



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ



Метастазирование

Загадочное убийство

Бельшева Я.В.
305 группа

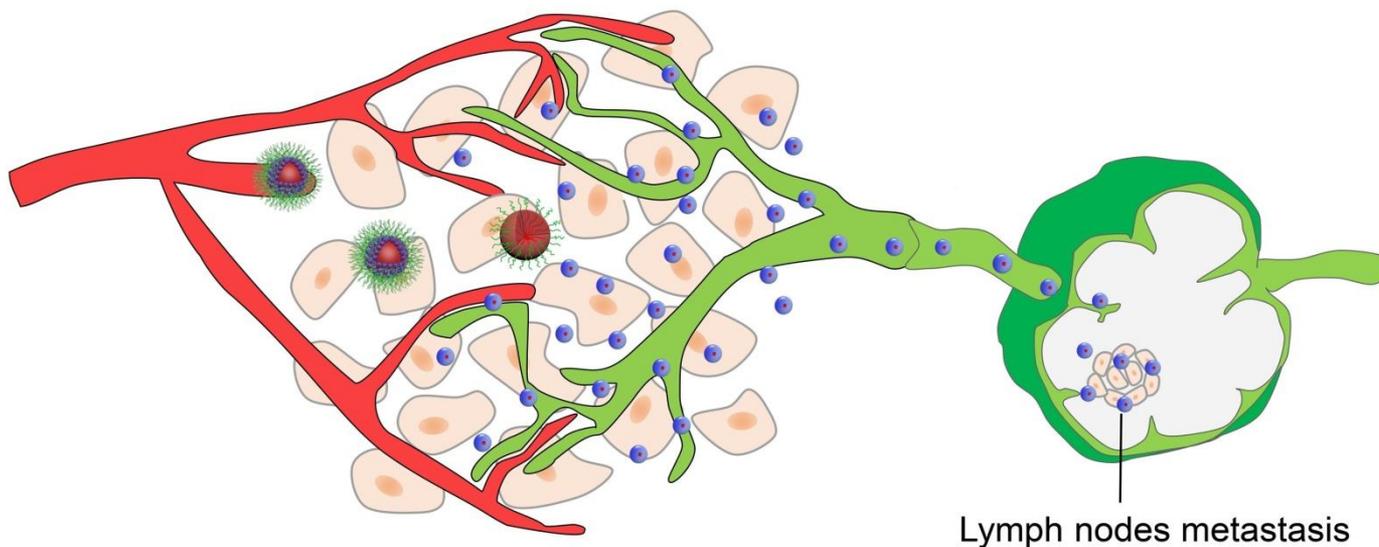
Санкт-Петербург, 2020

Определение

«**мета**» - вне, за пределами

«**стаз**» - остановка, застой

- ✓ распространение клеток первичной опухоли за её пределы
- ✓ играет важную роль в TNM-стадировании
- ✓ могут метастазировать как отдельные клетки, так и **МНОГООЧЕТНЫЕ КЛАСТЕРЫ**



Вопросы

Как избегают
защитные силы?

Как?

Зачем?

МЕТАСТАЗИРОВА НИЕ

Почему это
опасно?

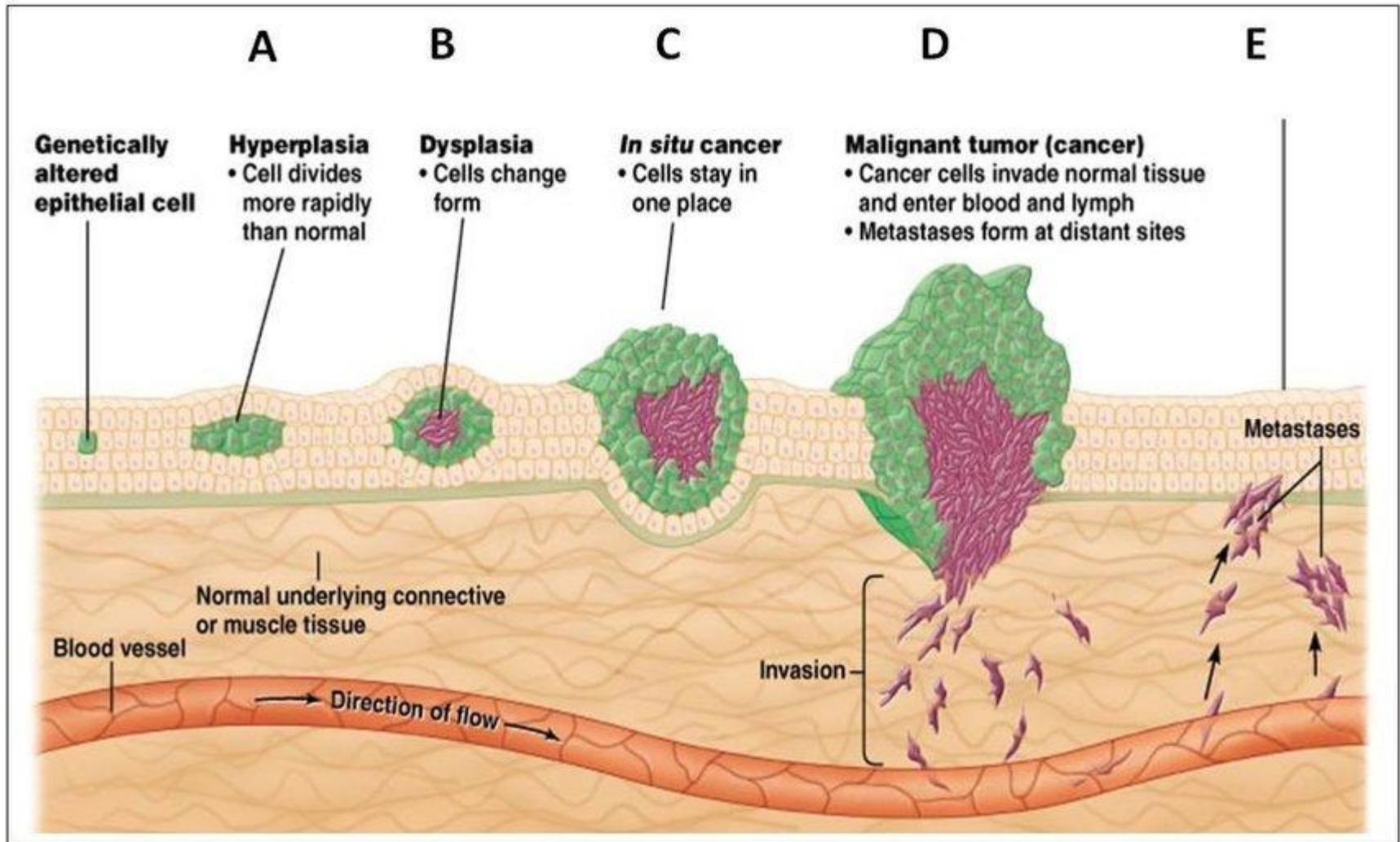
Куда?

