

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Опухоли
Патофизиология опухолевого роста

***Лектор: доцент кафедры морфологии
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.***

Неоплазия – «новый рост», т.е. новообразование.

- Опухоль – патологическая и избыточная масса ткани, рост которой нескоординирован, имеет нерегулируемый и автономный характер.

- Рост опухоли, продолжающийся даже после прекращения действия вызвавшего ее фактора.

- Рост опухоли является результатом повреждения генома клеток – предшественников.

Вся популяция опухолевых клеток берет начало от единственной клетки с генетическими перестройками, что позволяет говорить о **моноклональном происхождении опухолей.**

Доброкачественные опухоли.

Клетки морфологически похожи на нормальные и формируют характерные для данной ткани, **высокодифференцированные** структуры.

Характерен медленный рост и отсутствие метастазирования.

Доброкачественная опухоль является локализованной, не распространяется на другие участки, поддается местному хирургическому удалению.

Фибро**ма** – доброкачественная опухоль из фиброзной ткани

Хондро**ма** – доброкачественная опухоль из хрящевой ткани

Адено**ма** - доброкачественная неоплазия из железистого эпителия

Папилло**ма** – доброкачественная эпителиальная опухоль

Злокачественные опухоли.

Клетки их морфологически отличаются от нормальных и образуют **низкодифференцированные** тканевые структуры. Эти опухоли быстро растут, прорастают и разрушают прилежащие структуры, распространяются на отдаленные участки (метастазируют) и могут вызвать смерть пациента.

Разновидности злокачественных опухолей:

Злокачественные неоплазии эпителиального происхождения называют **карциномами**.

Злокачественные опухоли, возникающие из мезенхимальной ткани (соединительной, костной, хрящевой), называют **саркомами**.

Опухоли имеют два основных структурных компонента:

- **паренхиму**, построенную из опухолевых клеток;
- **строму**, построенную из соединительной ткани, кровеносных сосудов и клеток воспалительного инфильтрата организма.

Паренхиматозные опухолевые клетки определяют:

- биологическое поведение опухоли,
- патологические последствия.

Строма важна для роста неоплазии:

- обеспечивает адекватное кровоснабжение,
- образует структурную основу.

Признаки злокачественности опухолей:

Степень дифференцировки

Анаплазия – отсутствие дифференцировки:

- Доброкачественные опухоли построены из зрелых, хорошо дифференцированных клеток.
- Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток: от хорошо дифференцированных до полностью недифференцированных неоплазий.

Характерные морфологические изменения:

1) *Полиморфизм* опухолевых клеток и их ядер – характерна выраженная вариабельность по размерам и форме.

Клетки в пределах одной опухоли представлены:

- крупными клетками, размеры которых в несколько раз превышают размеры соседних,
- мелкими примитивными клетками.

2) *Нарушение структуры ядра*

Характерно обилие хроматина в ядрах и их выраженное темное окрашивание (гиперхромия).

Ядра имеют диспропорционально крупные размеры, ядерно-цитоплазматическое соотношение может достигать 1:1 вместо 1:4.

Ядра неправильной формы, хроматин ядер грубый и крупноглыбчатый.

3) Митозы – отмечается большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью клеток.

Характерно обнаружение атипичных, уродливых митотических фигур с триполярным, четырехполярным или мультиполярным митотическим веретеном.

4) Утрата полярности

Небольшие и крупные комплексы опухолевых клеток растут анархично и дезорганизованно. Клетки не способны поддерживать взаимную ориентацию.

5) Образование опухолевых гигантских клеток, содержащих одно или множество гиперхромных ядер.

Темпы роста опухолей

Доброкачественные опухоли

- прогрессируют обычно медленно, могут остановиться в росте или регрессировать, фигуры митоза редки, отсутствуют патологические митозы.

Злокачественные опухоли

- рост автономный, может быть медленным и быстрым, фигуры митоза многочисленны, встречаются патологические митозы.
- На темпы роста опухолей могут влиять такие факторы, как гормональное воздействие, адекватность кровоснабжения.

Характер роста опухолей

Доброкачественные опухоли

- Характеризуются локализованным ростом,
- Это четко отграниченное новообразование, которое не инвазирует и не прорастает в окружающие нормальные ткани.

Злокачественные опухоли

- растут за счет инфильтрации, инвазии и разрушения прилежащих тканей, что обеспечивает их проникновение в окружающие ткани.

