов.

«Формула» опухоли выглядит так: *«плюс рост, минус дифференцировка».*

Термин «доброкачественные опухоли» несколько условен, поскольку по существу они представляют собой очаговую гиперплазию ткани.

Проблема опухолевого роста

- Ежегодно в мире опухолями болеет свыше 5 млн. человек, а 2 млн. из них ежегодно умирают;
- Опухолевый рост — это одно из самых загадочных явлений биологии и медицины;
- Пока не существует достаточно эффективных радикальных методов лечения опухолей;
- В последние десятилетия произошло значительное увеличение частоты заболеваний опухолями.

В нашей стране «показатель запущенности» (выявление опухолей на 4 стадии развития) составляет 25%!

СТРОЕНИЕ ОПУХОЛИ

Опухоль состоит из **ПАРЕНХИМЫ** (клеток)
и **СТРОМЫ** (интерстициальной ткани).
Клетки и строма опухоли отличаются от нормальных структур ткани из которой она возникла.

Отличие опухоли от здоровой ткани носит название
АТИПИЗМ

Выделяют три вида атипизма

ТКАНЕВОЙ АТИПИЗМ

КЛЕТОЧНЫЙ АТИПИЗМ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АТИПИЗМ

КЛЕТОЧНЫЙ АТИПИЗМ

Клетки опухоли **НЕ ДОСТИГАЮТ ЗРЕЛОСТИ**,
не способны к дифференцировке

Клеточный атипизм называется **АНАПЛАЗИЯ**

БИОХИМИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

БИОХИМИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

В клетках опухоли изменён обмен веществ: усилен анаэробный гликолиз, развивается ацидоз. Клетки опухоли активно синтезируют липиды, поглощают аминокислоты (опухоль - «ловушка азота») и воду; накапливают калий и не задерживают кальций, в результате ткань опухоли непрочная, что способствует метастазированию.

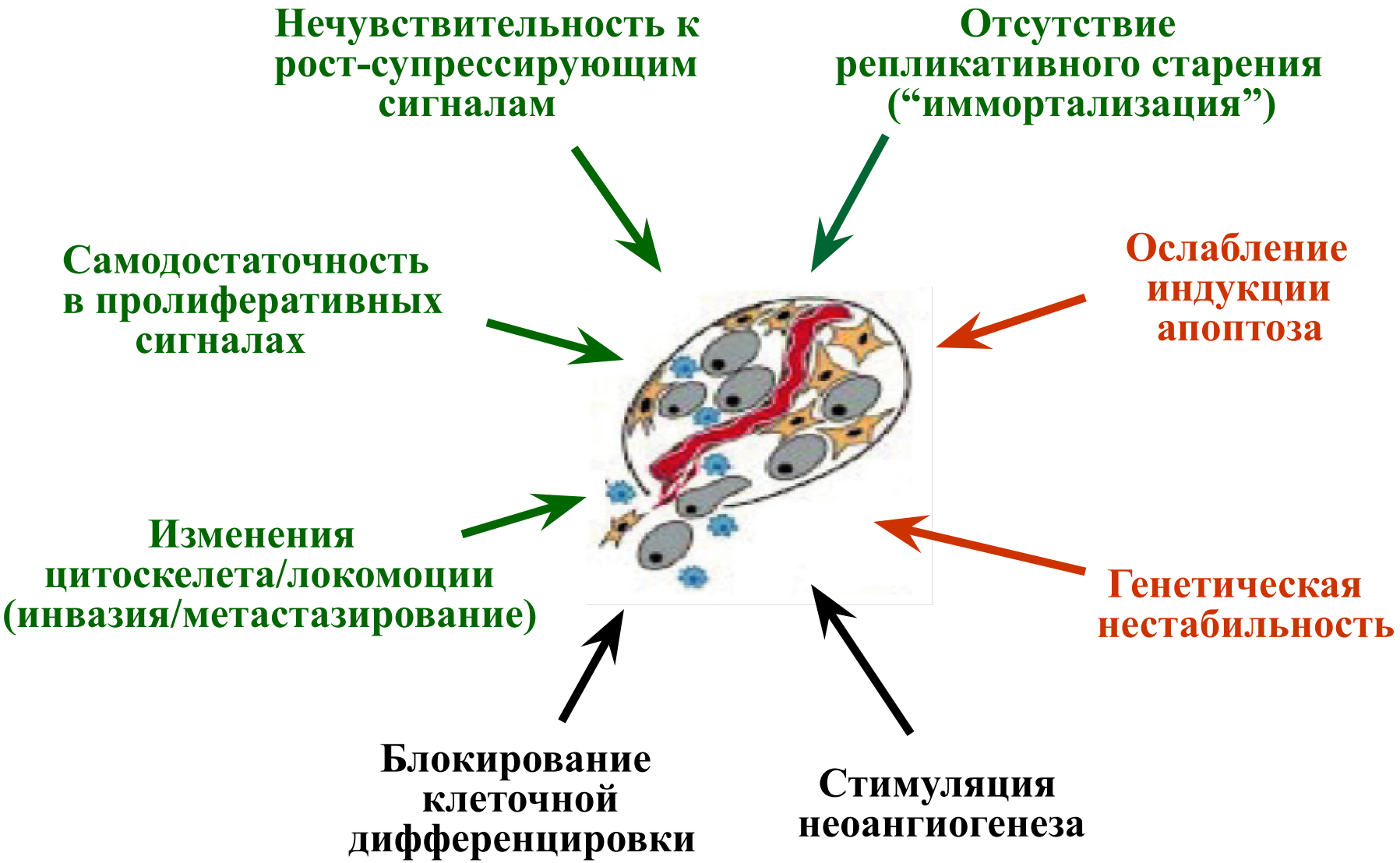
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

Клетки опухоли отличаются большим размером, неправильной формой, имеют различные включения; их ядра значительно увеличены, гиперхромны, с множеством ядрышек; митохондрии, рибосомы и эндоплазматическая сеть также увеличены.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ

Клетки опухоли имеют свойства антигенов, они чужеродны собственному организму и в нормальных условиях атипичные клетки уничтожаются иммунными лимфоцитами. Опухоль образуется при снижении активности иммунной системы организма.

Важнейшие свойства неопластической клетки



Апоптоз - важнейший физиологический механизм элиминации из организма нежелательных клеток.

Ослабление индукции апоптоза в какой-либо из клеток:

а) увеличивает вероятность образования из нее неопластического клона;

б) понижает ее чувствительность к цитотоксическому действию терапевтических средств.

Нарушения функции p53 ответственны за важнейшие свойства неопластической клетки

p53 - ключевой компонент внутриклеточной охранной системы, предотвращающей накопление в организме аномальных клеток

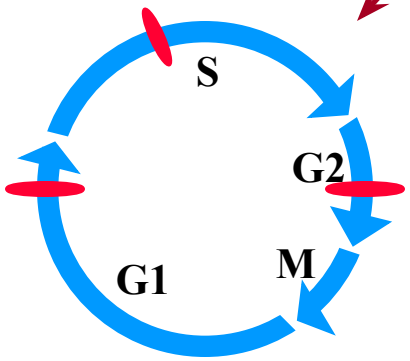
Повреждения ДНК

Активация онкогенов, вирусная инфекция

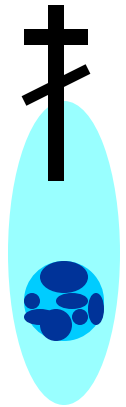
Оксидативный стресс, гипоксия, гипо- и гипертермия

Изменения архитектуры клетки

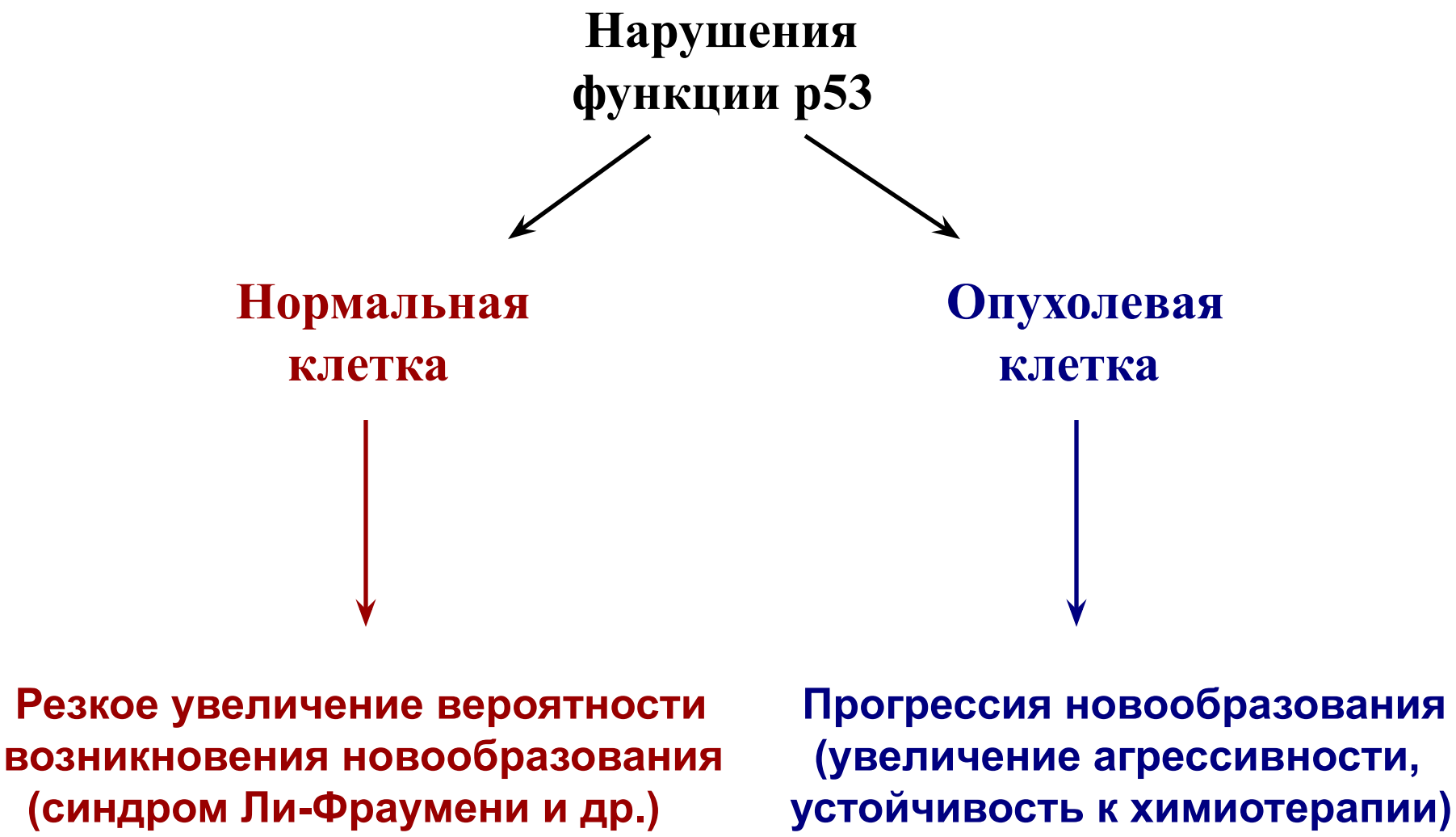
Активация p53



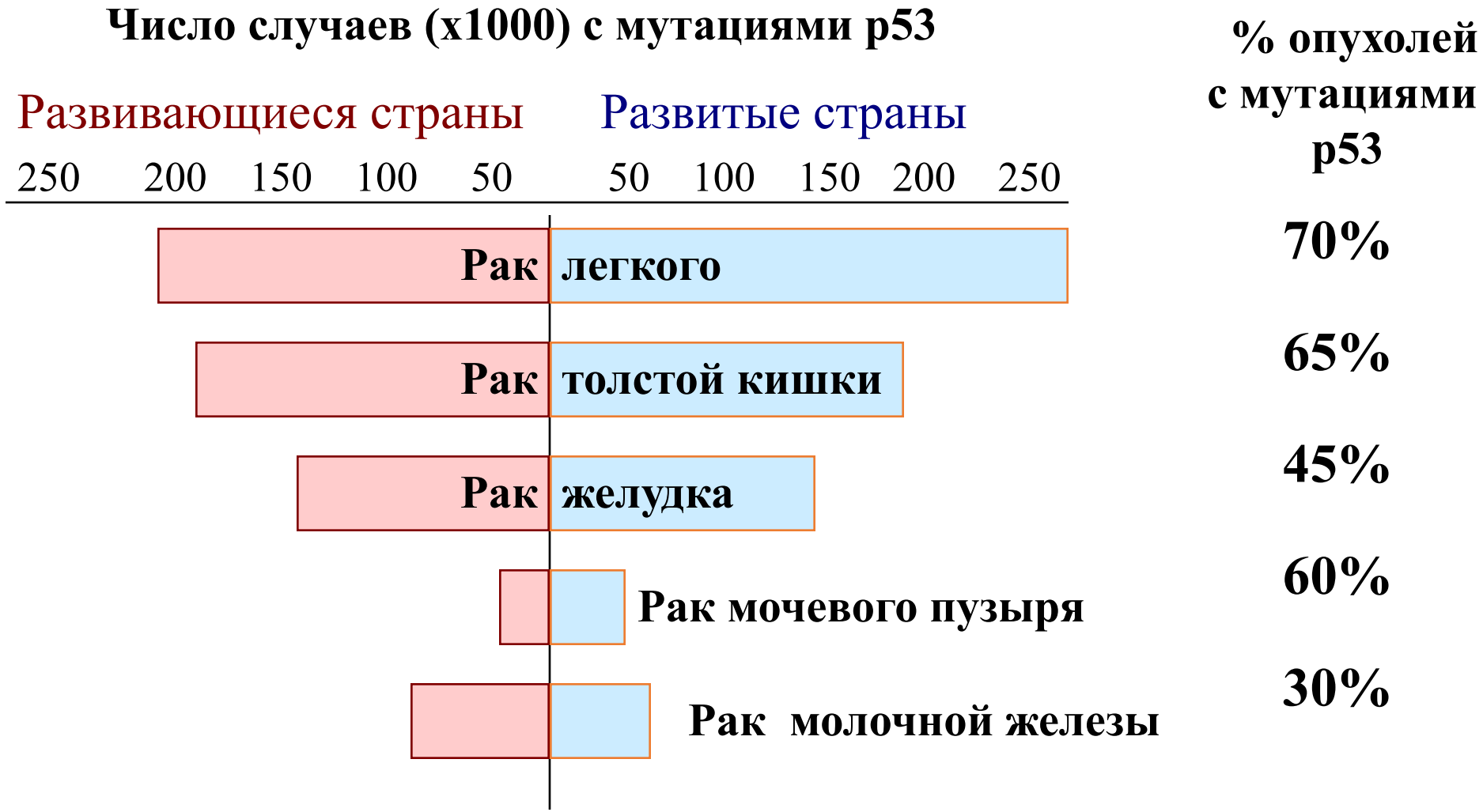
Активация “чекпойнтов”, остановка клеточного цикла