Отличаются от
первичной опухоли?

Этапы метастатического процесса



Первичный опухолевый рост



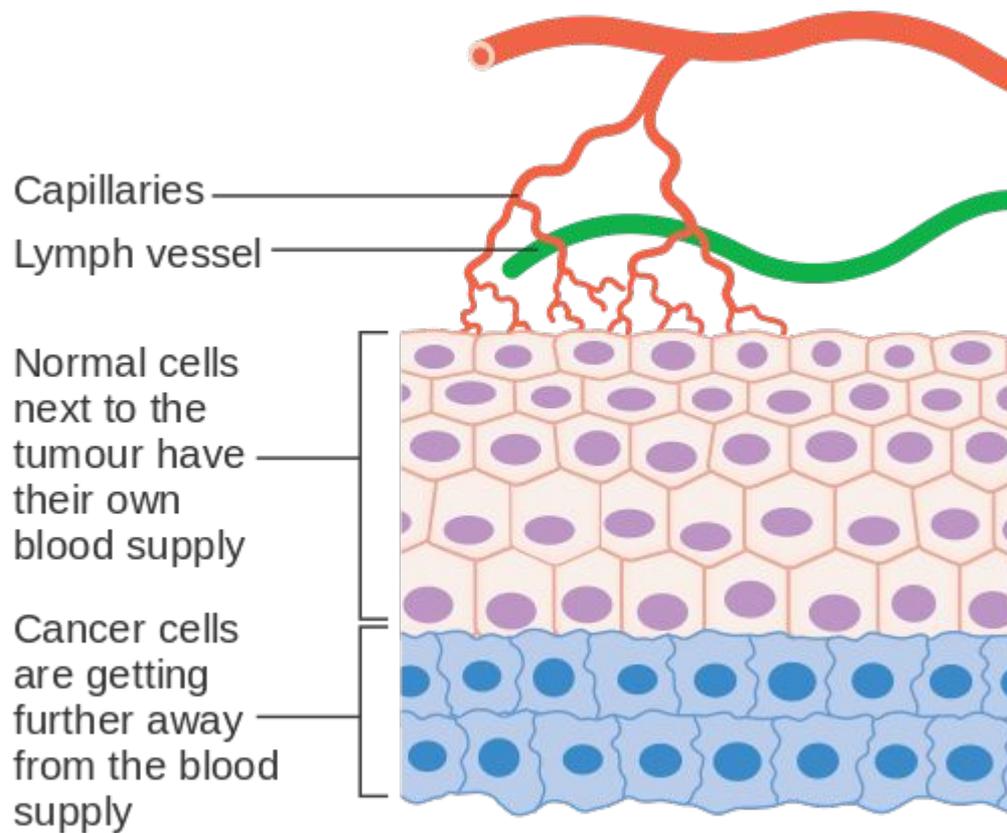
Разросшейся опухоли
необходимы
дополнительные
источники питания

Выделение факторов
роста сосудов

Рост новых
«неполноценных»
сосудов

Предпосылка для
последующего
метастазирования

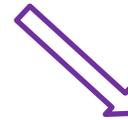
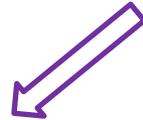
Ангиогенез



Эпителиально-мезенхимальный переход

- клеточная биологическая программа, обычно реализующаяся в ходе эмбриогенеза и заживления ран

