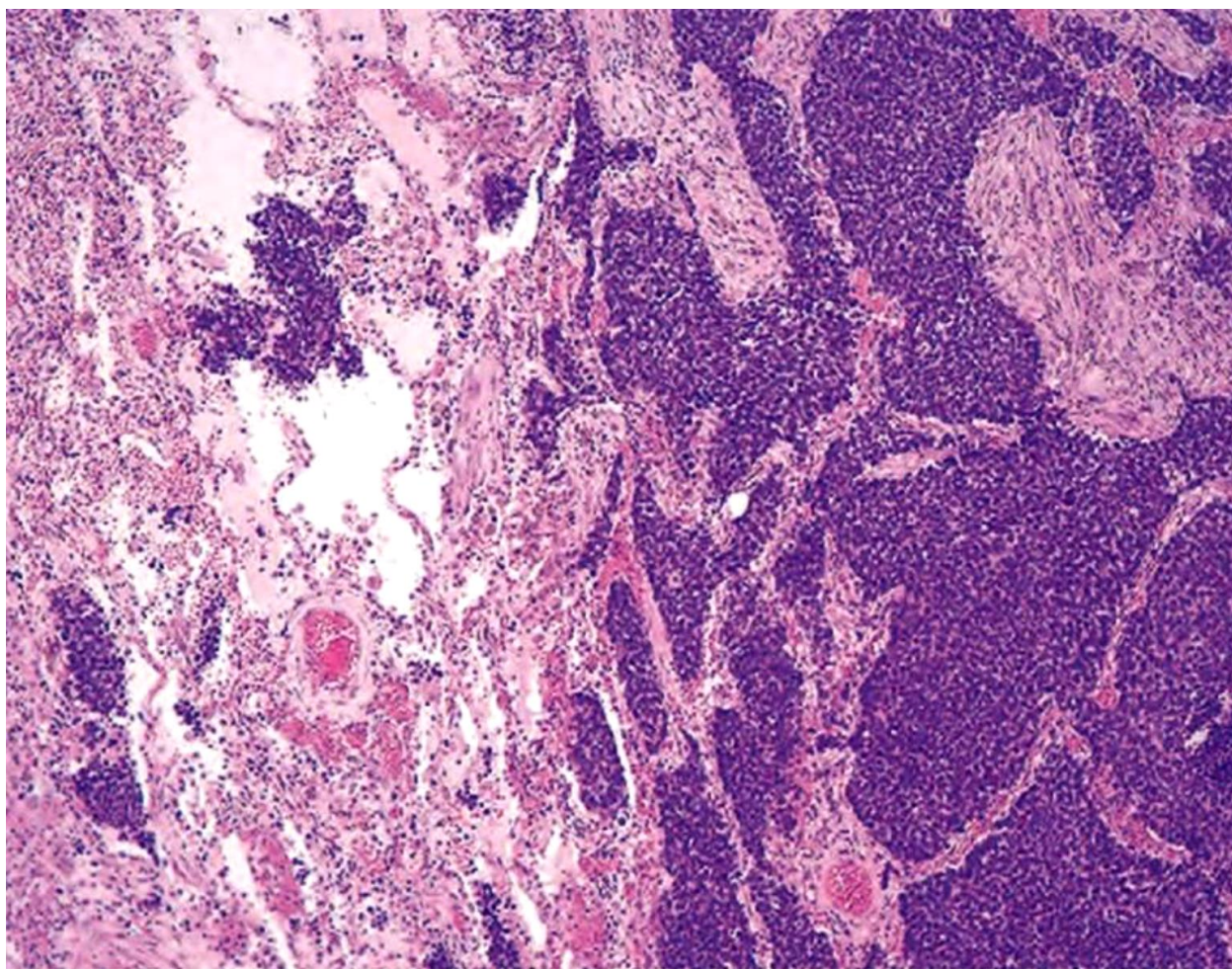


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

И.Ю. Макаров, Н.В. Меньщикова, Н.Р. Левченко, Э.Э. Абрамкин



ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Благовещенск 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО АМУРСКАЯ ГМА МИНЗДРАВА РОССИИ

КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ С КУРСОМ СУДЕБНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Учебное пособие для студентов
лечебного и педиатрического факультетов

Благовещенск 2021

УДК 626-006-053.2

ББК

Рецензенты:

Надеев А.П. д.м.н., профессор, зав. Кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Евсеев А.Н. д.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

Авторы:

Макаров И.Ю. д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Меньщикова Н.В. к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Левченко Н.Р. к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Абрамкин Э.Э., ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ: Учеб. Пособие/И.Ю. Макаров, Н.В. Меньщикова, Н.Р. Левченко, Э.Э. Абрамкин. – Благовещенск: ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, 2021. – 102с.