Апоптоз


Нарушения функции p53
Нормальная клетка
Опухолевая клетка
Резкое увеличение вероятности возникновения новообразования (синдром Ли-Фраумени и др.)
Прогрессия новообразования (увеличение агрессивности, устойчивость к химиотерапии)

Мутации p53 - наиболее универсальное молекулярное изменение в опухолях человека



Иммунология опухолей

Типы опухолевых антигенов:

- Антигены опухолей, которые индуцированы канцерогенными факторами. Эти антигены строго индивидуальны.
- Антигены вирусных опухолей. Эти антигены идентичны как для нескольких опухолей у одного объекта, так и для опухолей у разных особей, если они индуцированы одним и тем же вирусом.
- Опухолеассоциированные трансплантационные антигены. Для этих антигенов характерны особенности, свойственные антигенам пересаженных органов.
- Эмбриональные антигены. У ряда опухолей обнаружены антигены, характерные для эмбриональной ткани (карциноэмбриональные антигены, КЭА).
- Гетероорганные антигены. В некоторых опухолях встречаются антигены, свойственные другим органам (например, в гепатоме — органоспецифический почечный антиген; в аденокарциноме почки — антигены, типичные для печени, легких и др.).

В иммунной защите организма против развивающейся опухоли решающая роль принадлежит не гуморальным факторам (антителам), *а клеточным (лимфоцитам).*

Причины неэффективного иммунного ответа при опухолях

- Иммунная реактивность организма подавляется какими-то неспецифическими (не онкогенными) факторами (хр. заболевания, СПИД, радиационное воздействие и т.д.).
- Циркулирующие в крови противоопухолевые антитела вызывают «феномен усиления» опухоли.
- «Противоопухолевые» рецепторы Т-лимфоцитов блокируются опухолевыми антигенами, циркулирующими в крови.
- Если опухолевые клетки образовывались еще в организме плода и даже если они не стали инициаторами канцерогенеза, то к их антигенам возникает иммунологическая толерантность → в постнатальном периоде при их новом возникновении эти антигены воспринимаются не как «чужие», а как «свои».
- Опухоли выделяют субстанции, обладающие выраженным иммуннодепрессивным действием (это дискутабельно).
- Скорость роста опухоли опережает скорость развития иммунного ответа.
- Баланс взаимодействия иммунной системы и опухоли определяется генетическими факторами.

Биологические особенности, характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей

1. АТИПИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ

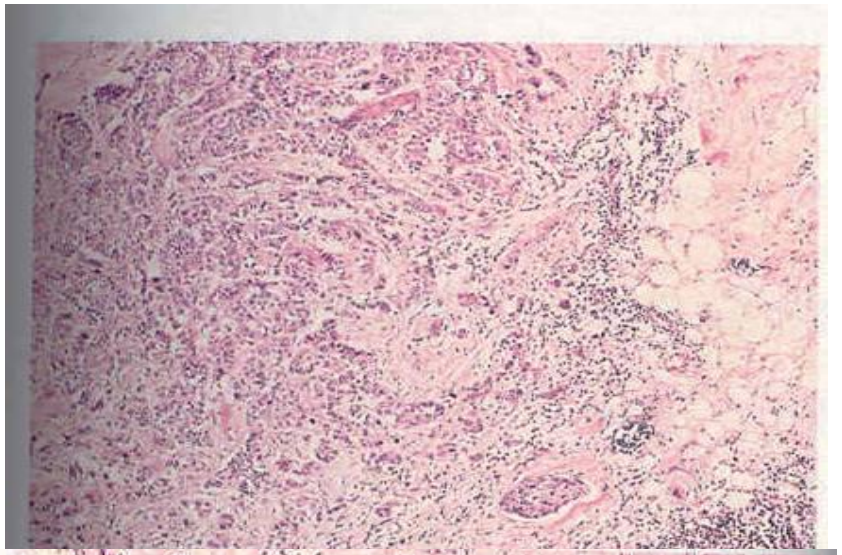
- **Нерегулируемый, беспредельный рост (первичный признак опухолей), утрата верхнего “лимита” числа делений клетки (лимит Хейфлика).**

Патогенез:

- **Активация онкогенов и синтез онкобелков**
- **Изменение структуры и функции мембран опухолевых клеток**
- **Потеря антионкогенов**
- **изменение функции генов, регулирующих апоптоз**
- **активация теломеразы - фермента, восстанавливающего теломеры на концах ДНК.**

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.

- **ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ (инвазивный) рост – коренной признак злокачественных опухолей (рак молочной железы)**



Экспансивный рост (фиброаденома молочной железы)

Капсула

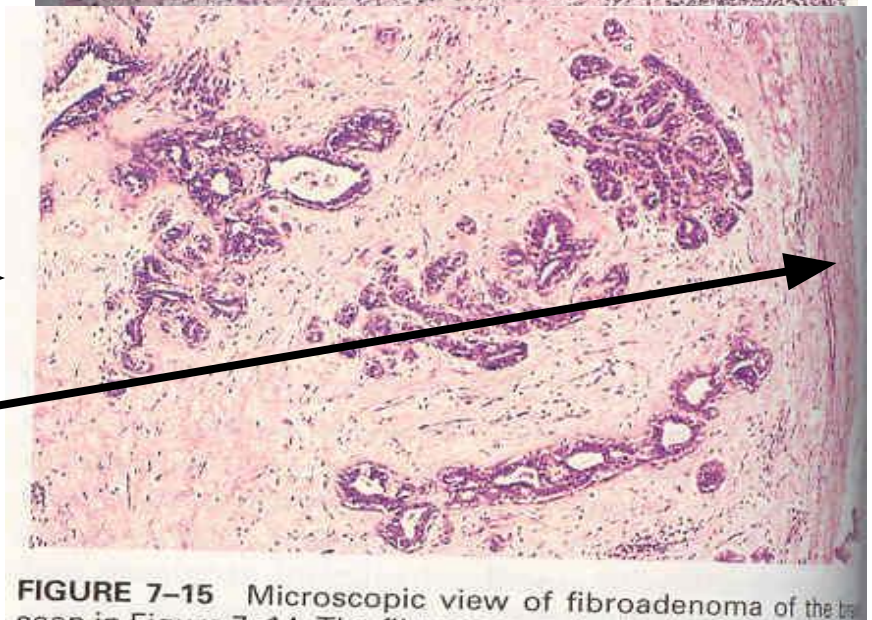


FIGURE 7–15 Microscopic view of fibroadenoma of the

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

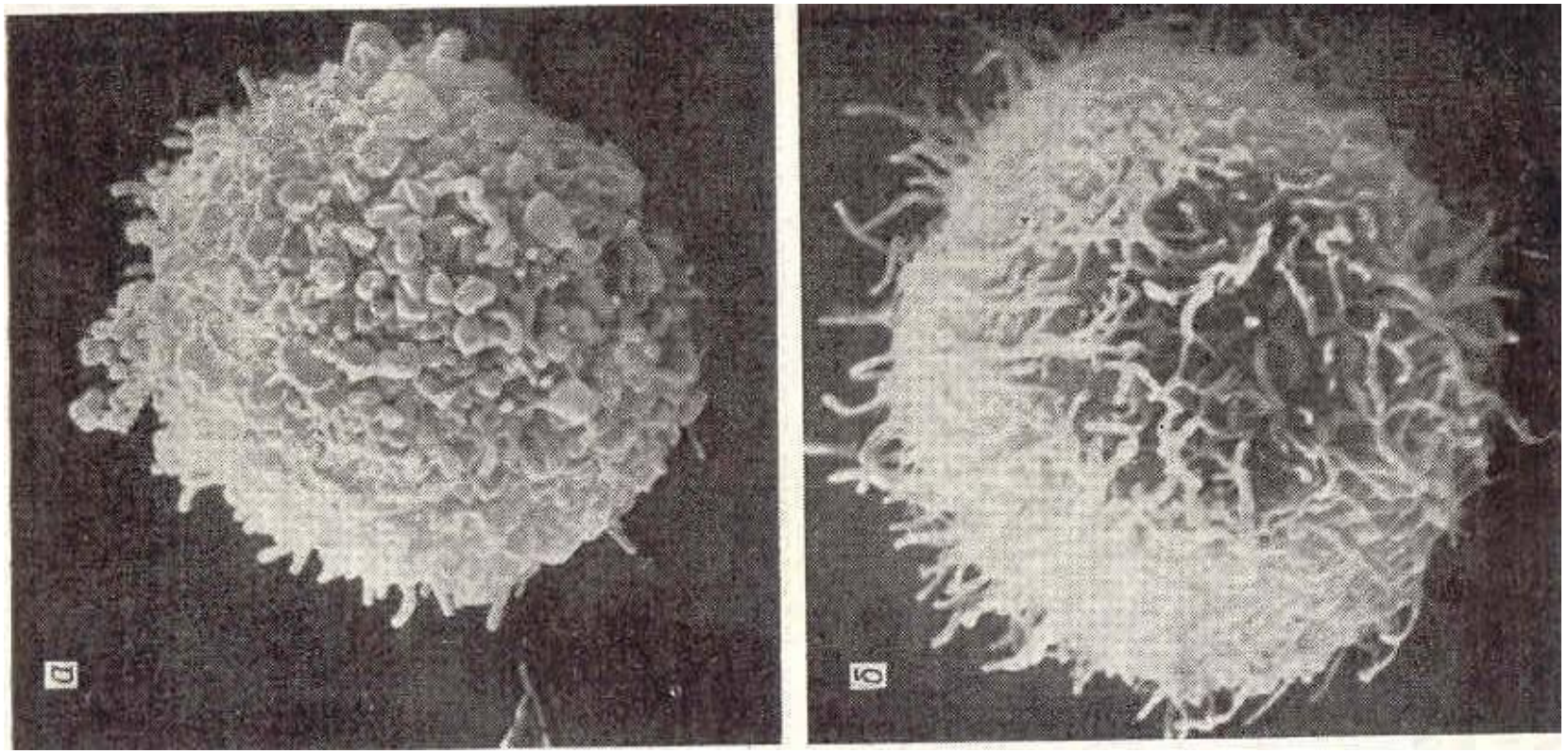
клеточная ← → тканевая

- Тканевая атипия
- Нарушение нормального соотношения тканевых структур (паренхимы и стромы).

Клеточная атипия

- Опухолевые клетки имеют разную форму и размеры, ядра клеток увеличены, содержат большое количество хроматина, гиперхромны, увеличено количество ядрышек, изменено число, форма и размеры хромосом.
- Изменяется структура внутриклеточных органелл
- Изменяется структура наружной мембраны – на ней появляется множество микроворсинок и выростов.

Нормальный и трансформированный фибробласт



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АТИПИЯ

- Снижение функции ткани (при раке желудка снижается секреция желудочного сока; при лейкозах незрелые лейкоциты не способны фагоцитировать)
- 2) Повышение функции ткани (аденомы эндокринных желез усиливают синтез гормонов)
- 3) Выполнение функции, не характерной для ткани, из которой происходит опухоль (клетки опухоли легких, бронхов могут синтезировать гормоны гипофиза).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АТИПИЗМ

Опухолевые клетки не способны адекватно функционировать, они

- либо **ЧРЕЗМЕРНО АКТИВНЫ**
  (гормональные опухоли эндокринных желёз)

- либо **НЕ СПРАВЛЯЮТСЯ С ФУНКЦИЕЙ** данной ткани
  (опухоли кроветворной ткани при лейкозах)

- либо **ПРОДУЦИРУЮТ НЕСВОЙСТВЕННЫЕ** для данной ткани **ВЕЩЕСТВА** (при миеломной болезни образуются ненужные белки – парапротеины).

БИОХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ (особенности обмена веществ в опухолевой ткани)

- *1) Особенности углеводного обмена.*
- а) опухоль –“ловушка” глюкозы крови
- б) усиление анаэробного гликолиза – эффект Варбурга
- в) ослабление эффекта Пастера
- Распад углеводов до пирувата и его превращение в лактат в опухолевых клетках может происходить в присутствии кислорода
- г) активация пентозофосфатного пути окисления глюкозы

Особенности жирового обмена

а) **опухолевые клетки захватывают из крови ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и антиоксиданты (α-токоферол)**

- **б) ослаблен синтез жирных кислот, усилен синтез измененных фосфолипидов мембран**

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

- а) ↑ содержание калия и воды,

↓ содержание кальция и магния;

- б) ацидоз (↑анаэробный гликолиз→ ↑ содержание молочной кислоты);
- в) ↑ величина отрицательного заряда поверхности клеток → взаимоотталкивание клеток

АНТИГЕННАЯ АТИПИЯ

антигенное упрощение

- **↓число органоспецифи-ческих белков-антигенов**
- **(на поверхности многих клеток исчезают антигены главного комплекса гистосовместимости.)**

антигенное усложнение

- **антигенная дивергенция- синтез антигенов, свойственных другим тканям**
- **антигенная реверсия- синтез эмбриональных антигенов (фетопротеин, раково-эмбриональный антиген)**

РОСТ ОПУХОЛИ

Опухоль отличается **БЕСПРЕДЕЛЬНЫМ** и **НЕРЕГУЛИРУЕМЫМ РОСТОМ**, обусловленным постоянным размножением (пролиферацией) клеток.