Сравним

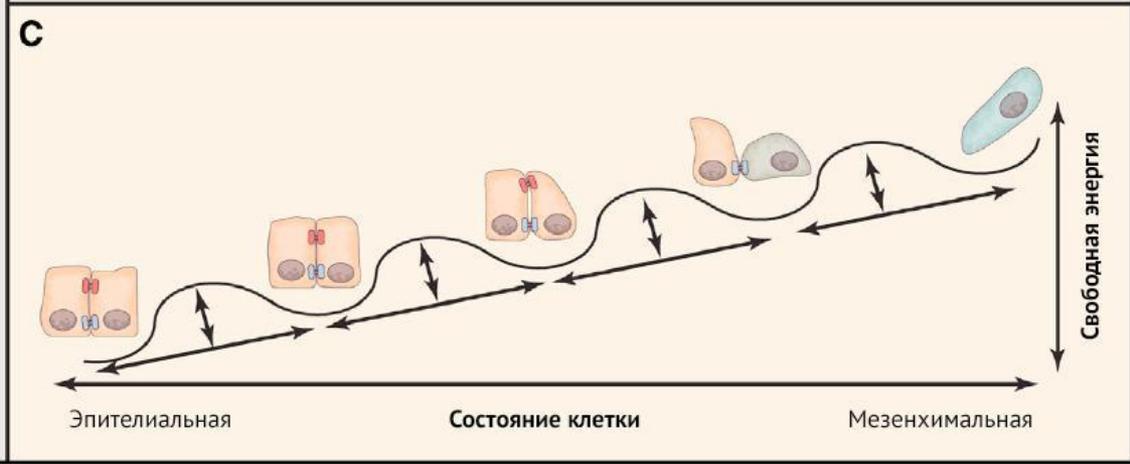
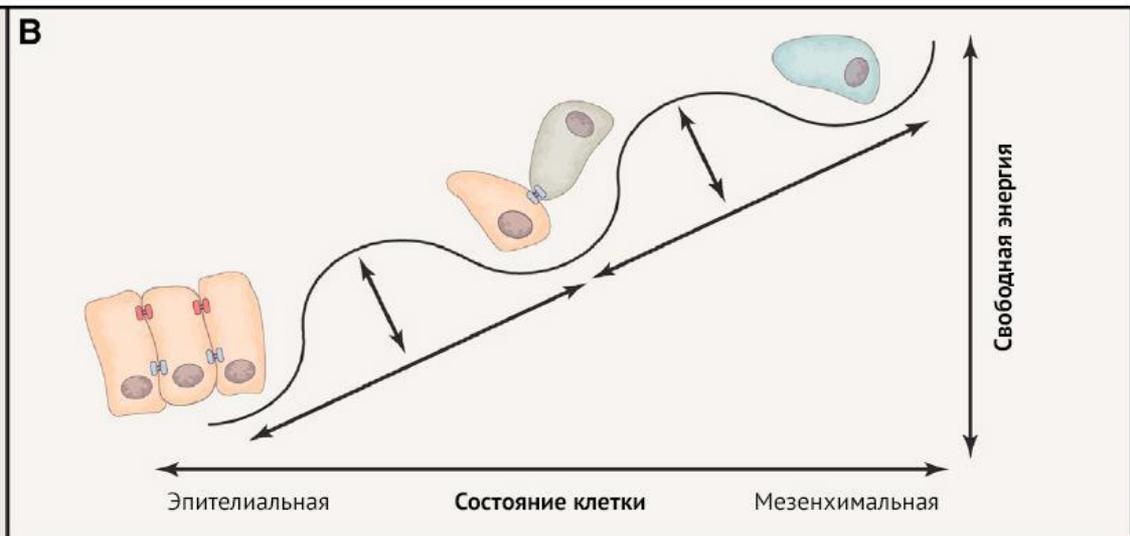
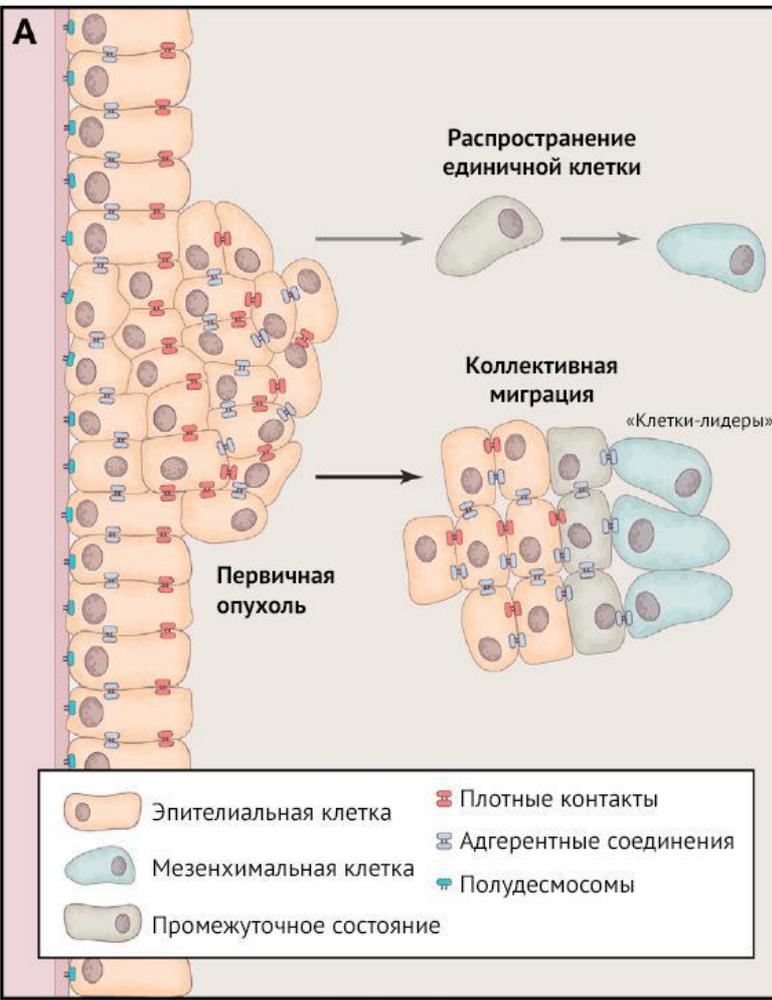


Эпителиальные клетки

- прочные взаимодействия с базальной мембраной и соседними клетками
 - кубической формы
 - **неподвижные**
- EMT-индуцирующие факторы транскрипции: Snail, Slug, Twist и Zeb1

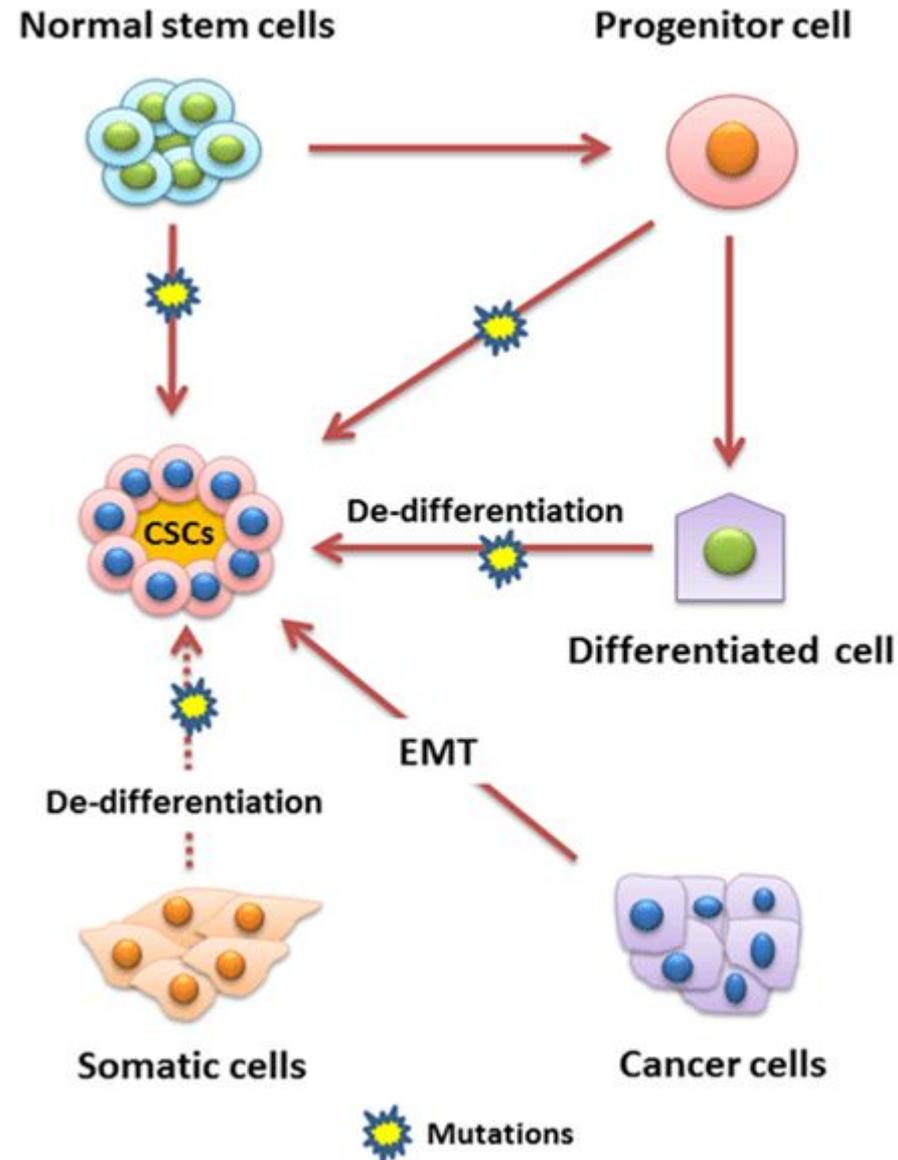
Мезенхимальные клетки

- нет связей с базальной мембраной и соседними клетками
- вытянутой формы
- **подвижные**



