

Морфологические и клинические аспекты предрака в гинекологии

Рак – это результат накопления определенных поломок в генетике клетки в течение всей жизни человека. Порой эти поломки зафиксированы в «драйверных генах», которые участвуют в регуляции функционирования клетки (дифференцировки, пролиферации, апоптоза и т.д.). От конфигурации этих поломок к началу развития злокачественного процесса будет зависеть течение канцерогенеза и судьба пациента.

«Естественная история» развития злокачественного процесса

- Этап накопления генетических мутаций, эпигенетических модификаций (в среднем 30 - 50 лет)
- Этап биохимического преобразования (1 - 5 лет)
- Этап морфологических преобразований (необратимые изменения): генетическая, эпигенетическая, клеточная, тканевая гетерогенность (5 - 15 лет)

Морфологический канцерогенез

Накопление поломок в генах ключевых клеток (стволовых, регенераторных)

↓

Накопленная эпигенетика + истинные мутации

↓

Критическая ситуация

↓

Ключевые клетки начинают подвергаться тем изменениям, которые заложены в «поломанных» генах

↓

«Опухолевые стволовые» клетки

↓

Морфологический канцерогенез

Этап морфологических преобразований

- Начало метастазирования при популяции опухолевых клеток 10³
- Начало клинической онкологии при популяции опухолевых клеток 10⁹
- Смерть при популяции 10¹³

Первичное опухолевое микроокружение

- Так называемая начальная (первичная) опухолевая клетка находится в зоне первичного опухолевого микроокружения, в котором происходят важные процессы, обеспечивающие канцерогенез.
- В основе первичного микроокружения лежит воспаление, с самого начала сопровождающее опухолевый процесс.

Первичные опухолевые клетки находятся в зоне гипоксии



Необходимость «переформатирования» микроокружения с целью обеспечения условий для полноценного развития опухолевой клетки



Возникает воспалительная реакция



Мощная экспрессия цитокинов



Начальный ангиогенез

Структура микроокружения: клетки органа или ткани, окружающие первичную опухолевую клетку, кровеносные сосуды, внеклеточный матрикс, воспалительные клетки, сигнальные молекулы и т.д.

- Опухолевое микроокружение имеется не только вокруг первичной опухолевой клетки, но и в зонах инвазии и метастазирования.
- На момент инвазии и/или метастазирования опухоли ее качественные характеристики уже реализованы, и она начинает проявлять себя в количественном отношении.
- Происходит накопление клеточной опухолевой массы, усиление гетерогенности, формирование резистентности.

Модели роста опухоли

- Экспоненциальная – пролиферация постоянной доли объема опухоли (экспериментальные опухоли)
- Модель Гомперца-Мейкема – на начальном и заключительном этапе наблюдается низкая пролиферация и только в середине жизни опухоли – пролиферация высокая.
- Дискретная модель (утвержденная) – чередование этапов резкой пролиферации с этапами дормантности (состояние покоя).

Исследование Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. N Engl J Med. 1993;328(17):1237-43

Постмортальные исследования - причины смерти не связаны с раком.

- *Рак in situ можно найти в молочной железе у 39% женщин в возрасте 40-50 лет, хотя только у 1% женщин рак молочной железы диагностируется клинически в этом возрастном диапазоне.*
- *У 48% мужчин в возрасте 55-65 лет обнаружен рак предстательной железы in situ.*