Выделяют несколько видов роста опухоли:

По отношению к просвету полого органа опухоль может иметь рост

ЭКЗОФИТНЫЙ	**ЭНДОФИТНЫЙ**
Опухоль растёт в просвет полого органа	Опухоль прорастает в стенку полого органа

По отношению к окружающим тканям опухоль может иметь рост

ЭКСПАНСИВНЫЙ

Опухоль растёт в своих пределах, хорошо видны её границы. Увеличиваясь в размерах она сдавливает окружающие ткани, которые атрофируются, превращаются в капсулу опухоли. Опухоль легко вылущивается из капсулы.

ИНВАЗИВНЫЙ (ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЙ)

Границы опухоли не видны. Клетки опухоли выходят за её пределы, врастают в окружающие ткани и разрушают их. Клетки опухоли также разрушают кровеносные и лимфатические сосуды, проникают в кровоток и переносятся в другие участки тела.

В каждой группе опухоли делятся на:

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ

Имеют окончание **-ОМА**

- Состоят из зрелых, дифференцированных клеток.
- В них нет клеточного атипизма, только тканевой атипизм.
- Они имеют экспансивный медленный рост.
- Сдавливают соседние органы.
- Могут перерождаться в злокачественные - малигнизировать

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ

Имеют окончание **-САРКОМА - КАРЦИНОМА**

Эпителиальные называются **РАК**

- Состоят из не зрелых, анаплазированных клеток.
- Имеют клеточный и тканевой атипизм.
- Имеют инфильтративный быстрый рост.
- Вызывают нарушение обмена веществ в организме, сопровождаются кахексией
- Дают метастазы в отдалённые органы и рецидивируют

Механизмы инвазивного роста

Нейрогуморальные влияния на развитие опухолей

Опухоли, обладая значительной автономией в организме, все же подчиняются как гуморальным, так и нервным влияниям и находятся в тесной связи с деятельностью эндокринной и нервной систем. Введением больших доз мужских половых гормонов можно затормозить развитие опухолей женской половой сферы (и наоборот).

- Установлено наличие в опухолевой ткани нервных окончаний, что делает неизбежными и процессы рецепции.

- Сильные воздействия на те или иные участки нервной системы могут привести к развитию опухолей. Показано, что повреждение соответствующих симпатических нервов у устойчивых по отношению к опухолям животных (морские свинки), нередко вызывает у них опухоли слюнных желез.

- Развитие опухоли во многом зависит от функционального состояния коры головного мозга. При невротизации животных у них возникают опухоли.

Предраковые состояния

Предрак — это патологическое состояние, характеризующееся *длительным сосуществованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов,* которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит.

Облигатные (обязательные) предраки всегда переходят в злокачественные опухоли, например, пигментная ксеродерма. Прекарциноматозные состояния, которые не всегда озлокачествляются, являются факультативными (необязательными) предраками.

Л.М. Шабад «Всякий рак имеет свой предрак, но не всякий предрак переходит в рак».

Наиболее типичные предраковые состояния

Хронические пролиферативные воспаления

- *Например, каллезная язва желудка.* Эрозия шейки метки, в основе которой лежит хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся атрофией ткани в месте эрозии и пролиферацией окружающего эпителия.

Гиперпластические процессы.

- Длительно существующие в органах очаги гиперплазий, т. е. разрастания клеток тканей, но без явлений клеточного и тканевого атипизма. Из наиболее распространенных процессов этого известна кистозно-фиброзная мастопатия — заболевание молочной железы, при котором наблюдается очаговое разрастание железистой ткани с образованием довольно крупных полостей — кист, окруженных плотным

Доброкачественные опухоли.

- Папилломы могут переходить в рак, доброкачественные миомы матки — в злокачественные, пигментные пятна — в меланому.

Этиология злокачественных опухолей

- Наиболее ранней является воспалительная теория опухолевого генеза (Вирхов). Принимается в той части, которая касается значения хронических пролиферативных воспалительных процессов как предраковых состояний.
- Теория эмбриональных зачатков (Конгейм). Суть → в процессе эмбриогенеза некоторые клетки или группы клеток могут «заблудиться» и попасть в совершенно другой орган. Иногда эти клетки могут начать бурно размножаться и дать основу возникновения злокачественной опухоли. Гипотеза Конгейма вполне применима к опухолям-уродствам (тератомам).
- Теория химического канцерогенеза. Наиболее мощным канцерогенным действием обладают производные циклических углеводородов (метилхонантрен, дибензопирен и др.). Канцерогенным действием обладают и некоторые физические факторы (проникающая радиация, ультрафиолетовое излучение, озон и др.).
- Вирусная теория (Роуз,1911). Сейчас обнаружено только 3 вируса, связанные с опухолями человека: вирус Эпштейн–Барр, вирус цитомегалии, вирус папилломы.

Канцерогены

Канцерогенными называют факторы, способные при воздействии на организм превращать нормальную соматическую клетку в опухолевую.

- Когда у определенного химического вещества выявляют свойство вступать в реакцию с ДНК, меняя ее структуру и вызывать мутации генов как причину озлокачествления различных клеток, то его относят к ДНК-реактивным или *генотоксическим канцерогенам* (их большинство).

- Канцерогены, чье действие не затрагивает генетический материал клетки (выступают исключительно в роли промоторов), называют *эпигенетическими канцерогенами*. Они вызывают злокачественные новообразования и клоны малигнизированных клеток через свои цитотоксические эффекты, хроническое травмирование тканей, при эндокринопатиях, приводя к иммунодефициту и другим расстройствам функциональных систем.

Патогенез злокачественных опухолей

Мутационная теория . Химический или физический фактор является канцерогенным если он приводит к деполимеризации молекулы ДНК. ► образуются отдельные группы нуклеотидов, которые затем, в силу способности ДНК к самосборке, рекомбинируются в новую молекулу ДНК, в которой могут быть закодированы и новые наследственные свойства, в том числе и способность к безудержному росту и размножению клетки без явлений ее созревания.

При вирусном канцерогенезе также происходит мутация. Вирус либо «встраивается» в молекулу ДНК, либо «переписывает» на нее свою информацию, после чего данная клетка начинает воспроизводить себе подобные согласно уже не своему генетическому коду, а в соответствии с генетическим кодом данного вируса.

Молекулярные механизмы канцерогенеза

- Канцерогенез — ряд изменений генетического материала клетки, которые окончательно придают ей фенотипические признаки злокачественной (малигнизированной).
- Протоонкоген — это нормальный ген, который приобретает свойства онкогена в результате изменения нуклеотидной последовательности ДНК.
- *Изменение структуры ДНК служит причиной мутации определенных генов (протоонкогенов) и генов-супрессоров опухолей. Экспрессия измененного генома клетки, содержащего онкогены и инактивированные гены-супрессоры опухолей, патологически меняет клеточный фенотип. В результате клетка приобретает свойства, характеризующие ее как злокачественную.*
- *Протоонкогены кодируют белки (протоонкопротеины), необходимые для нормальной регуляции клеточного роста (влияют на экспрессию генов или участвуют в передаче сигнала геному от цитокинов — факторов клеточного роста). Мутация протоонкогенов ведет к их активации, т. е. к приобретению продуктами их экспрессии свойств онкопротеинов. Онкопротеины — это белки, чье действие на клетку на уровне наружной мембраны, цитоплазматических рецепторов и ядра может вызвать канцерогенез.*

Молекулярные механизмы канцерогенеза

Кроме точечных мутаций, механизмом активации протоонкогенов могут быть цитогенетические аномалии: *транслокация, амплификация генов, а также потеря хромосомами своих частей (делеция).*

- Процесс возникновения выявляемых при обследовании больного раковых опухолей или клона злокачественных клеток из одной малигнизированной или группы озлокачествленных клеток называют промоцией (от англ. — содействие).
- Экзогенное вещество или эндогенный агент эндокринной природы, пара- или аутокринной регуляции, чье действие на клетки обусловливает промоцию, называют промотором.

- *Промотор не может вызывать рак без предшествующего многоэтапного и комплексного изменения генетического материала клетки. !!*

Стадии патогенеза опухолей

Превращение протоонкогенов в активные клеточные онкогены. Механизмы: мутации, включение промотора, амплификация, транслокация и др.

Экспрессия активных клеточных онкогенов (↑синтеза онкобелков или синтез структурно измененных онкобелков).

Трансформация нормальной клетки в опухолевую.

а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, генерирующие сигналы к делению клеток;	б) онкобелки ↑ чувствительность рецепторов к факторам роста или ↓ чувствительность к ингибиторам роста;	в) онкобелки действуют как факторы роста.

4. Размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла (моноклоновой опухоли).

5. Дальнейший рост и прогрессия опухоли.

Инициация

Генетические мутации соматических клеток

Активация Онкогенов

↓

Синтез онкобелков

Инактивация Антионкоге-нов

↓

Утрата репрессоров деления

Повреждение генов, Регулирую-щих апоптоз:
- **инактивация генов апоптоза**
- **активация генов антиапоптоза**

Повреждение генов репарации ДНК

ПРОМОЦИЯ
Размножение трансформированных клеток

- амплификация активированных онкогенов, дополнительные генные и хромосомные абберации