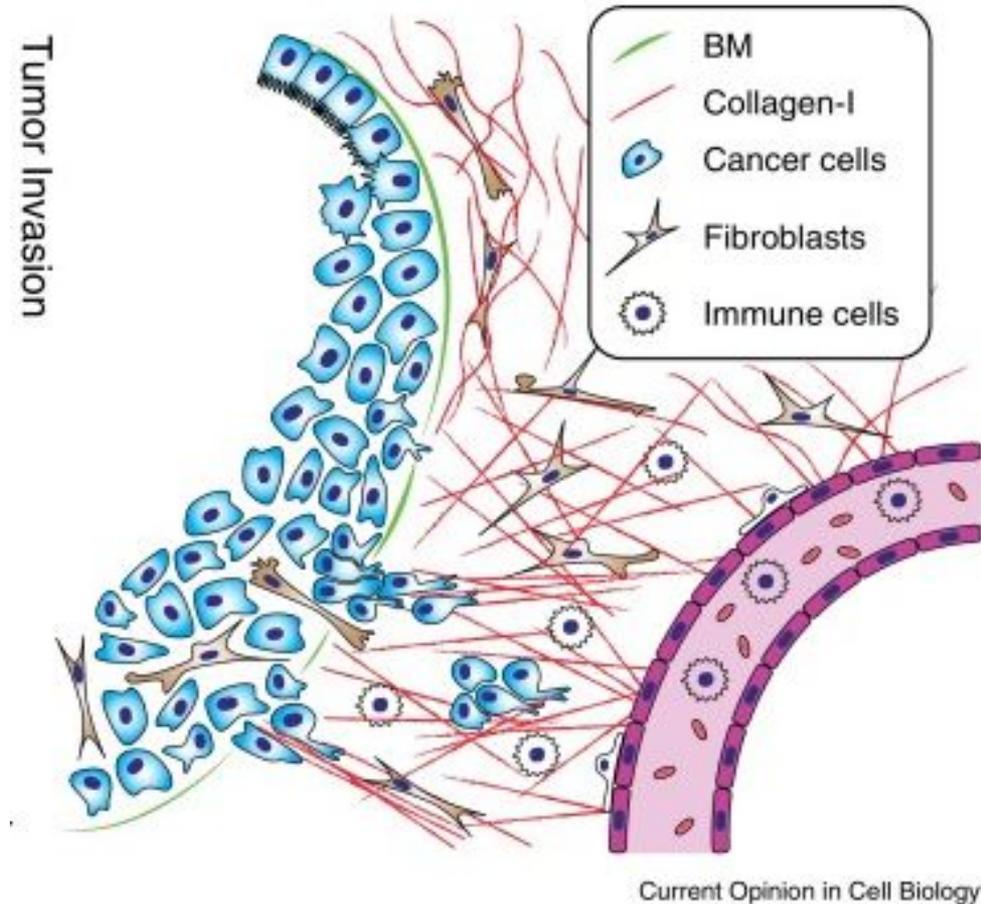
Опухолевые стволовые клетки

- основное свойство - способность инициировать опухоль после индукции программ EMT
- присутствуют в виде небольших популяций
- основатели новых метастатических колоний



Инвазия

- клетки выделяют ферменты, которые разрушают базальную мембрану, делают «дырку»
- мобильные клетки прорываются через базальную мембрану



Интравазация

Парацеллюлярный путь – разрушение межклеточных соединений, прохождение через промежутки между сократившимися эндотелиальными клетками