Учебное пособие направлено на усвоение студентами знаний об этиологии, патогенеза и основных морфологических особенностях опухолей. Подробно изложена патологоанатомическая классификация опухолей, исходя из их гистогенеза. Детально рассмотрены теории опухолевого роста. Разобраны признаки злокачественных и доброкачественных опухолей – их отличия, предраковые состояния, формы роста и виды метастазирования. Методическое пособие иллюстрировано макро- и микрофотографиями, наглядно демонстрирующими патологические процессы.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальностям: 31.05.01 – Лечебное дело, 31.05.02 – Педиатрия.

УДК 626-006-053.2

ББК

Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В.,
Левченко Н.Р., Абрамкин Э.Э.,
ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России, 2021

СОДЕРЖАНИЕ:

1	Введение	5
2	Номенклатура	5
3	Этиология и патогенез опухолей	6
4	Механизмы опухолевого роста	10
5	Основные свойства опухолей	11
6	Метастазирование	25
7	Морфология опухолевого роста	30
8	Характер роста опухоли	34
9	Взаимодействие опухоли и организма	37
10	Классификация опухолей	39
11	Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органоспецифические)	40
11.1	Доброкачественные опухоли из эпителия	41
11.2	Злокачественные опухоли из эпителия	43
12	Тестовые задания	53
13	Ситуационные задачи	58
14	Мезенхимальные опухоли	61
14.1	Доброкачественные опухоли из производных Мезенхимы	61
14.2	Злокачественные опухоли из производных мезен- химы	76
15	Опухоли меланинообразующей ткани	84
16	Опухоли нервной системы и оболочек мозга	87
16.1	Опухоли центральной нервной системы	89
16.2	Опухоли автономной (вегетативной) нервной си- стемы	92
16.3	Опухоли периферической нервной системы	93
17	Тератомы	93
18	Тестовые задания	96
19	Список литературы	101

1. ВВЕДЕНИЕ

Онкология (от греч. *ὄγκος* – опухоль) – раздел медицины, изучающий доброкачественные и злокачественные опухоли, механизмы и закономерности их возникновения и развития, методы их профилактики, диагностики и лечения.

Онкологические болезни представляют собой обширный и разнородный класс заболеваний. Онкологические заболевания являются системными и затрагивают, так или иначе, все органы и системы человека. Существует множество форм и вариантов течения рака. Хотя пациенты часто воспринимают онкологический диагноз как приговор, далеко не все даже злокачественные опухоли приводят к смерти. Современные исследования продемонстрировали, что у каждого человека в организме регулярно возникают раковые клетки и микроопухоли, которые гибнут и рассасываются под воздействием системы противоопухолевого иммунитета.

Среди причин смерти онкологические заболевания занимают второе место после сердечно – сосудистых. Характерен ежегодный рост их частоты.

2. НОМЕНКЛАТУРА

Опухоль (новообразование; устар. – тумор, неоплазма, бластома) – это патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки.

Развитие опухоли – процесс многоступенчатый; в его основе лежат мутации – нелетальные повреждения генетического аппарата (генома). Ведущую роль играет активация или, наоборот, супрессия таких генов, как протоонкогены, гены – супрессоры рака, гены репарации ДНК, гены апоптоза и пролиферации.