↓

- Стимуляция клеточного деления

↓

- Потеря тканевого контроля

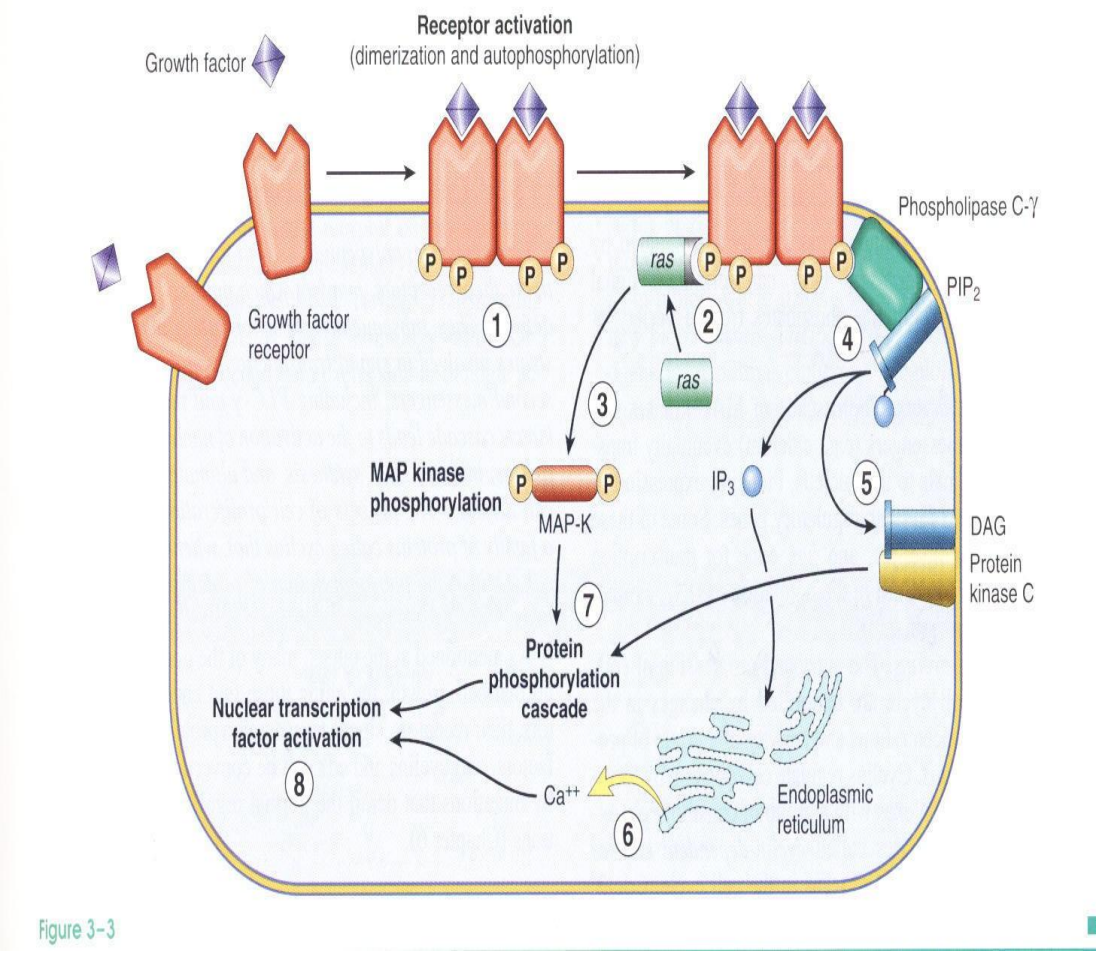


Figure 3–3

ПРОГРЕССИЯ-
нарастание злокачественных свойств

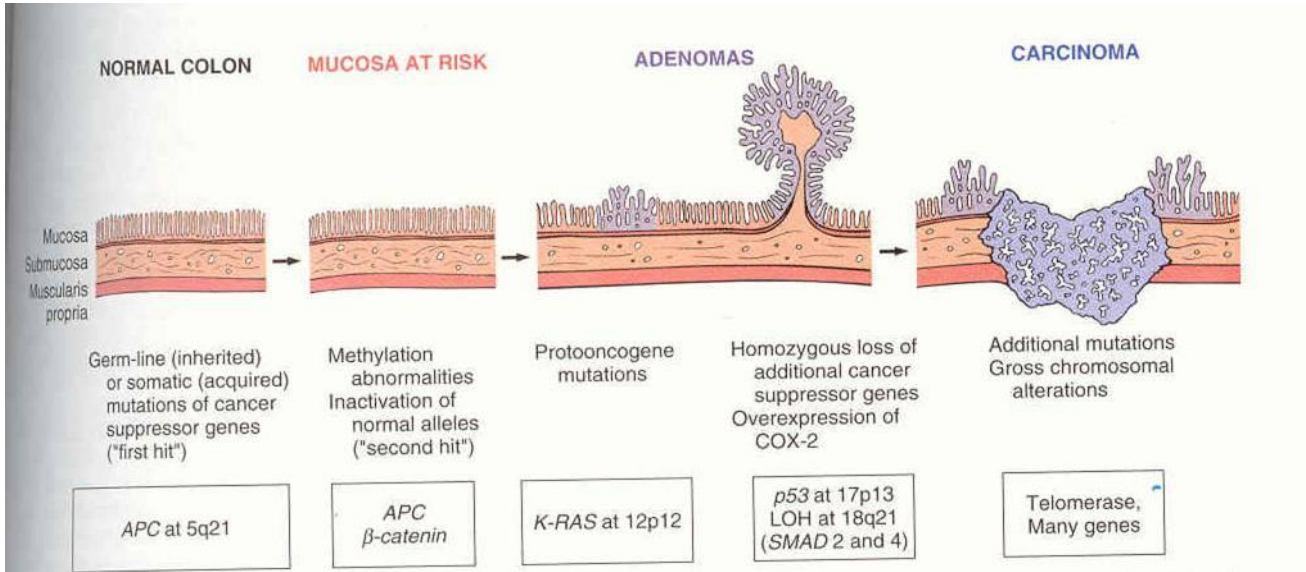
- **нестабильность генома**

↓

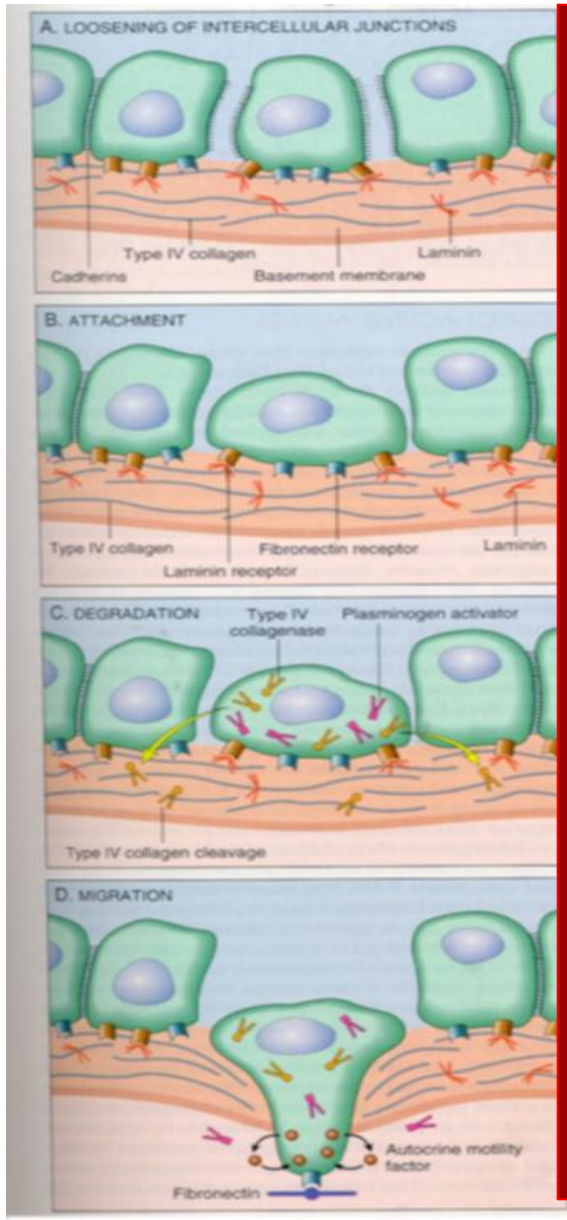
- **продолжающиеся мутации**

↓

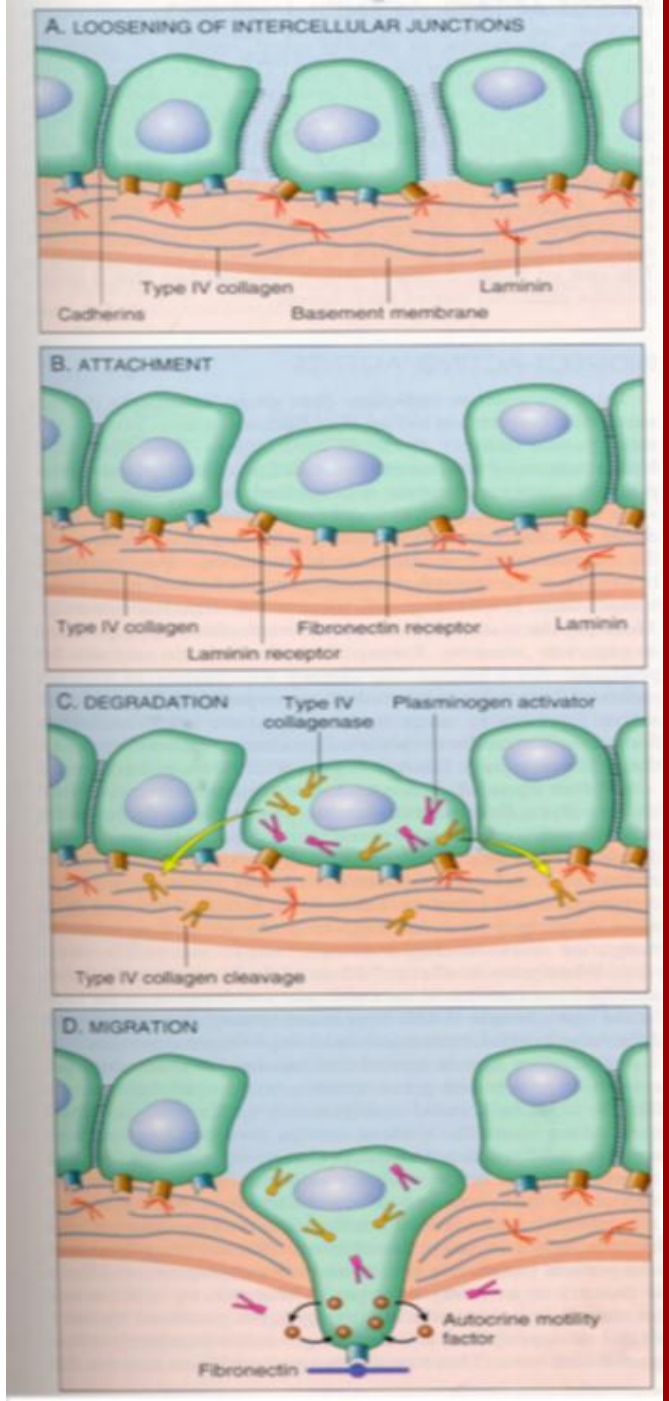
- **появление более злокачественных клонов**



ПАТОГЕНЕЗ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО РОСТА



- а) Снижение сил сцепления между опухолевыми клетками: уменьшение количества адгезивных молекул – кадхеринов (E-cadherin), интегринов на поверхности опухолевых клеток, обеспечивающих сцепление клеток друг с другом.
- Изменение расположения рецепторов к белкам соединительной ткани.



- б) Повышенная подвижность опухолевых клеток.
- Движение клеток стимулируется факторами роста, продуктами разрушения соединительной ткани.
- Опухолевые клетки синтезируют цитокины и онкобелки, обладающие свойствами хемоаттрактантов.
- в) Выделение гидролитических ферментов опухолевыми клетками и клетками хозяина (фибробластами).
- Снижение активности тканевых ингибиторов гидролаз
- г) Нарушение нейроэндокринной регуляции опухолевых клеток

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

(греч. metastasis - перемещение)

* перенос клетки опухоли на расстояние от основного (“материнского”) узла и

* развития опухоли того же гистологического строения

* в другой ткани или органе.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

(от греч. metastasis перемещение, перенос) – процесс переноса отдельных клеток опухоли в другие органы и развитие в них вторичных опухолевых узлов той же гистологической структуры.

- **Пути метастазирования опухолевых клеток:**
  - **лимфогенный (перенос клеток лимфой по лимфатическим сосудам)- характерен для карцином**
  - **гематогенный (по кровеносным сосудам) – характерен для сарком**
  - **гематолимфогенный**
  - **«полостной» (перенос клеток опухоли жидкостями в полостях тела, например цереброспинальной жидкостью)**
  - **имплантационный – прямой переход опухолевых клеток с поверхности опухоли на поверхность органа или ткани, с которым она контактирует.**

Метастазирование

Метастазирование – перемещение опухолевых клеток из первичной опухоли на расстояние с образованием вторичных опухолевых узлов (метастазов).

Пути метастазирования:

- *гематогенный* → по кровеносным сосудам;
- *лимфогенный* → по лимфатическим сосудам (наиболее частый);
- *тканевой* → от одной ткани к другой или по межтканевым пространствам.

Причины метастазирования

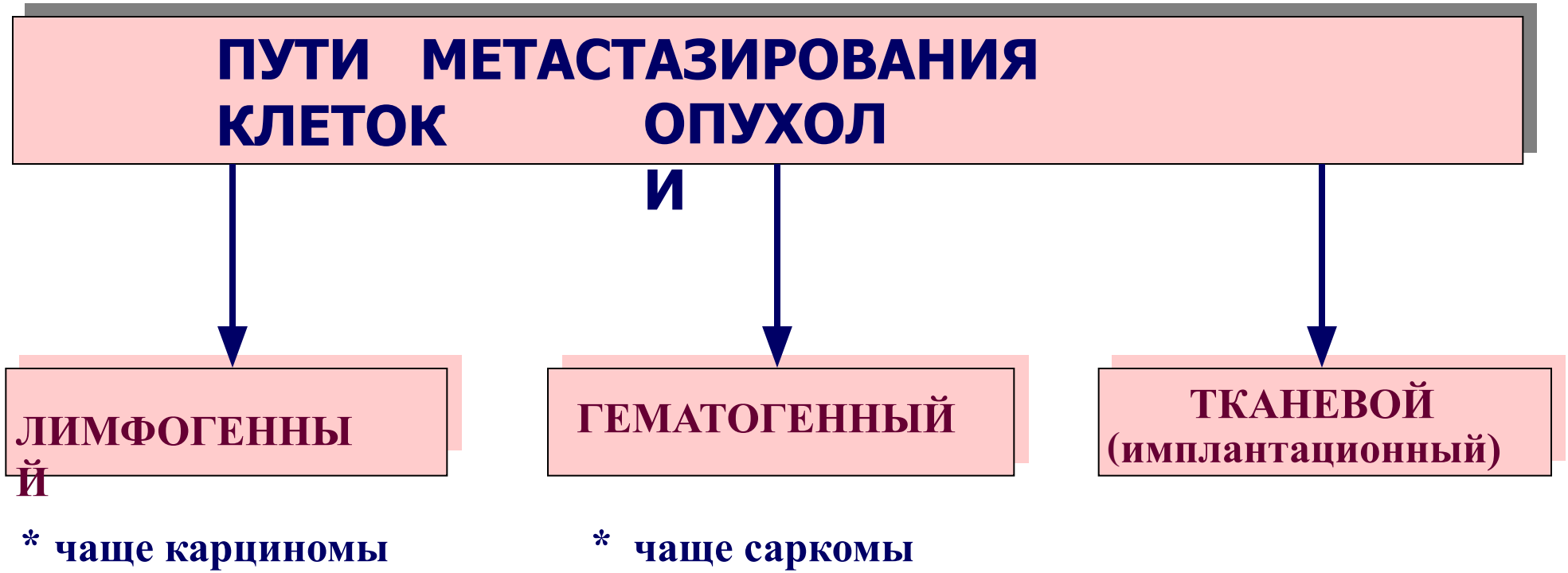
- В стенку кровеносных и лимфатических сосудов, проходящих через опухоль, входят клетки опухолевой ткани, вследствие чего эти клетки легко попадают в крово- и лимфоток.
- Вследствие ослабления сцепления между опухолевыми клетками они легко отрываются от опухоли.
- Опухоли имеют довольно рыхлую строму, что облегчает отрыв клеток.

  М*етастазирование — не просто пассивный процесс переноса опухолевых клеток, а активный* ☞

- Для превращения метастаза в опухолевый очаг необходим определенный латентный период между попаданием опухолевой клетки в орган и развитием новообразования.
- Метастаз превращается в опухоль далеко не в каждом органе, в который он попадает, а только в некоторых.

Раковая кахексия

- Быстрорастущие опухоли «перехватывают» у других тканей предшественников пиримидиновых нуклеотидов, стремительно вовлекая их в образование собственных нуклеиновых кислот. Ослабляется синтез белков в тканях и масса последних ⇓.
- Опухоли являются «ловушками» аминокислот, в том числе и незаменимых, что сказывается на биосинтезе белков в тканях.
- Опухоли успешно конкурируют с нормальными тканями за витамины, поглощая их значительно интенсивнее.
- Глюкоза в опухоли с аномально высокой скоростью метаболизируется до молочной кислоты. Концентрация глюкозы в опухолевой ткани ↓ практически до нулевого уровня, и глюкоза начинает из организма насасываться в опухоль, а другие ткани лишаются главного энергетического субстрата.
- Организм включает все возможные механизмы для предотвращения возникновения гипогликемии, резко активируется глюконеогенез, в процессе которого глюкоза синтезируется из аминокислот. Защитный в отношении синтеза глюкозы глюконеогенез приводит к ↓ количества аминокислот и ↑ нарушений процессов белкового синтеза.


ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛИ
ЛИМФОГЕННЫЙ
ГЕМАТОГЕННЫЙ
ТКАНЕВОЙ (имплантационный)
* чаще карциномы
* чаще саркомы

* Виды метастазирования (на примере опухоли тонкого кишечника)

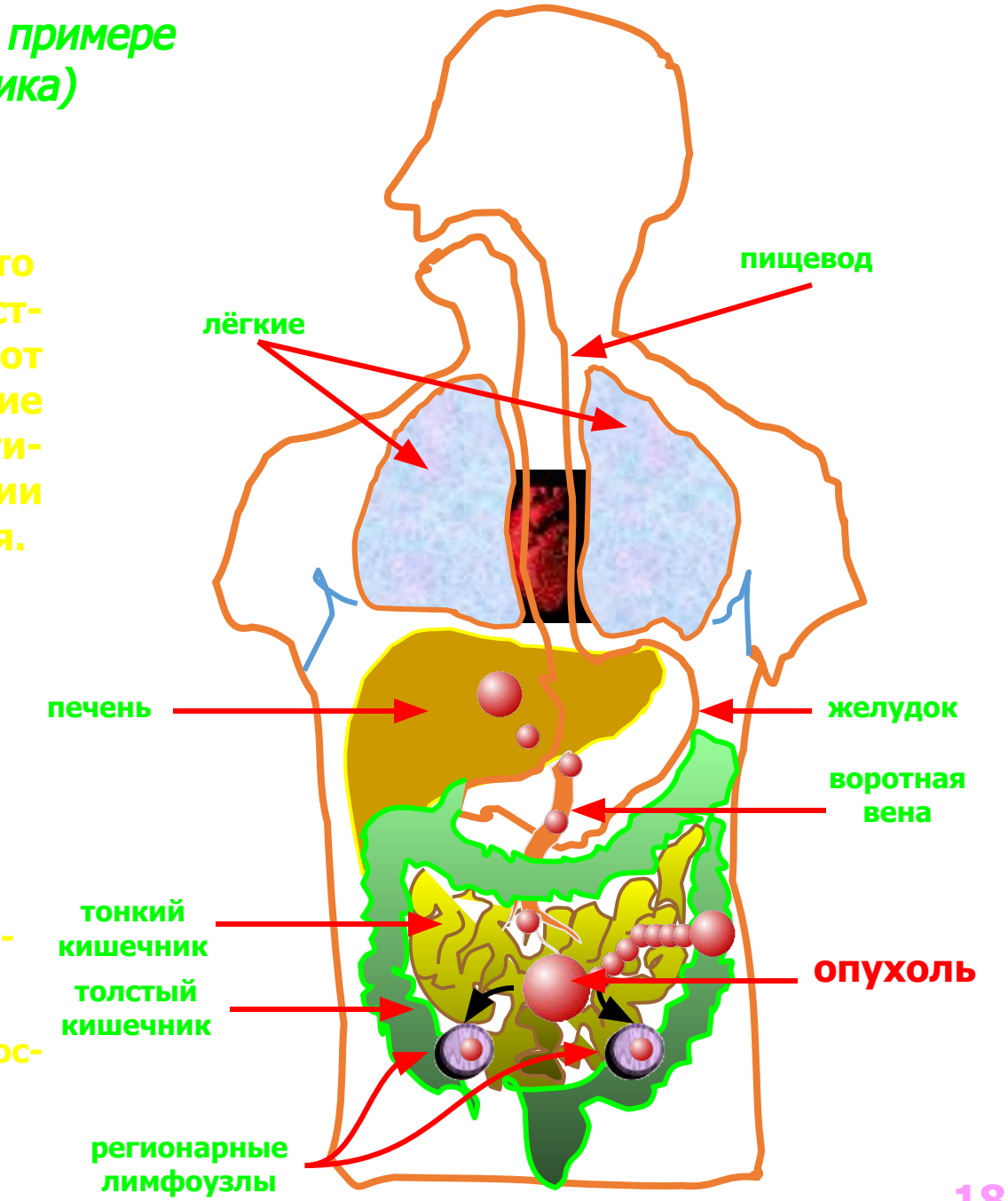
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ – это способность клеток злокачественных опухолей к отрыву от опухоли, переносу их в другие органы с последующим развитием на месте их имплантации аналогичного новообразования.

Существуют три пути метастазирования:

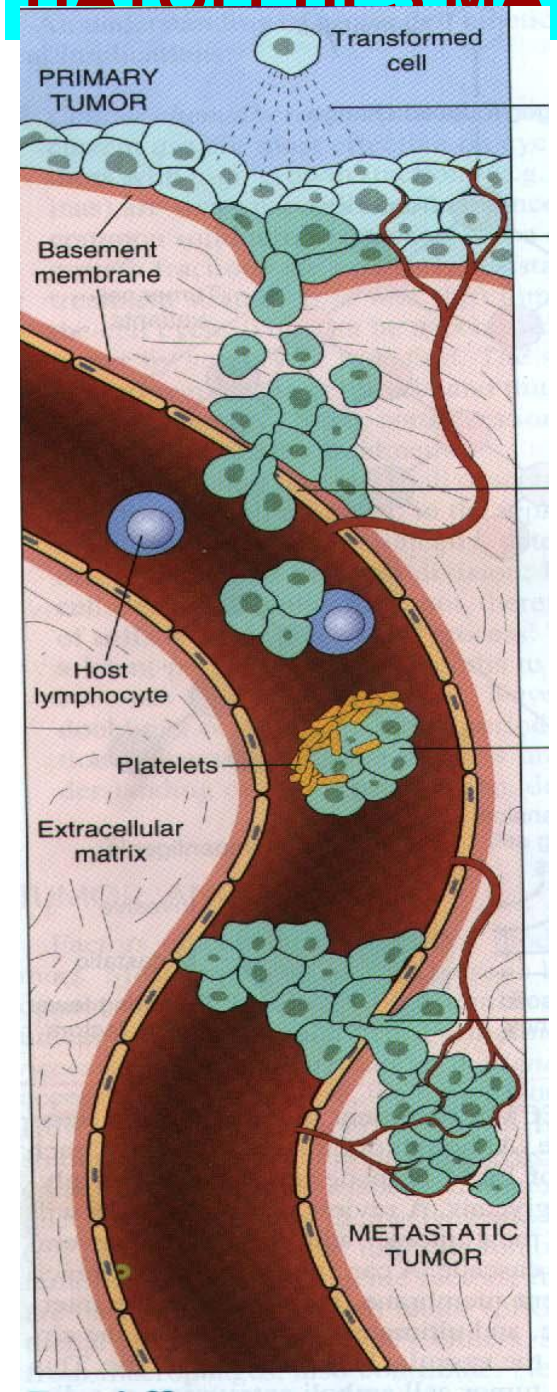
1. **Тканевой** – непосредственно от одной ткани к другой или – по межтканевым пространствам.

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

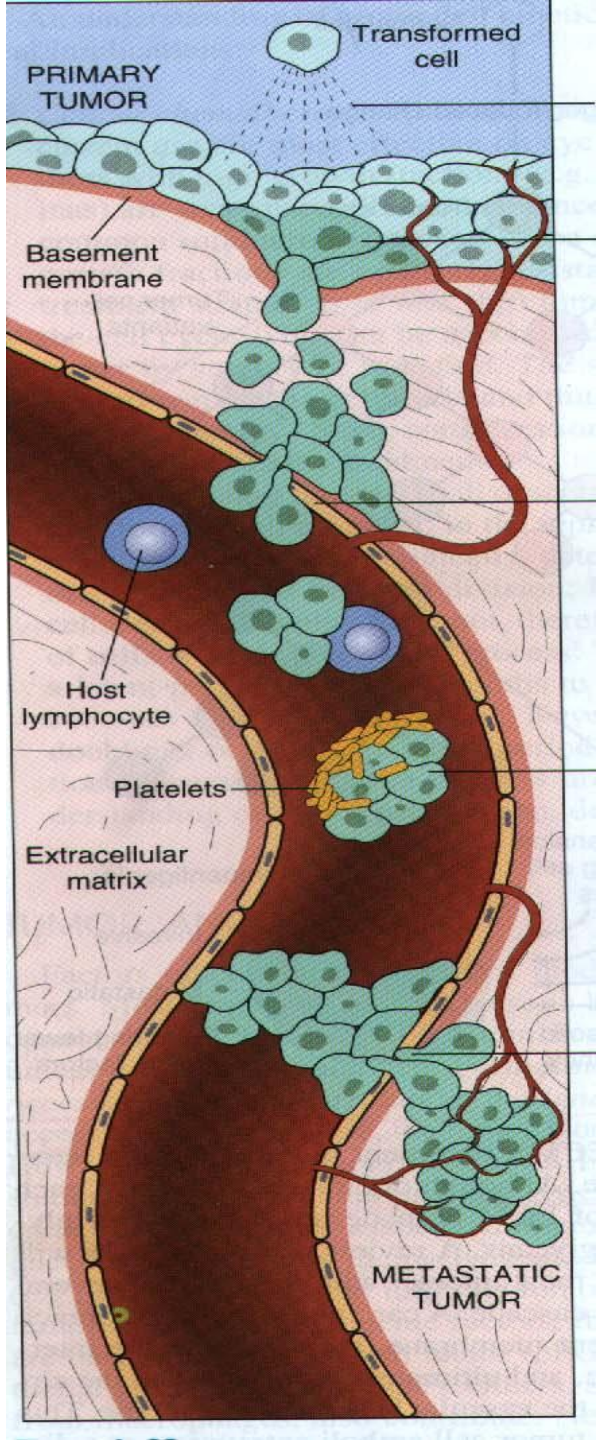
3. **Гематогенный** – по кровеносным сосудам.



ПАТОГЕНЕЗ МАТАСТАЗИРОВАНИЯ

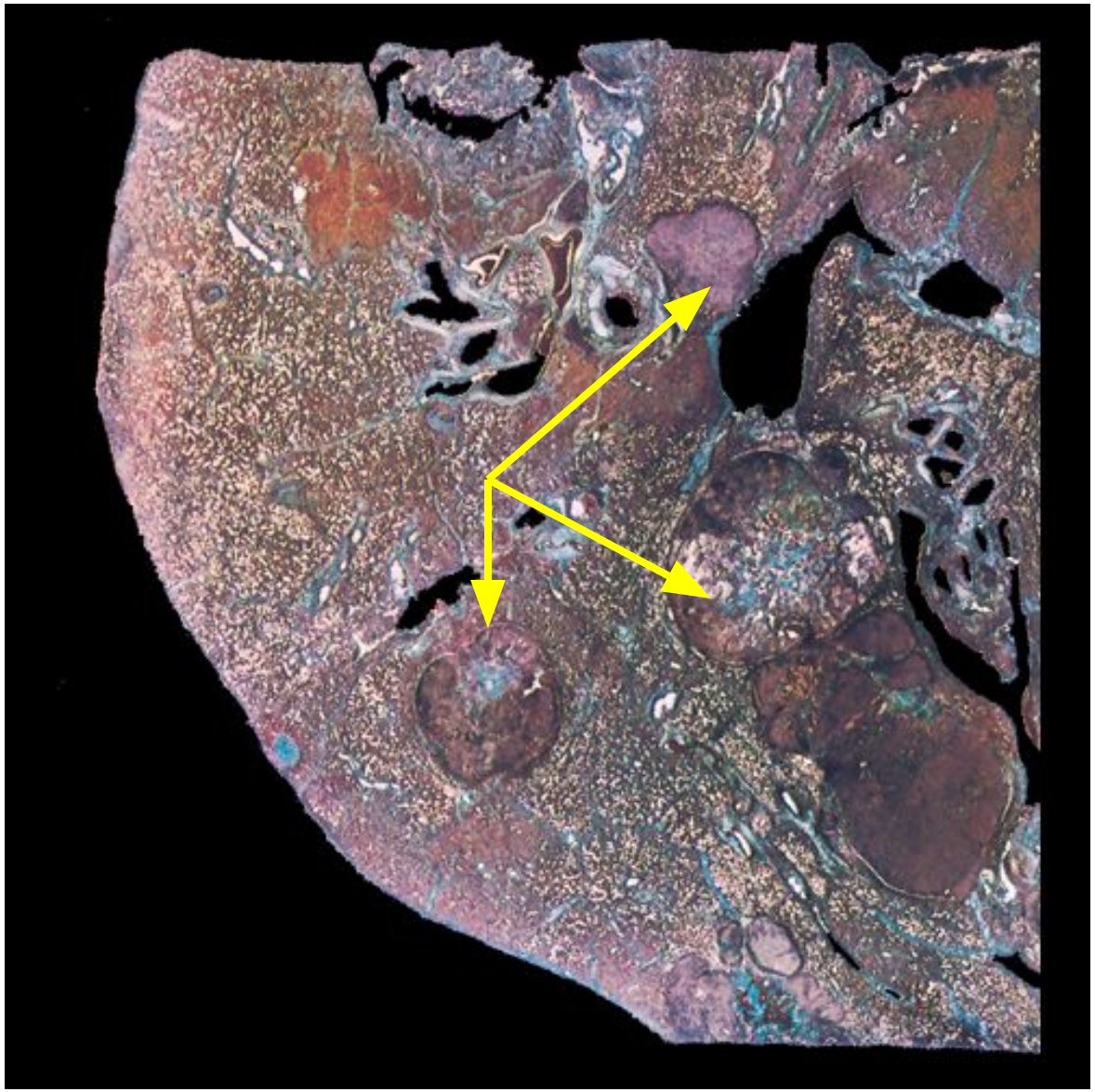


- *1. Стадия инвазии* – проникновение опухолевых клеток через стенку кровеносного или лимфатического сосуда в его просвет
- а) инфильтративный
- в) наличие рецепторов к коллагену IY типа, ламинину, фибронектину
- г) неполноценность сосудов опухолей, которые устроены по типу капилляров.
- д) ангиогенез – новообразование сосудов:
- Опухолевые клетки и строма синтезируют фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов, Р-53 ингибирует ангиогенез через тромбоспондин-1