Трансцеллюлярный путь

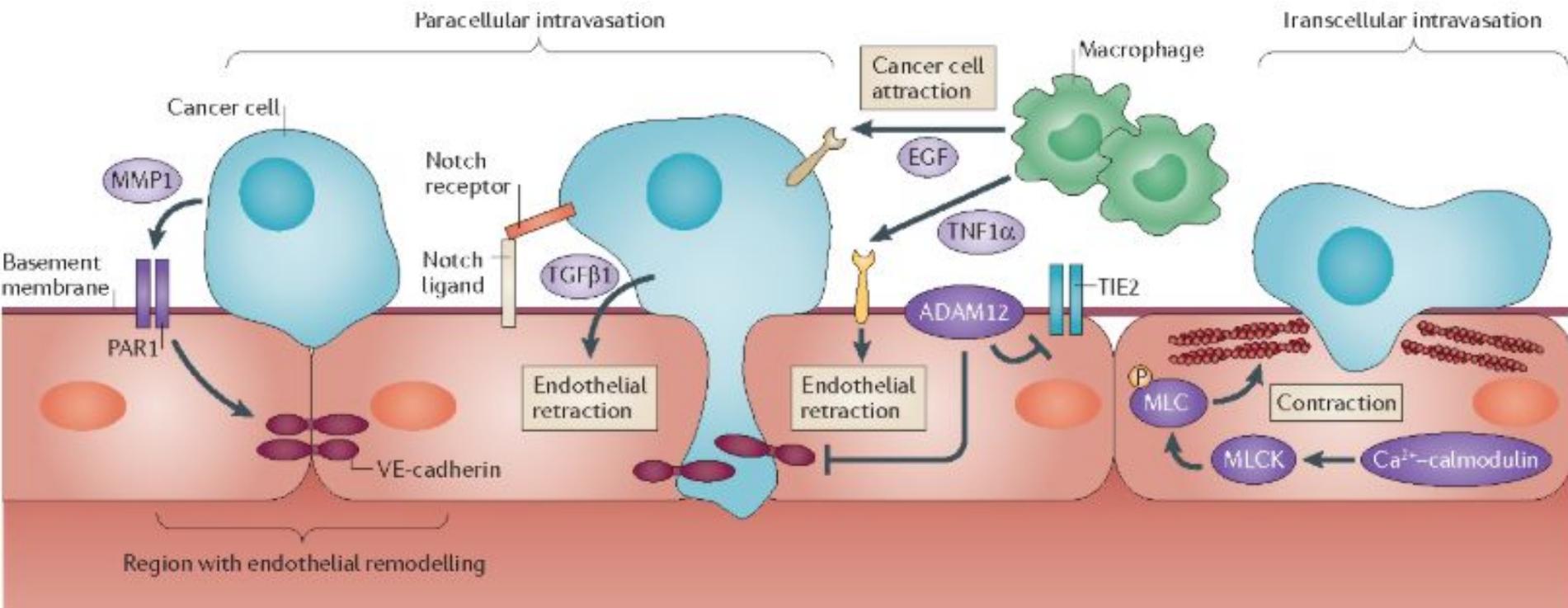
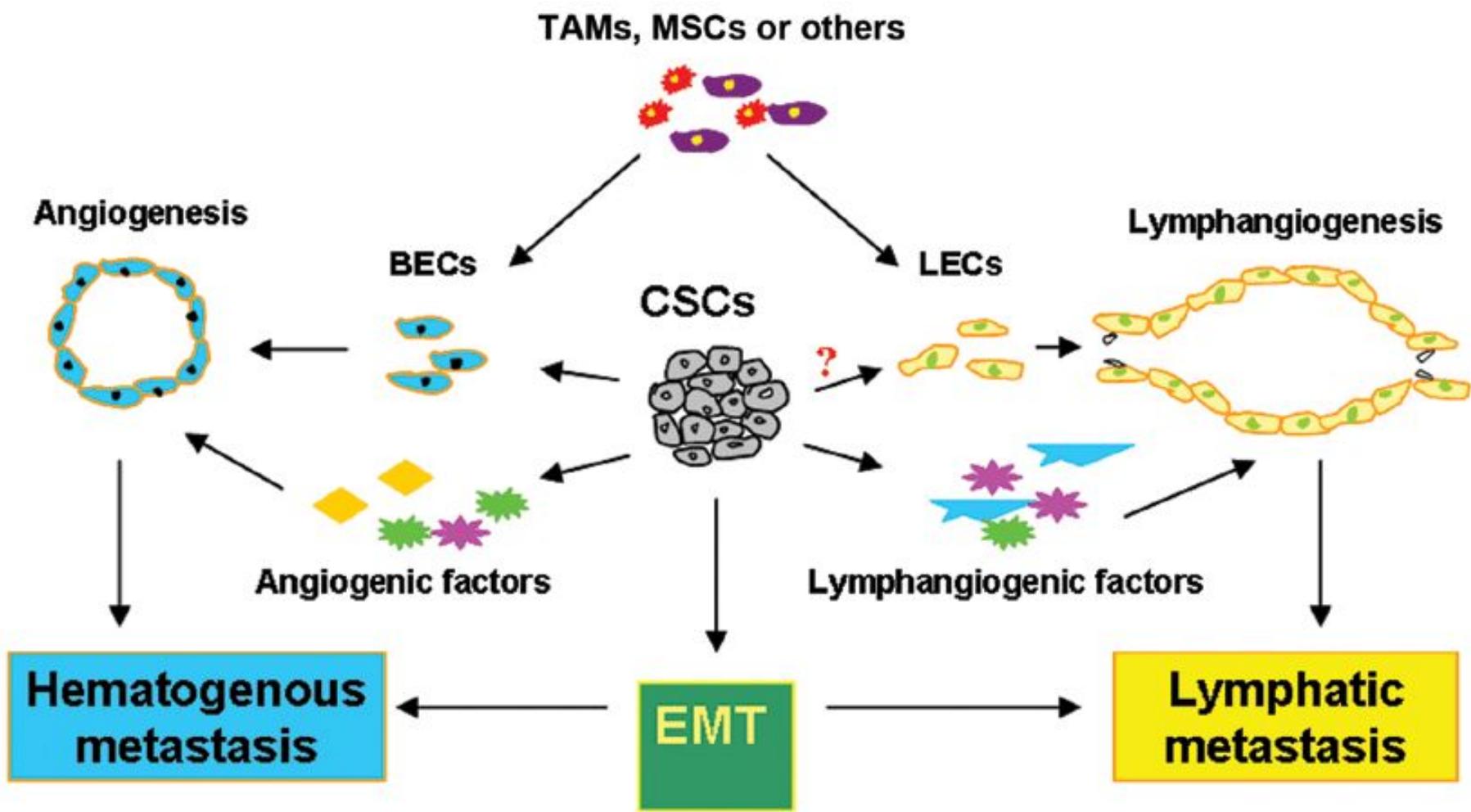


Figure 2 | Intravasation: signalling pathways that regulate entry into the vasculature. To intravasate, invading cancer

Пути метастазирования

- 1) Гематогенный
- 2) Лимфогенный
 - В любом случае попадает в кровоток
 - По сути, поражение лимфоузлов – только лишь важный диагностический признак, но для метастазирования – это тупик
- 3) Имплантационный



Выживание в кровотоке

CDC's – Circulating Tumor Cells

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК)