В целом злокачественные опухоли плохо отграничены от окружающих нормальных тканей, отсутствуют четко выраженные границы опухоли.

Метастазирование - появление вторичных очагов опухоли в отдаленных тканях.

Всем злокачественным опухолям характерно метастазирование.

Исключение:

- Глиомы – злокачественные глиальные опухоли ЦНС
- Базально-клеточная карцинома кожи

Пути метастазирования

- **Лимфогенный** - наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином.
- **Гематогенный** путь наиболее характерен для сарком.
- **Тканевой или имплантационный.** Метастазирование осуществляется при врастании опухоли в естественную полость. Наиболее часто имплантация происходит по брюшной полости.

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Характеристика	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Дифференцировка/ анаплазия	Высокодифференцированные, структура в ряде случаев повторяет тканевый источник	Частичная утрата дифференцировки с проявлениями анаплазии, структурная атипия
Темпы роста	Прогрессируют обычно медленно, могут остановиться в росте или регрессировать, фигуры митоза редки, отсутствуют патологические митозы	Рост автономный, может быть медленным и быстрым, фигуры митоза многочисленны, встречаются патологические митозы
Локальная инвазия	Обычно представляют собой экспансивно растущее, четко отграниченное новообразование, которое не инвазирует и не прорастает в окружающие нормальные ткани	Имеют локальную инвазию, инфильтрируют прилежащие ткани, иногда внешне выглядят как узел с экспансивным характером роста
Метастазирование	Отсутствует	Частое. Чем больше размер и меньше дифференцировка у первичной опухоли, тем вероятнее наличие метастазов

Опухолевый атипизм - качественное и количественное отличие свойств опухоли от нормальной (аутологичной) ткани (из которой произошло новообразование), а также от других патологически измененных тканей (например, гипертрофированных, атрофированных, рубцовой).

Признаки атипизма:

- **Атипизм роста** (атипизм деления, созревания, инвазивный рост).

- **Метаболический атипизм**

Атипизм обмена веществ (метаболический, или биохимический атипизм) заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов.

Атипизм функций

Гипофункция. Опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются пониженным функционированием.

Гиперфункция. Нередко наблюдают признаки гиперфункции (гормональноактивные новообразования желёз внутренней секреции в избытке синтезируют гормоны).

Дисфункция. В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные для нормальных аутологичных тканей.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Частота встречаемости

- Самые распространенные карциномы у мужчин развиваются в предстательной железе, легких и колоректальной области.
- У женщин наиболее частыми являются рак молочной железы, легких, толстой кишки и прямой кишки.

Факторы риска

Риск развития злокачественных опухолей от факторов окружающей среды составляет 65%, от генетических факторов — от 26 до 42%.

Возраст

Частота злокачественных опухолей обычно увеличивается с возрастом.

Это можно объяснить:

- накоплением с возрастом соматических мутаций,
- снижением иммунной резистентности, ассоциированной с возрастом.

Приобретенные предопухолевые состояния

Регенерация, метаплазия, гиперплазия, а также дисплазия служат плодородной почвой для развития злокачественной опухоли.

Пролиферация необходима для опухолевой трансформации.

Хроническое воспаление и злокачественные опухоли.

В 1863 г. Рудольф Вирхов выдвинул предположение, что злокачественные опухоли возникают в очагах хронического воспаления.

- При хроническом воспалении происходит компенсаторная клеточная пролиферация.
- Такой регенеративный процесс инициируется факторами роста, цитокинами, хемокинами и других биоактивными веществами, продуцируемых активированными клетками иммунной системы, увеличивающими ремоделирование тканей и ангиогенез.