Название опухолей образуется, как правило, из корня названия исходной ткани с прибавлением суффикса «ома». Однако в медицинской практике и в литературе в качестве синонимов для понятия «опухоль» используют греческие и латинские термины – неоплазма (*neoplasma*), бластома (*blastoma*), тумор (*tumor*). Кроме того, для обозначения доброкачественных опухолей из эпителия используют термин эпителиома, для злокачественных опухолей из эпителия – рак или карцинома (*cancer, carcinoma*), для злокачественных опухолей мезенхимального происхождения саркома (*sarcoma*). В английской литературе термин рак (*cancer*) может обозначать злокачественные опухоли в целом, но в профессиональной русскоязычной медицинской

литературе термином «рак» именуют злокачественные опухоли из эпителия.

3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ

Различные этиологические факторы, способные вызвать развитие опухолей, называются канцерогенными факторами, или канцерогенами. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название канцерогенеза.

ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА



Выделяют 3 основные группы канцерогенных агентов: химические, физические (радиационные) и вирусные. Полагают, что 80-90% злокачественных опухолей являются результатом неблагоприятного воздействия

окружающей среды. Таким образом, проблема рака может считаться экологической проблемой. Среди причин развития опухолей человека и животных называют различные канцерогенные агенты, что легло в основу построения множества теорий канцерогенеза.

Основными теориями являются:

1. Теория химических канцерогенов;
2. Теория физических канцерогенов;
3. Вирусно-генетическая теория;
4. Инфекционная теория;
5. Полиэтиологическая теория.
6. Дизонтогенетическая теория Ю. Конхайма, или теория эмбриональных зачатков.

Теория химических канцерогенов

Вероятно, первое наблюдение химического канцерогенеза у человека принадлежит П. Потту (1775), описавшему рак мошонки у трубочистов. С тех пор список потенциальных химических канцерогенов расширился до нескольких тысяч; из них только 20 инициируют опухоли человека. Примерами могут служить профессиональные опухоли – рак мочевого пузыря у работающих с анилиновыми красителями, рак лёгкого у лиц, контактирующих с асбестом, рак печени работников поливинилхлоридного производства и др.

Канцерогенные агенты в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК подразделяют на 2 группы: генотоксические и эпигенетические. К генотоксическим канцерогенам относят полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др. Эпигенетические канцерогены представлены хлорорганическими соединениями, иммунодепрессантами и другими. Они не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, но их введение вызывает развитие опухолей.

Происхождение химических канцерогенов может быть экзо- и эндогенным. Известными эндогенными канцерогенами являются холестерин, желчные кислоты, триптофан, некоторые стероидные гормоны, перекиси липидов. Накоплению эндогенных канцерогенов в организме могут способствовать некоторые заболевания, а также хронические гипоксические состояния.

Эффект химических канцерогенов зависит от длительности введения и его дозы, хотя нет той пороговой минимальной дозы, когда канцерогенный агент может считаться безопасным.

Теория физических канцерогенов

К физическим канцерогенам относят 3 группы факторов:

- солнечную, космическую и УФ-радиацию;
- ионизирующую радиацию;
- радиоактивные вещества.

Солнечная, космическая и УФ-радиации являются самыми распространёнными канцерогенными факторами, с которыми приходится контактировать человеку. Имеются убедительные доказательства канцерогенного эффекта солнечной радиации. Известны факты о предрасположенности к развитию меланом у жителей околоэкваториальных регионов, особенно обладающих белой кожей с низким уровнем синтеза меланина, который защищает клетки кожи от мутагенного воздействия УФ. Особого внимания заслуживает вопрос о развитии опухолей под действием как ионизирующей, так и неионизирующей радиации. Актуальность этой проблемы стала особенно высока во второй половине XX в. в связи с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, ядерными испытаниями и авариями на атомных электростанциях, а также с использованием рентгеновских лучей в медицине. Следует подчеркнуть, что как химические, так и физические канцерогены реализуют канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

Профессиональный рак лёгкого, вызванный вдыханием радиоактивного газа радона, был впервые описан у шахтёров урановых рудников. Саркома костей у рабочих, разрисовывающих циферблаты часов люминесцирующими красителями, также связана с накоплением в костях радиоактивных частиц.

Радиационные катастрофы, такие как атомная бомбардировка японских городов во время Второй мировой войны, ядерные испытания на полигонах в области Семипалатинска и Маршалловых островов, а также авария 1986 г. на Чернобыльской атомной электростанции привели к резкому росту онкологических заболеваний среди пострадавшего населения. Был отмечен рост в несколько раз развития лейкозов и солидных опухолей, в первую очередь рака щитовидной железы, особенно среди детей.