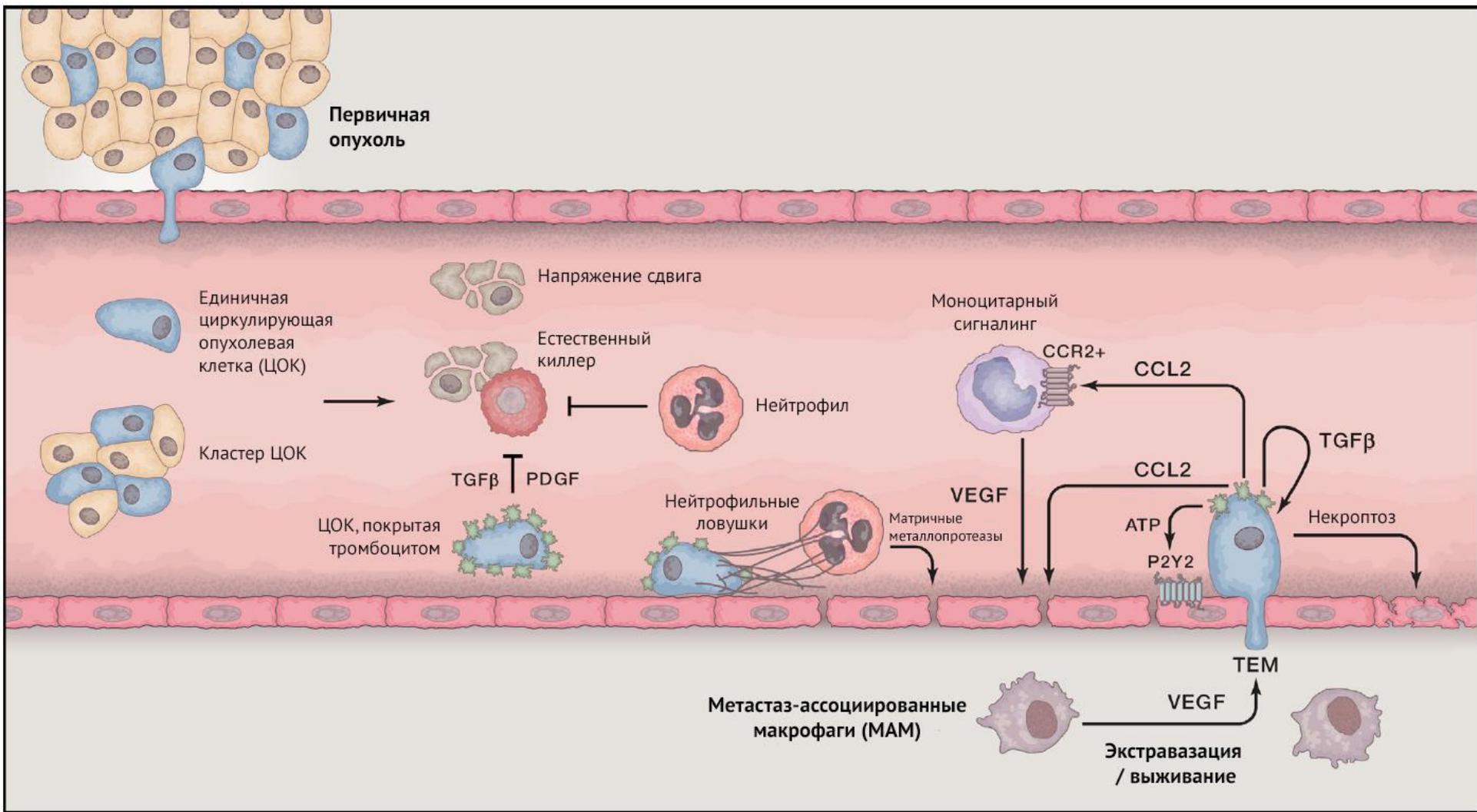
- ✓ Вынуждены избегать различные источники клеточной смерти

Какие:

- Эпителиальные клетки, которые потеряли связь с базальной мембраной и попали в кровоток обычно подвергаются апоптозу
- Иммунный надзор (особенно, НК-клетки)
- Гидродинамические перегрузки и гемодинамический удар

Защита в кровотоке

- 1) после интравазации опухолевые клетки покрываются тромбоцитами
 - Вырабатывают факторы, ингибирующие NK-клетки
 - Физическая оболочка
 - Активируют программу EMT в ЦОК
- 2) Нейтрофилы могут обеспечивать защиту от атак NK-клеток и способствовать экстравазации



Экстравазация

Вопрос: имеет ли значение для опухолевых клеток, куда метастазировать?

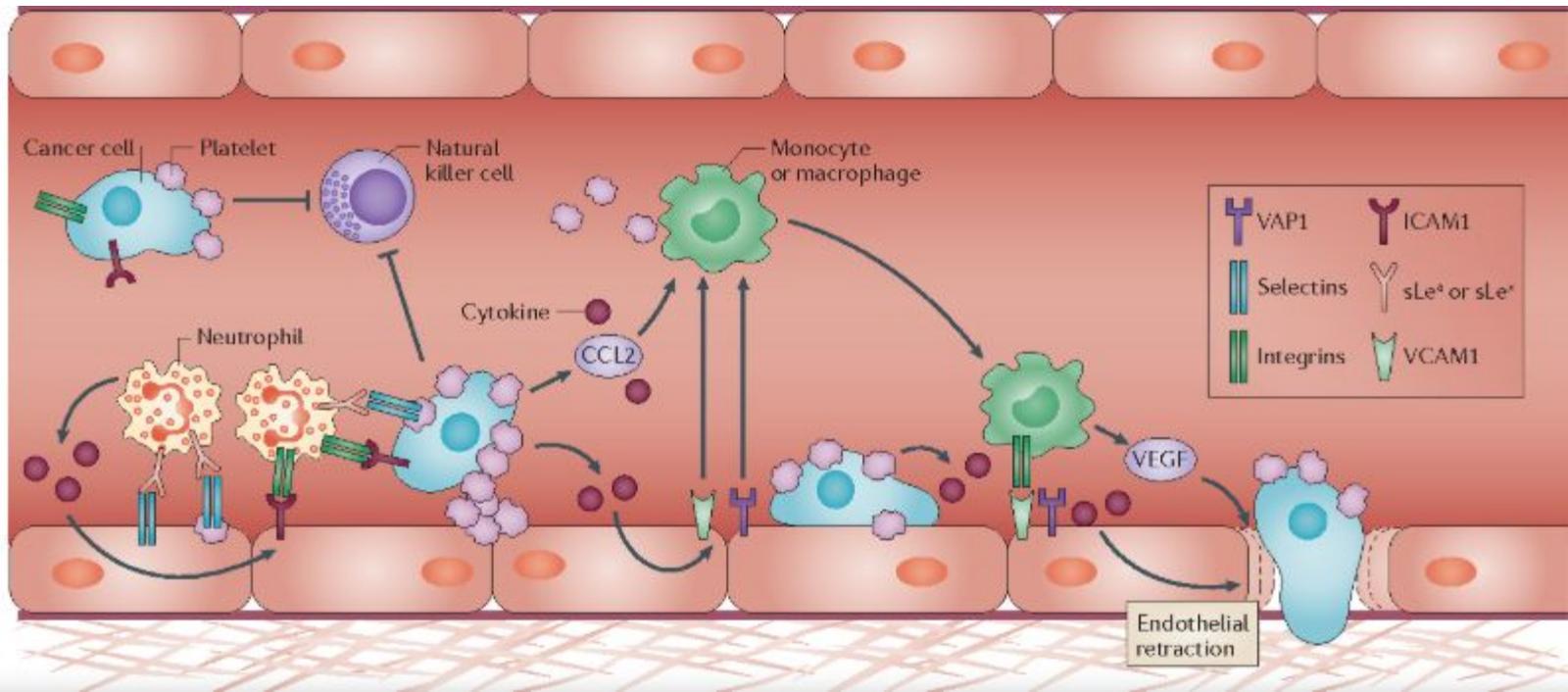
Ответ: да. Каждая первичная опухоль имеет характерные сайты метастазирования