ТАБЛИЦА 7.5 Хроническое воспаление различной этиологии и злокачественные опухоли

Патологический процесс	Опухоль	Этиология
Злокачественные опухоли, связанные с инфекционными агентами		
Описторхоз, холангит	Холангиосаркома, карцинома толстой кишки	Печеночная двуустка (<i>Opisthorchis viverrini</i>), желчные кислоты
Хронический холецистит	Рак желчного пузыря	Бактерии, камни в желчном пузыре
Гастрит/язва	Аденокарцинома желудка, MALT-лимфома	<i>Helicobacter pylori</i>
Гепатит	Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирусы гепатита В и/или С
Мононуклеоз	В-клеточная неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина	Вирус Эпштейна–Барр
СПИД	Неходжкинская лимфома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши	Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса человека 8-го типа
Остеомиелит	Карцинома в функционирующем свище	Бактериальная инфекция
Воспалительные заболевания органов малого таза, хронический цервицит	Карциномы яичников, шейки матки и анальной области	Гонорея, хламидия, вирус папилломы человека
Хронический цистит	Карциномы мочевого пузыря, печени, прямой кишки	Шистосомоз
Злокачественные опухоли, не связанные с инфекционными агентами		
Асбестоз, силикоз	Мезотелиома, карцинома легкого	Асбестовые волокна, частицы кремния
Бронхит	Карцинома легкого	Кремний, асбест, курение (нитрозоамины, пероксиды)
Цистит, воспаление мочевого пузыря	Карцинома мочевого пузыря	Постоянное использование мочевых катетеров
Гингивит, плоский лишай	Плоскоклеточная карцинома полости рта	
Воспалительные заболевания толстой кишки	Колоректальная карцинома	
Склерозирующий лишай	Плоскоклеточная карцинома вульвы	
Панкреатит		
Хронический	Карцинома поджелудочной железы	Алкоголизм
Наследственная форма	Карцинома поджелудочной железы	Мутации в гене трипсиногена
Рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта	Карцинома пищевода	Кислота желудочного сока

Этиология

Опухолевая трансформация - процесс превращения нормальных клеток в опухолевые вследствие трансформации нормальной генетической программы в программу формирования опухолевого атипизма.

Причины

Химические канцерогены вызывают 75% всех злокачественных опухолей (продукты сгорания табака, некоторые компоненты пищи и промышленные соединения).

Физические канцерогены (ионизирующее излучение, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи).

Онкогенные вирусы (**ДНК-содержащие онковирусы** - некоторые аденовирусы, герпесвирусы; **РНК-содержащие вирусы**, относящиеся к ретровирусам).

Патогенез

Канцерогенез - механизм развития опухолевого роста, многоступенчатый процесс, развивающийся вследствие накопления множественных мутаций.

Выделяют две фазы развития злокачественных опухолей —
инициация и промоция

- **фаза инициации** - результат воздействия на клетку достаточной дозы канцерогенного агента; клетка повреждается (мутации ДНК) и становится потенциально способной начать опухолевый рост
- **промоторы** воздействуют на инициированные клетки, но при этом сами не обладают онкогенностью

Химический канцерогенез

Инициация наносит нелетальные повреждения ДНК, которые не подлежат устранению. Мутантные клетки передают поврежденную ДНК дочерним клеткам.

Химические агенты, вызывающие инициальные изменения в клетках, можно подразделить на две группы:

- прямые канцерогены,
- непрямые канцерогены.

Прямые канцерогены

— химические агенты, которым для реализации канцерогенного эффекта не нужно метаболическое преобразование.

Непрямые канцерогены

— химические агенты, для реализации канцерогенного эффекта которых необходимо метаболическое преобразование в окончательное канцерогенное вещество.

Непрямые канцерогенные химические вещества:

- *Полициклические углеводороды*
 - присутствуют в ископаемом топливе,
 - бензопирен образуется при курении табака,
 - образуются из животных жиров при жарении мяса, а также присутствуют в копченых мясе и рыбе.
- *Ароматические амины и азокрасители*
 - широко используются в работах с анилиновыми красителями и в резиновой промышленности

Молекулярные мишени химических канцерогенов

- Основная мишень – ДНК
- Онкогены и гены-супрессоры опухолей (*RAS*, *p53*)

Микробный канцерогенез

Вирусный канцерогенез

ДНК-вирусы (внедряются в ДНК клетки)

- Вирус Эпштейна-Барр (лимфомы)
- Вирусы гепатита В, С (гепатокарциномы)
- Вирус папилломы человека (типы 16, 18 – плоскоклеточная карцинома шейки матки и аногенитальной области, типы 6, 11 – остроконечные бородавки с небольшим злокачественным потенциалом, типы 19, 22 – доброкачественные кондиломы, бородавки)

РНК-вирусы (создают ДНК-копию и внедряются в ДНК)