Инфекционная теория – вирусный и микробный канцерогенез

Основоположником инфекционной теории канцерогенеза является отечественный онколог Л.А. Зильбер. Согласно этой теории, ряд опухолей может развиваться под действием особых вирусов, которые называются онкогенными.

Онкогенные вирусы отнесены к семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов. ДНК-онковирусы встраиваются полностью или частично в геном клетки-хозяина и в подавляющем большинстве случаев вызывают гибель этой клетки. Основной механизм смерти инфицированной клетки связан с разрушением её мембраны в момент выхода вирусных частиц. Высказывается предположение, что при попадании ДНК-онковируса в чувствительные клетки, злокачественная трансформация возникает только в одном из миллиона случаев. К ДНК-онковирусам относятся аденовирусы, вирусы группы герпеса, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В. Вирусы этой группы значительно чаще вызывают различные инфекционные болезни, нежели опухолевый рост.

РНК-онковирусы относят к ретровирусам, они не приводят (за исключением ВИЧ и вируса гепатита С) к развитию инфекционных заболеваний. Многие из ретровирусов существуют в организме хозяина годами, не вызывая при этом никаких патологических явлений. Инфицированная вирусом клетка не погибает, так как РНК-вирусы покидают её РНК без разрушения клеточной мембраны, и это делает РНК-вирусы весьма эффективными в отношении трансформации клеток. Известно множество онкогенных ретровирусов, вызывающих развитие сарком, лейкозов и солидных опухолей у животных и людей.

В настоящее время известно более 100 генов вирусов, ответственных за развитие опухолей. Их называют вирусными онкогенами.

Канцерогенез может быть связан и с бактериями. *Helicobacter pylori* – бактерия, обитающая в слизистой оболочке желудка в норме и приспособленная к условиям жизни в кислой среде, признана этиологическим фактором в развитии рака желудка и лимфом.

Полиэтиологическая теория

Эта теория объединяет все другие теории, поскольку опухоли – множество разных болезней, причём в развитии каждой из них могут участвовать разные этиологические факторы. Кроме того, эффект всех известных канцерогенов может суммироваться и усиливаться. Достижения экспери-

ментальной и клинической онкологии XX в. позволили установить, что развитие опухолей под влиянием различных канцерогенных агентов является результатом возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК. Это заключение подтверждается тремя группами фактов:

- наличием корреляций определённых хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей;
- развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов;
- обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов.

4. МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Выделяют 7 основных механизмов опухолевого роста:

- Автономность роста: опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов.
- Нечувствительность к сигналам, запрещающим рост: опухоль может не отвечать на молекулы, которые блокируют рост нормальных клеток.
- Уклонение от апоптоза: опухолевые клетки могут обладать резистентностью к апоптозу в результате инактивации p53 или активации антиапоптотических генов.
- Безграничный потенциал репликации: опухолевые клетки имеют способность к безграничной пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы.
- Постоянно поддерживаемый ангиогенез: опухолевые клетки, как и нормальные клетки, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам.
- Способность к инвазии и метастазированию: метастазирование опухолей – основная причина смерти от рака – инициируется как самой опухолевой клеткой, так и её микроокружением.

- Геномная нестабильность в результате дефектов в репарации ДНК: под действием канцерогенов или при нерегулируемой клеточной пролиферации в опухолевых клетках может нарушаться репарация ДНК, что приводит к геномной нестабильности, мутациям в протоонкогенах и генах – супрессорах рака.

5. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛИ

Основными свойствами опухолей являются автономный рост, наличие атипизма, способность к прогрессированию и метастазированию.

Автономность и темпы роста

Автономный рост характеризуется отсутствием контроля пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток со стороны организма – опухоленосителя. Клетки опухолей переходят на аутокринный и паракринный механизм регулирования своего роста. При аутокринной стимуляции роста опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста или онкобелки – аналоги факторов роста. Так происходит, например, в мелкоклеточном раке лёгкого, клетки которого продуцируют бомбезин и одновременно рецепторы к нему. При этом происходит и паракринная стимуляция, поскольку бомбезин может взаимодействовать с соседними клетками.