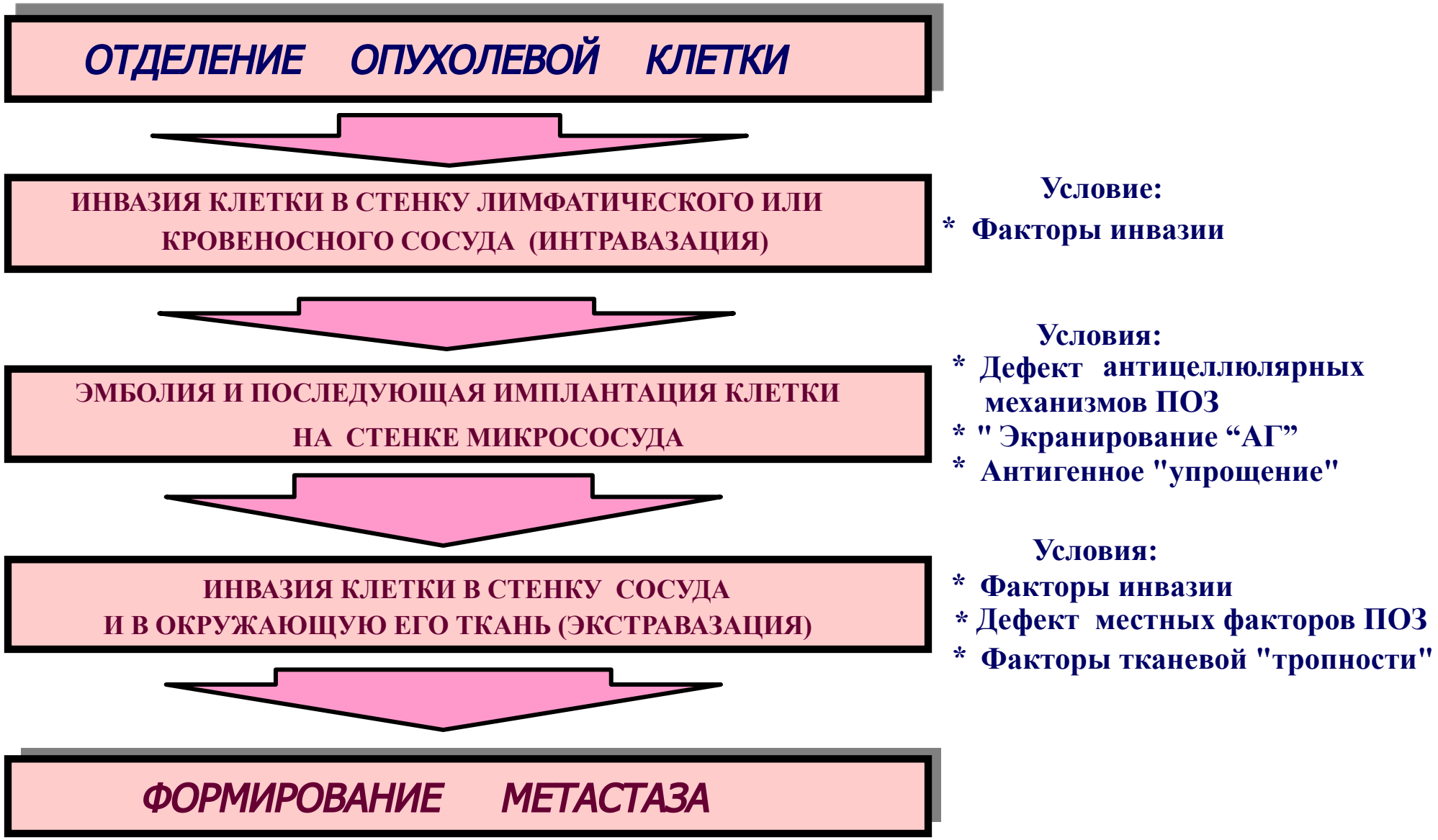


- ***2. Стадия клеточной эмболии*** **- транспортировка опухолевых клеток по сосудам и образование клеточных эмболов.**
-
- ***3. Стадия проникновения опухолевых клеток в нормальную ткань, размножение их и образование новых опухолевых узлов.***

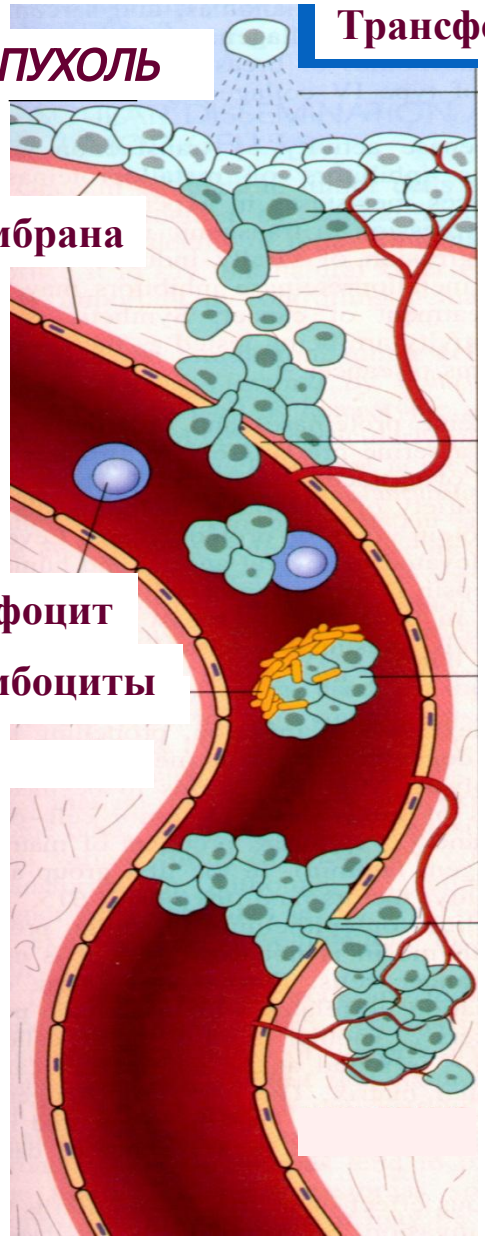
Метастазы остеосаркомы (указаны стрелками) в лёгкое (по: W.Doerr)



ЭТАПЫ И УСЛОВИЯ ЛИМФО- И ГЕМАТОГЕННОГО ПУТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ



ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (“метастатический каскад”)



ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Трансформированные клетки

- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Базальная мембрана

Метастазирующий пул клеток

√ Инвазия через базальную мембрану

√ Проникновение через внеклеточный матрикс

√ Интравазация

Лимфоцит

Взаимодействие с лимфоцитами

Тромбоциты

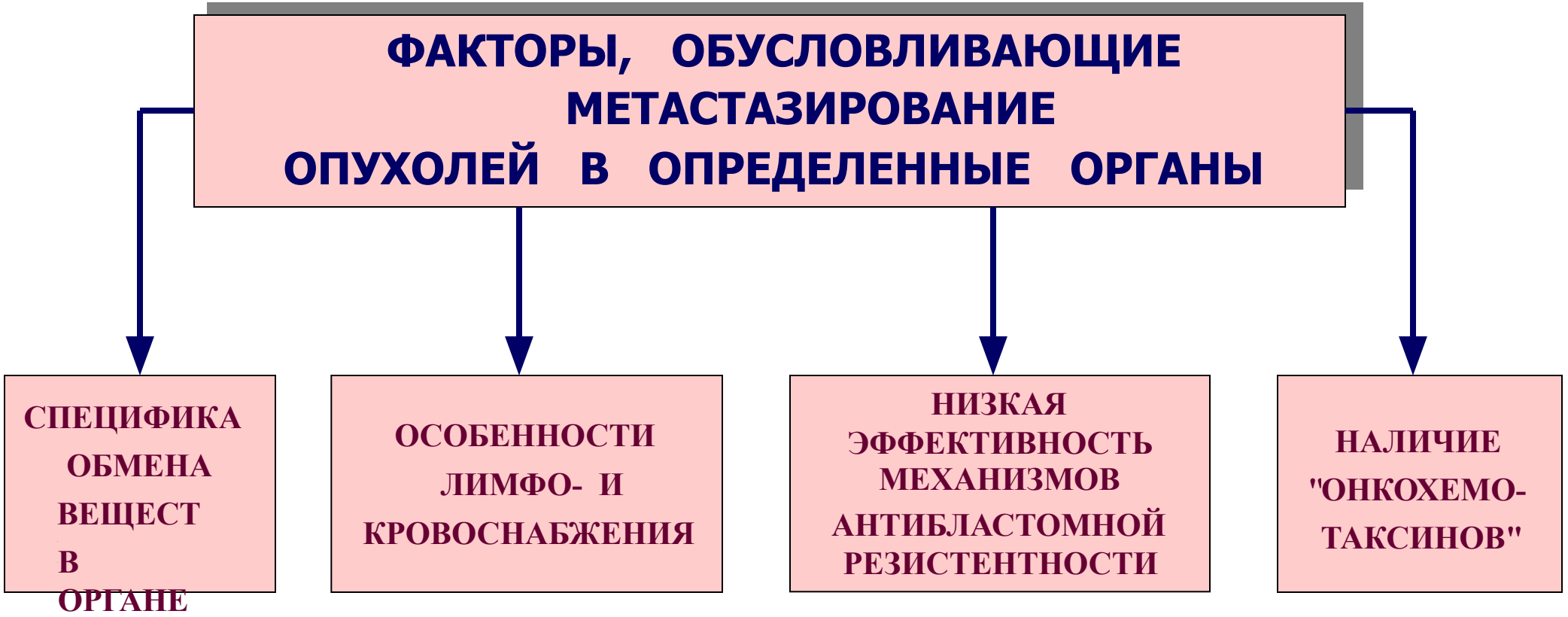
√ Эмбол опухолевых клеток

√ Адгезия к базальной мембране сосуда

√ Экстравазация

МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ

√ Ангиогенез


ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ОРГАНЫ
СПЕЦИФИКА ОБМЕНА ВЕЩЕСТ В ОРГАНЕ
ОСОБЕННОСТИ ЛИМФО- И КРОВОСНАБЖЕНИЯ
НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
НАЛИЧИЕ "ОНКОХЕМО-ТАКСИНОВ"

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

(лат. recidivus - возобновляющийся)

* повторное развитие новообразования

* того же гистологического строения

* на прежнем месте
  после его удаления или деструкции.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ
(от лат. recidivas- возврат, повторное развитие болезни) – повторное развитие опухоли на месте удаления.

- **Причины рецидивов:**
- **а) неполное удаление опухолевых клеток.**
- **б) имплантация клеток опухоли в нормальную ткань при грубых массивных хирургических вмешательствах.**
- **в) иммунодепрессия.**
- **г) продолжающееся действие канцерогенов или сохранение причинных факторов опухолевого роста.**

КАХЕКСИЯ (от греч. kakos– плохой, дурной + hexis-состояние) синдром истощения и общей слабости организма

Патогенез:

- **а) Феномен «субстратных ловушек».**
- **б) Образование опухолевыми клетками и макрофагами интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей, которые оказывают системное действие на организм (снижение аппетита, распад мышечных белков, лихорадку)**
- **в) Нарушение нейро-эндокринной регуляции обмена веществ организма-носителя опухоли.**
- **г) Интоксикация продуктами распада опухоли**

Патогенез раковой кахексии

АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ:

* свойство организма

* препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном;

* обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;

* обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост *(феномен cancer in situ)*.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

АНТИ КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро
- препятствие действию канцерогенов на геном клетки

АНТИ МУТАЦИОННЫЕ

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

АНТИ ЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ

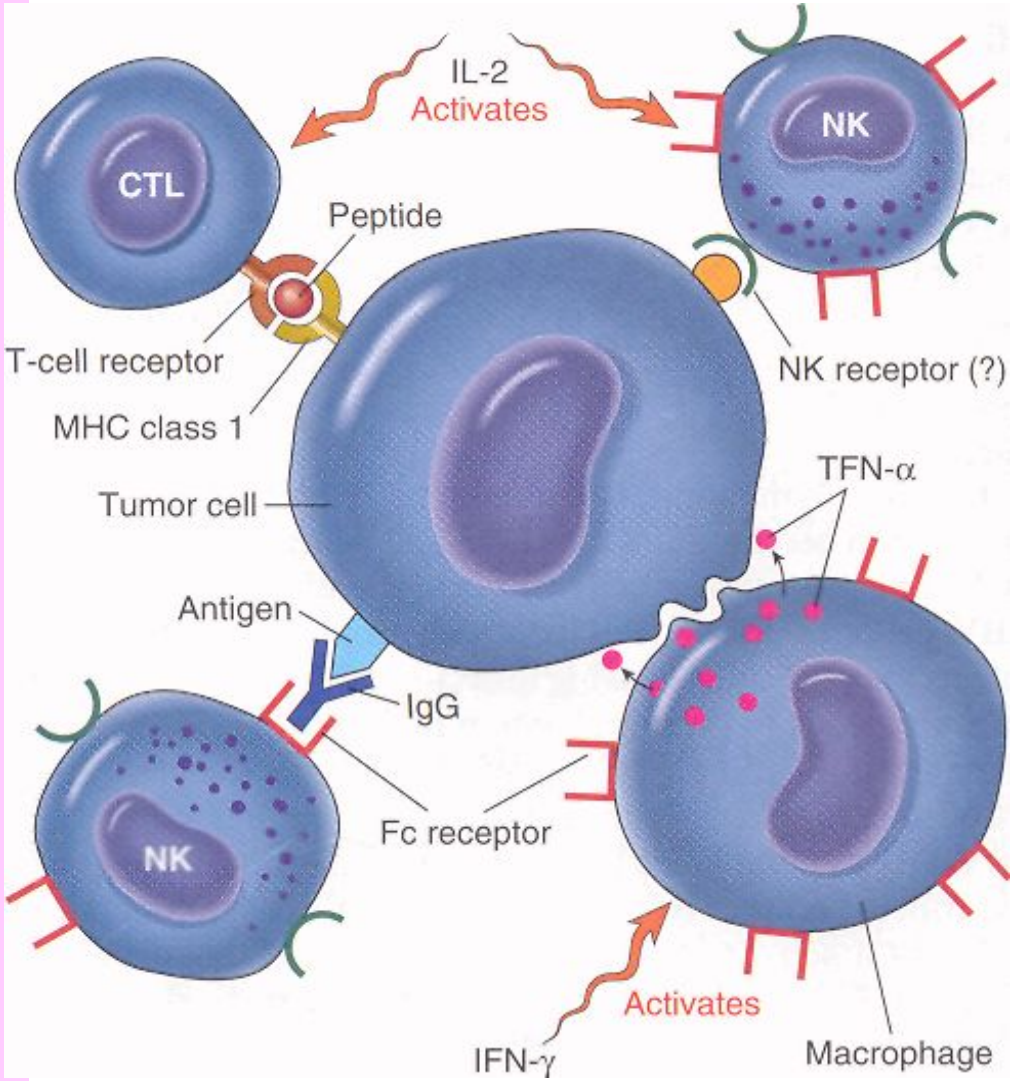
- обнаружение и разрушение опухолевой клетки
- обнаруж ение и торможение роста опухолевой клетки.

МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- *АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ*
- действуют против канцерогенов
- реакции инактивации канцерогенов (окисление, восстановление, метилирование, ацетилирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой);
- элиминация канцерогенов в составе желчи, мочи, кала;
- образование антител против канцерогенов
- активация антиоксидантной системы и торможение образования свободных радикалов.
- уничтожение онкогенных вирусов;

- ***АНТИТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ***
- **предотвращают превращение нормальной клетки в опухолевую**
- **(функция ферментов репарации ДНК, антионкогенов, генов апоптоза)**
-

- ***АНТИЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ***
- **направлены на уничтожение или подавление роста опухолевых клеток**
- **(натуральные киллеры (NK-клетки), сенсибилизированные т-лимфоциты,**
- **макрофаги и выделяемые ими интерфероны и фактор некроза опухолей, иммуноглобулины, гепарин)**



МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПОИСК НОВЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Классическая триада используемая для лечения онкологических заболеваний.

Основным радикальным методом лечения рака является хирургическое вмешательство.

Широко используется лучевая терапия, которая основана на различной радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток, т.к. у опухолевых клеток повышены процессы синтеза ДНК.

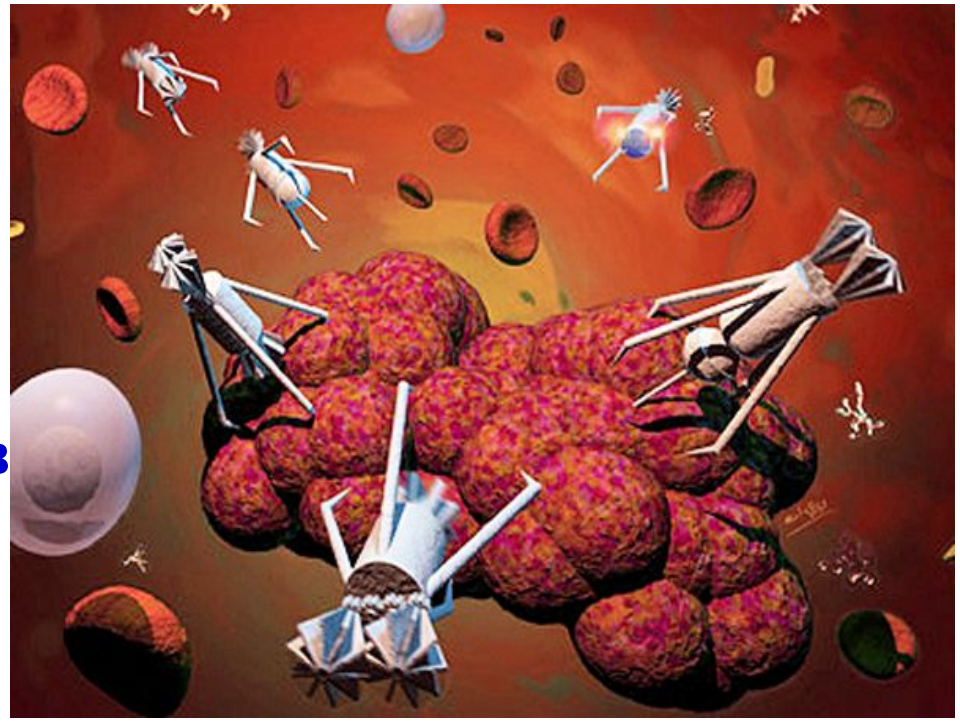
Третьим, методом является лекарственная терапия (гормоно- и химиотерапия). Однако при этом раковые клетки быстро приобретают устойчивость к лекарствам.

Эффективные способы лечения некоторых видов рака

Различные типы рака являются по сути различными заболеваниями. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении механизмов развития заболевания **позволили разработать эффективные способы лечения некоторых видов рака.**

Среди них:

- **лимфома Ходжкина,**
- **рак яичек,**
- **хорионкарцинома,**
- **некоторые виды лейкозов**



Новые методы лечения онкологических заболеваний

В последнее время в связи с успехами достигнутыми в молекулярной биологии для лечения опухолей стали использовать такие современные методы лечения как:

- **иммунотерапия,**
- **трансплантационная терапия,**
- **терапия связанная с ингибированием ангиогенеза,**
- **фотодинамическая терапия,**
- **генная терапия,**
- **сопряжённую с генной, терапия, направленная на активацию в опухолевых клетках генов-супрессоров и проапоптотических генов.**

Иммунотерапия

Интерлейкин –2 стал успешно использовается для лечения больных с метастатической меланомой или раком почки вместе со специфическими для данного больного антигенами (онкобелками)

Выявление и использование специфических для больного раковых антигенов, открывает новые возможности для иммунотерапии рака.

Антираковые лимфоциты могут быть наработаны путем клонирования in vitro и затем введены в кровь.

Использование низких доз химиотерапии и наиболее эффективной иммунотерапии значительно снижают немедленный и отдаленный токсических эффект и смертность.

Показана возможность использования новой вакцины к опухолевым клеткам, повышающих и стимулирующих иммунную систему пациента.

Ингибирование онкобелка PTP1B

В феврале 2011 года канадские учёные, изучая фермент тормозящий работу иммунной системы (**PTP1B**), показали, что если этот фермент активен, то иммунная система больного не в состоянии противостоять росту раковых клеток.

PTP1B синтезируется **онкогеом HER -2** и если этот ген в эксперименте в результате мутации активируется, то практически все исследованные животные становятся **склонными к развитию рака молочной железы и легких.**

После того как из организма был **удалён PTP1B** (онкобелок) уровень роста и **развития опухолей заметно снизилось**.

Необходимо искать химические ингибиторы этого онкобелка.

Фотодинамическая терапия

- **Эта терапия применяется при лечении поверхностных раков, например меланом и рака предстательной железы.**

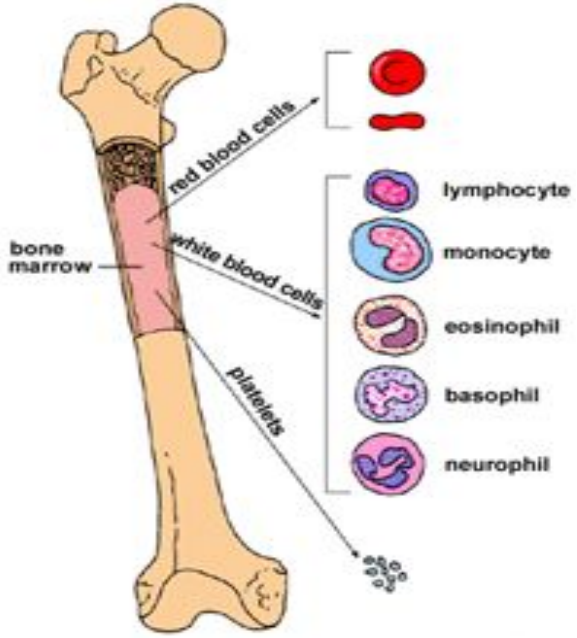
- В организм **вводят фотосенсибилизаторы, например гематопорфирины** и эти вещества избирательно накапливаются в опухолевых клетках.

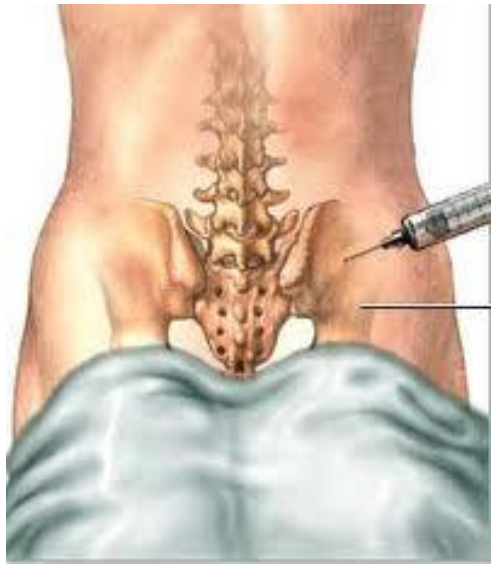
- Затем поражённую поверхность **обрабатывают лазером** с определённой длиной волны, в зависимости от использованного фотосенсибилизатора и опухолевые клетки разрушаются.

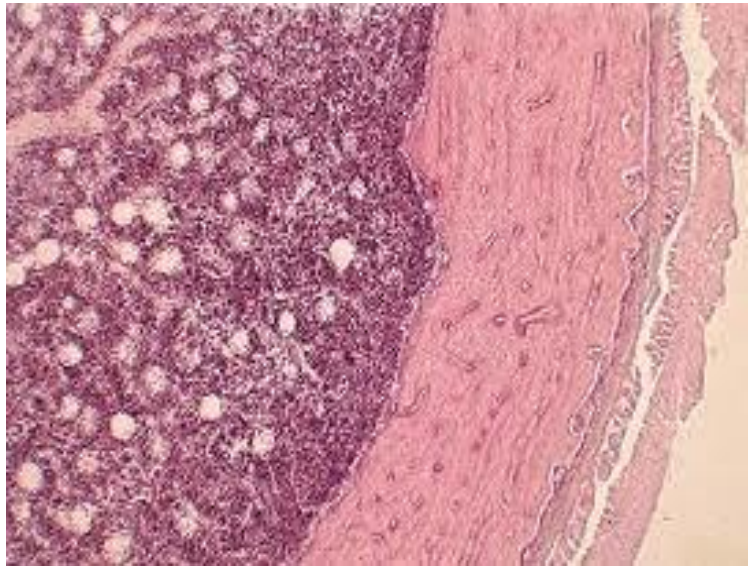
- Эта терапия широко используется в странах Средней Азии и в Москве

Трансплантационная терапия

В мире уже существуют Центры Трансплантации Костного Мозга и Иммунобиологических методов лечения онкологических заболеваний. Лечение включает пересадки костного мозга с использованием материала пациента или донора, родственного или даже неродственного.





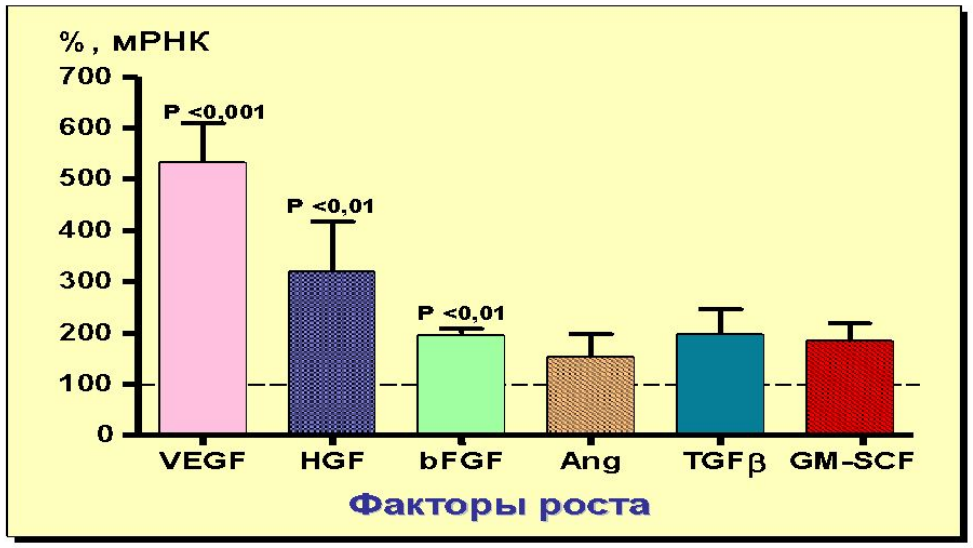


Костный мозг, периферическая или пуповинная кровь используются как источник стволовых клеток. Пересадка стволовых клеток используется при лечении пациентов, не зависимо от возраста. Эта пересадка резко повышает иммунную систему организма, которая начинает бороться с чужеродными опухолевыми клетками.