- Ретровирусы

Этапы вирусного канцерогенеза

Проникновение онкогенного вируса в клетку



Включение вирусного онкогена в геном клетки



Экспрессия онкогена



Превращение клетки в опухолевую

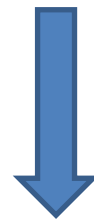


Образование опухолевого узла

H.pylori

Причина развития аденокарцином и лимфом желудка (3% инфицированных)

H.pylori на фоне хронического воспаления усиливает пролиферацию клеток



воспаление

Продукция генотоксических веществ (АФК)

CagA – ген цитотоксичности H.pylori

Радиационный канцерогенез

1) УФ лучи

солнечные УФ-лучи являются фактором, увеличивающим количество случаев плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы и меланомы кожи

2) Ионизирующее излучение

Все виды электромагнитного излучения (рентгеновское, γ -излучение) и излучение твердых частиц (α -частиц, β -частиц, протонов и нейтронов), оказывают канцерогенное действие.

Ультрафиолетовые лучи

Степень риска зависит от типа УФ-лучей, интенсивности и длительности экспозиции, от количества меланина.

Три вида УФ лучей в зависимости от длины волны:

- 1) УФ-А (320-400 нм)
- 2) **УФ-В (280-320 нм)** – рак кожи
- 3) УФ-С (200-280 нм)

Ионизирующая радиация

Все виды электромагнитного излучения оказывают канцерогенное действие.

Наиболее часто развиваются:

- 1) Острая и хроническая миелоидная лейкемия
- 2) Рак щитовидной железы
- 3) Рак молочной железы
- 4) Рак лёгкого
- 5) Рак слюнных желез

Молекулярные основы канцерогенеза:

- Нелетальное повреждение генома клетки (мутации) под действием факторов окружающей среды является ключевым событием канцерогенеза.
- Опухоль формируется из одной клетки-предшественника, являющейся носителем генетического дефекта с последующим образованием клона.
- Четыре класса нормальных регуляторных генов являются мишенями при повреждении генома клетки:
 - стимулирующие рост протоонкогены,
 - ингибирующие рост опухолей гены-супрессоры,
 - гены, регулирующие запрограммированную смерть клетки,
 - гены, осуществляющие восстановление ДНК

Ключевые механизмы злокачественной трансформации

Изменения в физиологии опухолевой клетки:

- **автономность роста** (способность пролиферировать без внешних стимулов)
- **нечувствительность к сигналам, ингибирующим рост**
- **уклонение (резистентность) от апоптоза**
- **безграничный потенциал репликации** (способность к неограниченной пролиферации)
- **постоянно поддерживаемый ангиогенез**
- **способность к инвазии и метастазированию**

Противоопухолевый иммунитет

Теория *иммунного надзора*, подразумевает, что нормальная функция иммунной системы заключается в распознавании и разрушении опухолевых клеток.

Это подтверждается:

- развитием лимфоидных инфильтратов вокруг опухолевой ткани и в дренирующих лимфоузлах;
- увеличением частоты злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитом.

Противоопухолевые эффекторные механизмы

Клеточный иммунитет — доминирующий механизм противоопухолевой защиты в естественных условиях.

Эффекторные клетки иммунной системы:

- Цитотоксические Т-лимфоциты (выполняют защитную функцию при неоплазиях, ассоциированных с вирусами)
- Естественные клетки-киллеры (способны разрушать опухолевые клетки, обеспечивают первую линию защиты)
- Макрофаги (оказывают цитотоксические эффекты на опухолевые клетки)

Клинические аспекты опухолевого роста

Местное и гормональное действие – зависит от локализации опухоли (опухоли кишечника способны привести к обструкции, инвагинации).

Неоплазии эндокринных желез секретируют гормоны.

Пациенты со злокачественными опухолями страдают *кахексией* – прогрессирующая потеря жировой клетчатки, слабость, анорексия, анемия.

Причина: TNF, секретируемый макрофагами в ответ на опухолевые клетки, может мобилизовать жиры из жировых депо и подавлять аппетит.

Для определения *стадии опухоли* используют классификацию TNM:

T (Tumor) – обозначение первичной опухоли.

N (Node) – вовлеченность регионарных лимфатических узлов.

M (Metastasis) – метастазирование во внутренние органы.

Маркеры опухоли

Биохимический анализ связанных с опухолью ферментов, гормонов, и др. маркеров крови помогает выявить рак, оценить эффективность лечения.

PSA – скрининг аденокарциномы предстательной железы.

CA-125 маркер для рака яичников.