Вместе с тем автономность опухоли относительна, поскольку опухолевая ткань получает от организма приносимые с током крови различные питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины. Кроме того, она испытывает воздействие иммунной системы и прилежащей окружающей неопухоловой ткани. Таким образом, автономность опухоли следует понимать не как полную независимость опухолевых клеток от организма, а как приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению. В злокачественных опухолях автономный рост выражен значительно, и они растут быстро, прорастая в прилежащие нормальные ткани. В доброкачественных опухолях он выражен крайне слабо некоторые из них поддаются регуляторным воздействиям, растут медленно, не прорастая в соседние ткани.

Темпы роста опухолей определяются тремя факторами: временем удвоения опухолевых клеток, фракцией опухолевых клеток, составляющих репликативный пул, и скоростью выхода клеток из митотического цикла и их смерти. Общее время на прохождение митотического цикла для опухолевых такое же или даже большее, чем для соответствующих нормальных

клеток. Следовательно, рост опухоли не связан с простым укорочением времени их митотического цикла. Группа клеток опухоли, составляющих пролиферирующий пул, называется фракцией роста. По мере роста опухоли, её клетки покидают пролиферирующий пул в результате слушивания, недостаточного питания, некроза, апоптоза, дифференцировки, возвращения в пул непролиферирующих опухолевых клеток. Таким образом, к моменту клинической диагностики большинство опухолевых клеток не относится к пролиферативному пулу. Даже в некоторых быстро растущих опухолях фракция растущих клеток составляет около 20% клеток или менее. В конце концов прогрессия опухолей и скорость их роста определяется преобладанием процессов клеточной продукции над их потерей. В ряде опухолей, прежде всего тех, которые содержат относительно большую фракцию растущих клеток, дисбаланс значителен, что приводит к более быстрым темпам, роста по сравнению с опухолями, в которых пролиферация клеток незначительно превышает их потери. Так некоторые лейкемии, лимфомы, и мелкоклеточный рак лёгкого имеют относительно большую фракцию растущих клеток, что и определяет быстро прогрессирующую клинику. В сравнении с ними многие часто встречающиеся опухоли, такие как рак толстой кишки и молочной железы, характеризуются наличием небольшой фракции растущих клеток, количество пролиферирующих клеток в них превышает клеточные потери примерно на 10%, что способствует их более медленному росту.

Латентный период развития опухоли невозможно предсказать, но он измеряется годами для большинства солидных опухолей, и это ещё раз подчёркивает, что злокачественные опухоли человека диагностируются только после значительных перестроек их клеточного цикла. После того как опухоли становятся клинически выявляемыми, среднее время удвоения объёма таких опухолей, как рак толстой кишки и рак молочной железы, составляет около 2 – 3 месяцев. В действительности рак является непредсказуемым заболеванием. Темпы роста злокачественных опухолей коррелируют в целом с уровнем их дифференцировки, и большинство злокачественных растёт быстрее, чем доброкачественные опухоли. Однако существует много исключений из этого правила. Некоторые доброкачественные опухоли растут быстрее отдельных раковых образований. Более того, темпы роста злокачественных и доброкачественных опухолей не могут быть постоянными в течение их жизни. Такие факторы, как гормональное воздействие, адекватность кровоснабжения или неизвестные воздействия, могут оказывать влияние на темпы роста опухолей. Например, темпы роста лейомиом (доброкачественных гладкомышечных опухолей) матки частично зависят от эстрогенов и могут меняться в зависимости от уровня гормонов.

нередко такие опухоли не увеличиваются в размерах в течение десятилетий. Их рост может прекращаться, а опухоли становятся фиброзированными и кальцинированными после менопаузы. При беременности лейомиомы часто увеличиваются в размерах.