Тип опухоли	Частые сайты метастазирования
Рак молочной железы	Кость, легкие, печень, ГМ
Рак простаты	Кость, печень, легкие
Рак легкого	Легкие, надпочечники, печень, кости, ГМ
Колоректальный рак	Печень, легкие, брюшина
Рак печени	Брюшина, легкие, кость
Рак желудка	Печень, легкие, брюшина

Механизм

Сопровождается **трансэндоthелиальной миграцией**

- 1) АТФ: эндотелиальные клетки отступают друг от друга
- 2) Белки, которые нарушают целостность сосудов
- 4) Индукция запрограммированного некроза эндотелиальных клеток
- 5) Разрыв сосуда растущей опухолью

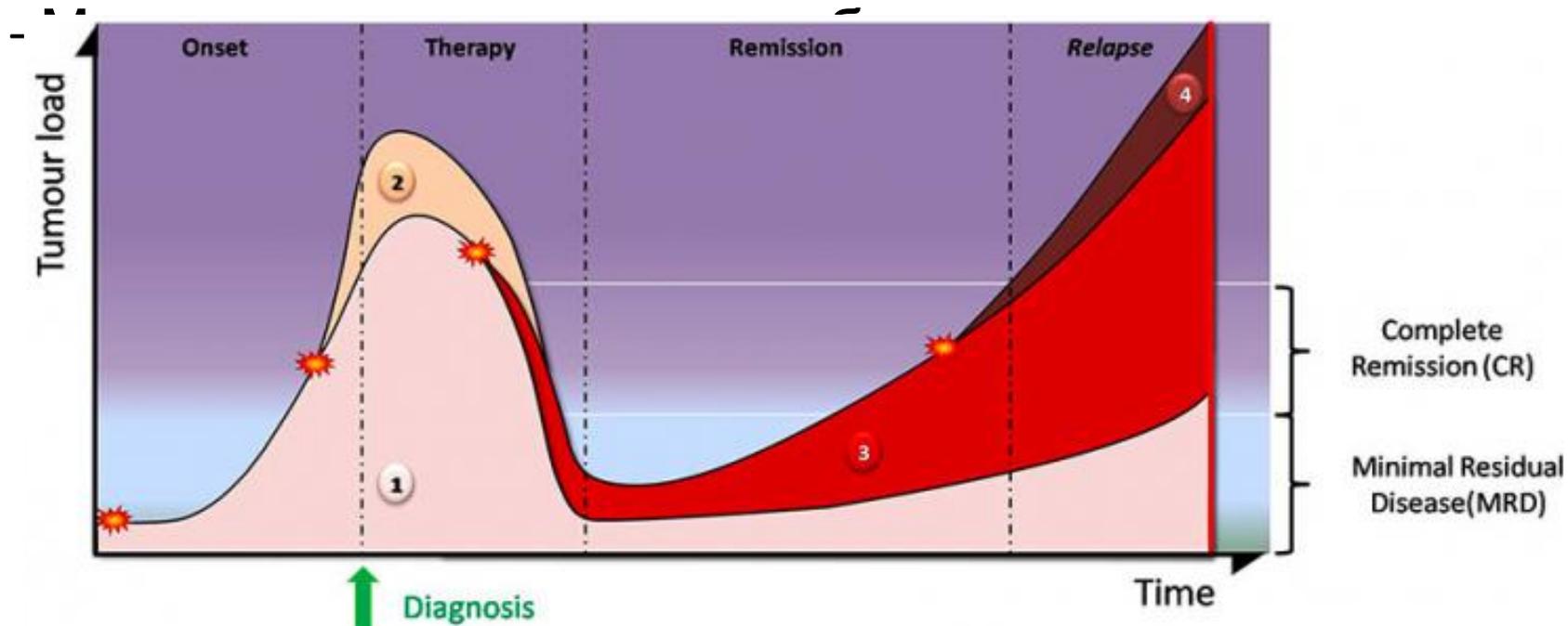


Неактивное состояние

Дремлющие диссеминированные опухолевые клетки

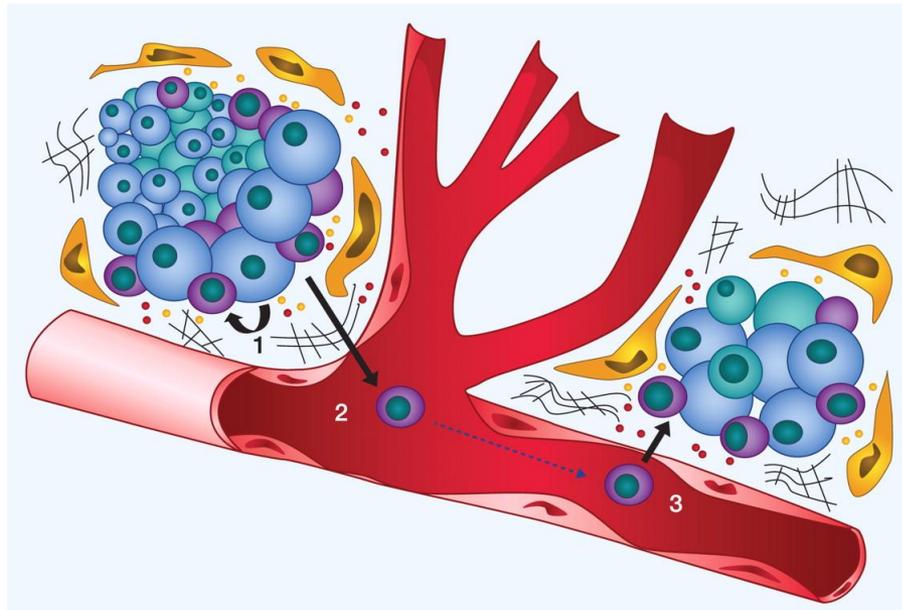
- ✓ Не начинают сразу делиться
- ✓ Могут стать активными через годы и даже десятилетия
- ✓ Не гибнут от терапии