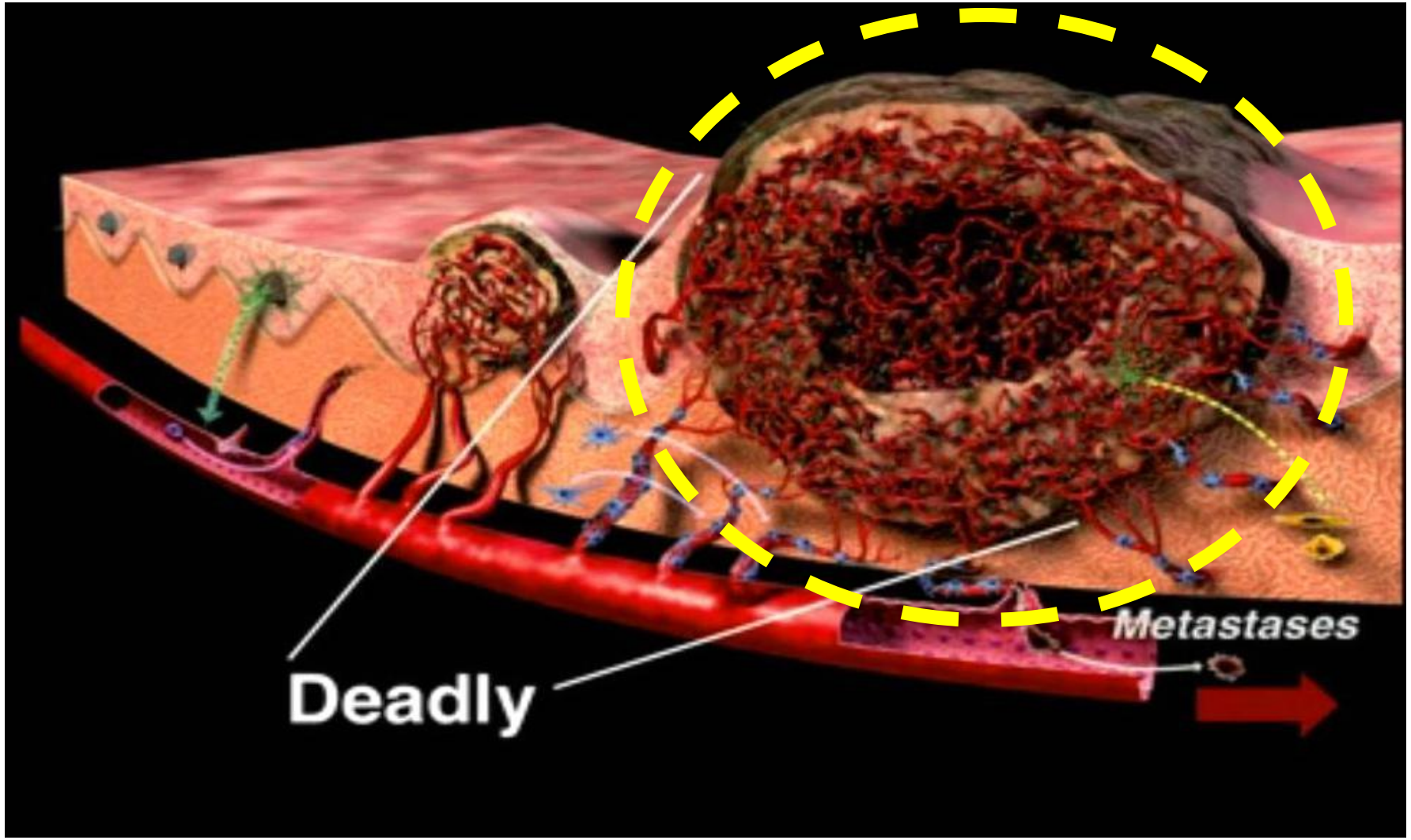
Терапия, связанная с ингибированием ангиогенеза

Как было сказано выше, в месте новообразования начинают интенсивно синтезироваться новые сосуды, вероятно за счёт создания здесь гипоксии из-за перенаселённости клеток. При этом экспрессируется больше всего фактор роста сосудов VEGF

Гипоксия стимулирует экспрессию ангиогенных факторов роста



Vascular endothelial growth factor (VEGF)


Deadly
Metastases

VEGF - мощный регулятор сосудистой проницаемости, механизм его действия

При экспрессии VEGF наблюдается подтекание белков плазмы через стенку сосуда и формирование экстравазального фибринового геля. Этот гель представляет собой подходящую среду для роста клеток эндотелия.

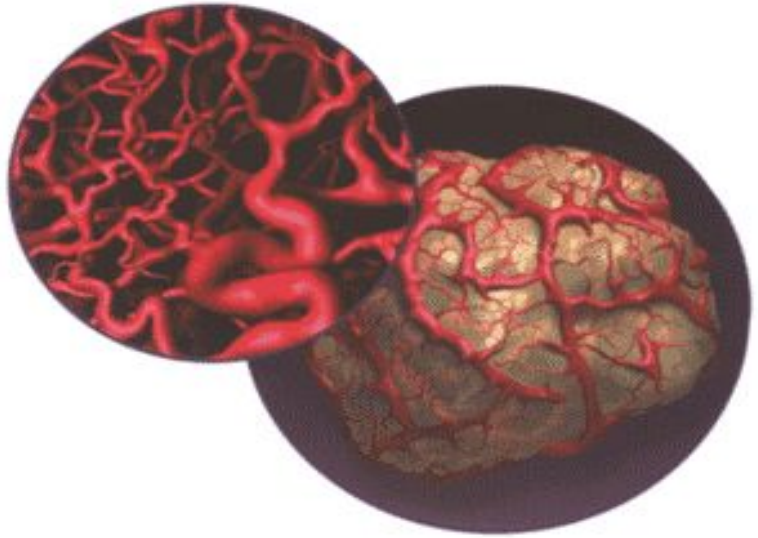
Кровеносные сосуды опухоли в функциональном отношении незрелы, и по многим важным аспектам отличаются от обычных кровеносных сосудов.

Для выживания эндотелиальных клеток незрелых опухолевых кровеносных сосудов необходимы внешние сигналы, такие как VEGF; в отсутствие таких сигналов эндотелий подвергается апоптозу.

В отличие от этого, эндотелиальные клетки здоровых сосудов окружены перицитами, которые поддерживают их и избавляют от необходимости в VEGF

Кровеносные сосуды опухоли по многим важным аспектам отличаются от обычных кровеносных сосудов

- **Блокада VEGF вызывает обратное развитие этих незрелых сосудов, не влияя при этом на зрелые, полноценные сосуды.**

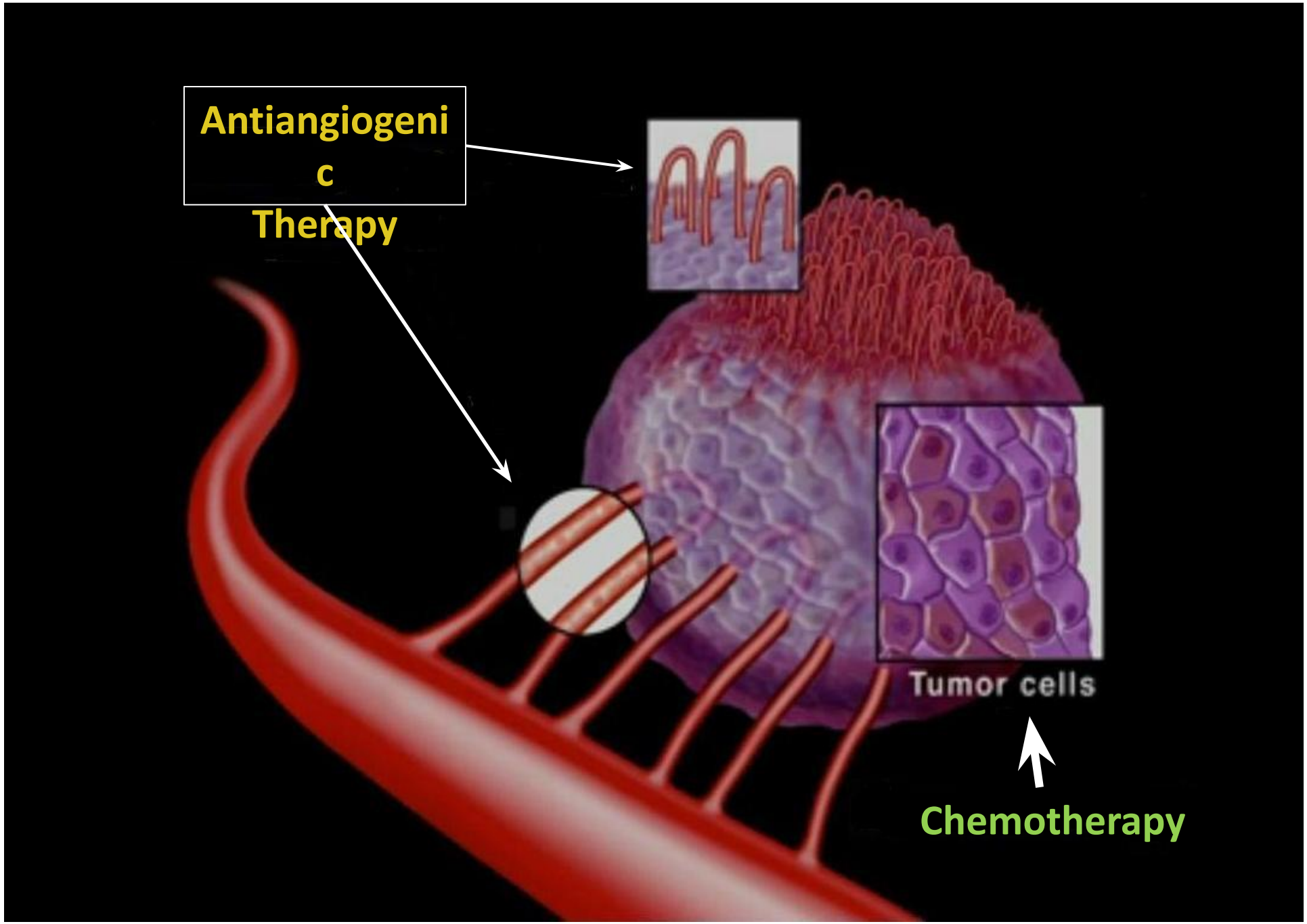


Сосудистая сеть опухоли имеет аномальное строение, характеризуется дезорганизацией, неравномерным распределением и чрезмерной извитостью

- **VEGF стимулирует образование лимфатических сосудов**

Установлено, что VEGF индуцирует как лимфоангиогенез, так и распространение опухолевых клеток в регионарные лимфатические узлы.

Экспрессия ростовых факторов типа VEGF может определять способность опухоли к метастазированию.


Antiangiogenic Therapy
Tumor cells
Chemotherapy

Блокада VEGF - обоснованный метод противоопухолевой терапии

Ингибирование VEGF представляет собой новаторский подход к противоопухолевой терапии и может:

- **привести к обратному развитию незрелых кровеносных сосудов, типичных для опухолей**

- **снизить проницаемость сосудов и, тем самым, внутриопухолевое давление**

- **Уменьшить вероятность метастазирования опухоли.**

Было установлено, что анти-ангиогенезные препараты останавливают рост сосудов опухолей и, тем самым, лишая её питания и развития.

Один из наиболее перспективных подходов к блокаде VEGF -создание моноклональных антител к VEGF. Одной из разновидностей таких антител - препарат бевацизумаб.

Генетическая терапия опухолей

- ***Выделение специфичных для определённых тканей онкобелков***

Ведутся работы по выделению онкобелков- ростовых факторов (РФ) из разных тканей и поиску агентов, блокирующих работу онкогенов.

- ***Обнаружение ферментов участвующих в копировании генетической структуры***

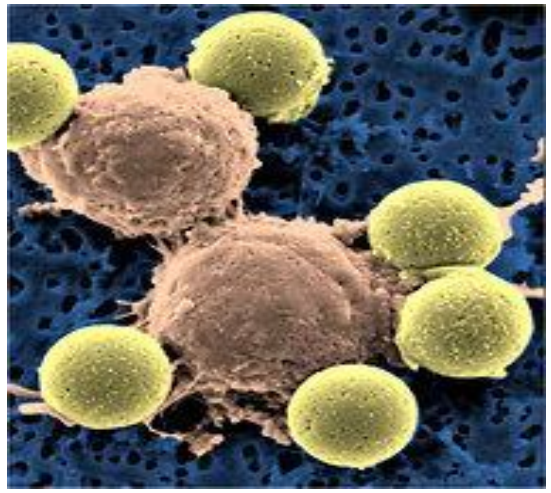
Активация онкогенов часто связана с мутацией генов, кодирующих ферменты, участвующие в копировании генетической структуры. Были найдены киназы, ингибирующие эти ферменты

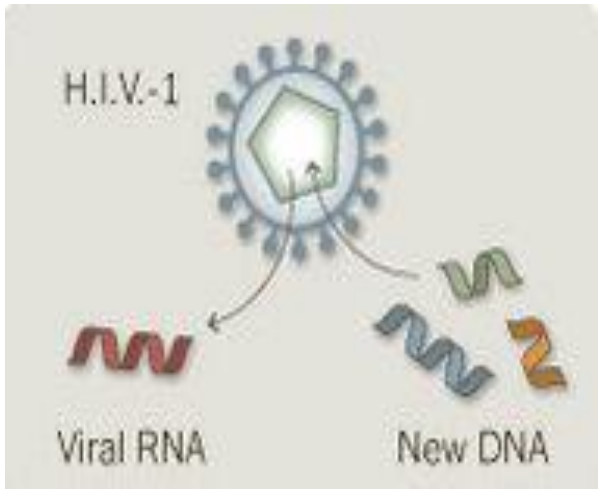
- ***Использование анти- смысловых олигануклеотидов***

Для ингибирования онкогена стали использоваться антисмысловые олигонуклеотиды. Они встраиваются в определённые участки ДНК. При этом генетическая структура не подвергается изменению, а подавляется только активность

При лечении заболеваний, характеризующихся иммунодефицитом, проводится работа по применению обработанных стволовых клеток и Т-лимфоцитов.

Примером подобного рода работ, описанная в августовском номере журнала New England J Medicine 2011; 365:725.





В Университете Пенсильвания (США) было прооперировано 3 больных, у которых была миэлоидная лейкемия, в стадии не поддающейся лечению. Эти больные уже не могли самостоятельно двигаться. У них, с помощью специальных магнитных шариков удалили из крови все Т-лимфоциты (биллион!) (Т-киллеры), которые обычно борются с опухолями. Этим клеткам in vitro ввели новый ген, который способствует связыванию этих Т-лимфоцитам с патологически изменёнными В- лимфоцитами, имеющими СД19 рецептор, чтобы разрушить эти больные клетки.

Результаты генно-иммунной терапии:

- **через 10 дней у больных резко повышалась температура**

- **через 2-3 недели у больных температура снизилась, а у двух их них при анализе было обнаружено, что все патологически изменённые В-лимфоциты исчезли из крови, из костного мозга и лимфатических желёз;**

- **при этом у каждого больного было разрушено 2 фунта раковых клеток. Однако, этим больным пока требуется периодически вводить гамаглобулины для поднятия иммунитета.**

- **Самочувствие больных после генной терапии значительно улучшилось, они стали физически подвижными и могли продолжать заниматься теннисом и выполнять другие физические нагрузки.**

- **До настоящего времени двое больных чувствуют себя хорошо. У третьего больного ремиссия была частичной. Учитывая плохой прогноз у всех исследуемых больных до лечения, использование этого метода генной инженерии, по мнению многих учёных, должно быть продолжено, хотя пока только на безнадёжных больных.**

Эта работа показывает, что достигнутые к настоящему времени