Minimal Residual Disease — MRD



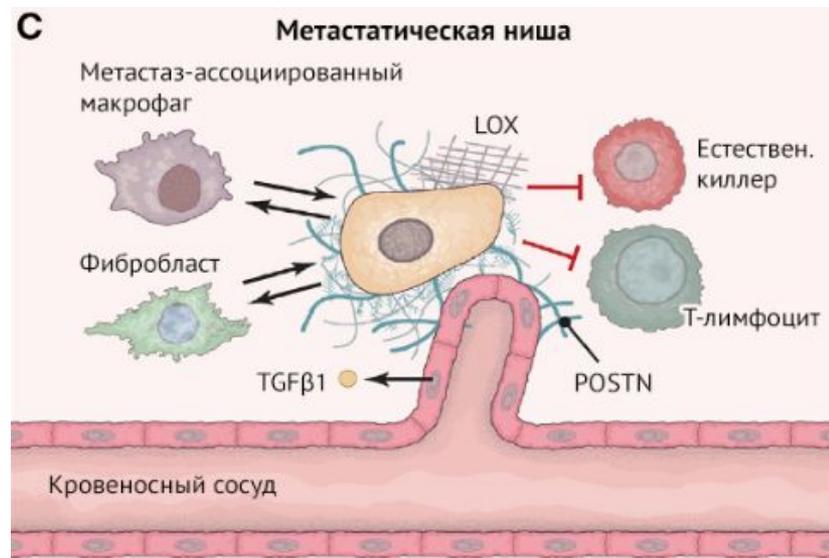
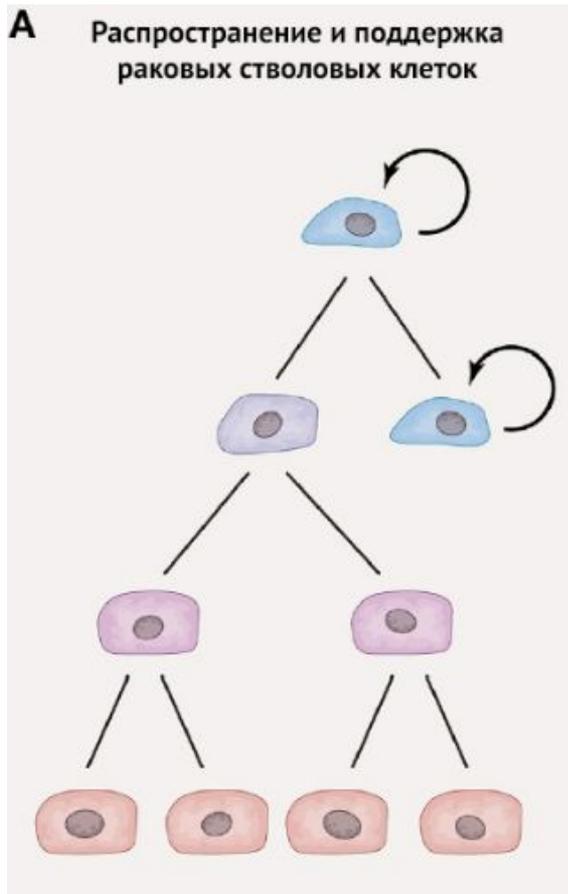
Спящая ниша

- обеспечивают выживание ДОК, сдерживают пролиферацию и, возможно, обеспечивают устойчивость к терапевтическим агентам
- неактивные ДОК могут занимать нишу, которая в норме предназначена для популяций стволовых клеток
- часто **периваскулярная** ниша



Вторичный опухолевый рост

Условия



Вопрос: если рак молочной железы метастазирует в легкие – это рак легкого или рак молочной железы?

Ответ: это метастатический рак молочной железы

«Экология» рака

	Экология	Биология опухоли
Биосфера	Земля	Пациент
Экосистема	Озеро	Орган
Виды	Животные и растения	Типы клеток
Инвазивные методы	Бобр, кудзу	Опухолевая клетка
Расселение	Миграция организмов	Инвазия и метастазирование
Коллапс экосистемы	Массовое исчезновение	Смерть

Распространение на длинное расстояние – высокий риск:

- снижается кратковременная приспособляемость
- потеря способности делиться
- изменения в метаболизме
- потеря энергии на переход в мигрирующую стадию
- кровь - чужая и враждебная среда (истребление клеток, незнакомые источники энергии)
- риск того, что вторичная среда будет враждебной или не найдется совсем

Но тогда зачем?

Гипоксия, повышенная кислотность и пониженное количество питательных веществ → **ПОИСК НОВЫХ ресурсов**

Метастатический рак – неизлечимое заболевание

Потеря функции

Кровотечение

Инфекция

Кахексия

я

КАК МЕТАСТАЗЫ УБИВАЮТ?

Повреждения
вследствие
лечения

Нарушение
электролитного
баланса

Эмболия
легочной артерии

Пятилетняя выживаемость в зависимости от стадии, США, 2008-201

	All stages	Local	Regional	Distant
Breast (female)	90	99	85	27
Colon & rectum	65	90	71	14
Colon	64	90	71	14
Rectum	67	89	70	15
Esophagus	19	45	24	5
Kidney†	75	93	69	12
Larynx	61	78	46	34
Liver‡	18	31	11	2
Lung & bronchus	19	56	30	5
Melanoma of the skin	92	98	64	23
Oral cavity & pharynx	65	84	65	39
Ovary	47	92	75	29
Pancreas	9	34	12	3
Prostate	98	>99	>99	30
Stomach	31	68	31	5
Testis	95	99	96	74
Thyroid	98	>99	98	56
Urinary bladder§	77	69	35	5
Uterine cervix	66	92	56	17
Uterine corpus	81	95	69	16

Source: Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute, Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER website April 2018.

Выводы:

- 1) Метастазирование – многоэтапный процесс
- 2) Один из ключевых моментов - эпителиально-мезенхимальный переход
- 3) Судьба распространения сильно зависит от событий в кровеносной системе
- 4) Процесс активной метастатической колонизации зависит от:
 - Распространения раковых стволовых клеток
 - Включения адаптивных программ
 - Создания благоприятной микросреды

Список литературы

1. <https://medach.pro/post/2267> - перевод статьи «Emerging Biological Principles of Metastasis Arthur» (W. Lambert, Diwakar R. Pattabiraman, and Robert A. Weinberg)
2. <https://www.coursera.org/learn/cancer> - курс Introduction to the Biology of Cancer



TIME FOR

QUESTIONS

12

1

2

3

4

**Спасибо за
внимание!**