Раковые опухоли отличаются большим разнообразием по темпам роста. Некоторые злокачественные опухоли медленно растут на протяжении многих лет, затем входят в фазу быстрого роста, моментально дают диссеминацию, вызывая смерть пациента в течение нескольких месяцев после диагностики. Вероятно, такое течение опухоли обусловлено появлением агрессивного клона трансформированных клеток. В противоположность этому имеются злокачественные опухоли, растущие относительно медленно, даже медленнее, чем доброкачественные новообразования, есть также исключительные случаи злокачественных опухолей, когда рост практически останавливается на годы. Ещё более исключительными являются случаи, когда некоторые раковые образования исчезают спонтанно, но такие наблюдения исключительно редки.

Патология митоза и апоптоза

Для опухолевой ткани характерна патология митоза, причём митотический цикл, как и в нормальных клетках, состоит из 5 фаз. Длительность митотического цикла в опухолевых клетках, как правило, равна или даже больше, чем в гомологичных зрелых неопухолевых клетках, но фракция делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше и составляет около 20% клеток. Однако в опухолях нарушается регуляция митоза, пролиферации и апоптоза, что приводит к их дисбалансу. Для опухолевого роста известны 2 варианта дисбаланса между пролиферацией и спонтанным апоптозом.

- Недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов. Снижение уровня апоптоза способствует выживанию мутированных клеток и развитию опухолей, что наблюдается при мутациях p53 и в гормонально – зависимых карциномах молочной железы, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз «запрещённых» клонов активированных по каким-либо причинам В – лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней.
- Незавершённый апоптоз в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец. Незавершённый характер апоптоза можно считать про-

явлением его патологии при опухолевом росте. Не исключено, что незавершённый апоптоз может в ещё большей степени стимулировать рост опухоли.

Таким образом, рост опухолевой ткани обеспечивается в основном за счёт увеличения фракции делящихся клеток, дисбаланса между пролиферацией и апоптозом, а также незавершённым характером апоптоза.

Накопление опухолевых клеток может быть результатом не только усиленной пролиферации за счёт активации стимулирующих рост онкогенов или инактивации подавляющих рост генов супрессоров в опухоли, но и возникать вследствие мутаций в генах, которые регулируют апоптоз, представляющий собой барьер, который должны преодолеть клетки в ходе канцерогенеза. Во взрослом организме апоптоз является физиологическим ответом на ряд патологических ситуаций, которые могут привести к развитию злокачественных опухолей. Клетка с повреждённым геномом может подвергнуться самоубийству, предотвратив тем самым накопление мутаций в её потомстве. Множество разнообразных сигналов, начиная от повреждения ДНК и кончая потерей адгезивных свойств базальной мембраны, могут запускать апоптоз. Идентифицирована большая семья генов, регулирующих апоптоз. Как упомянуто выше, важнейший проапоптотический ген – p53, вызывающий апоптоз клеток, не способных регулировать повреждённую ДНК. В опухоли апоптоз может быть нарушен как за счёт мутаций в проапоптотических сигнальных путях, так и в результате потери молекул – контролёров целостности генома, таких как p53.

Нарушение ингибирования роста – фундаментальный процесс, лежащий в основе канцерогенеза. В то время как онкогены кодируют белки, стимулирующие рост клеток, продукты генов – супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток. Очевидно, белковые продукты генов – супрессоров опухолей формируют сеть контрольных пунктов, которые предотвращают бесконтрольный рост. Многие гены супрессоры, входящие в эту сеть, такие как RB и p53, распознают генотоксический стресс любой природы и отвечают на него, блокируя их пролиферацию. В нормальных клетках экспрессия онкогенов скорее приводит к их покою или старению (онкоген – индуцированное старение), нежели к бесконтрольной пролиферации. В конце концов рост – ингибирующие сигнальные пути могут побуждать клетки к апоптозу. Ряд генов – супрессоров, принимающих участие в дифференцировке клеток, заставляют клетки поступать в постмитотический дифференцирующийся пул клеток, не имеющих репликативного потенциала.

Дифференцировка (созревание) опухолевых клеток определяется по степени морфологического и функционального сходства с их нормальными зрелыми тканевыми аналогами. Доброкачественные опухоли отличаются достаточно высокой дифференцировкой клеток, но в них имеются нарушения в структуре и соотношении стромы и паренхимы. Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки опухолевых клеток, включающим спектр от хорошо дифференцированных до полностью не дифференцированных неоплазм. Промежуточное место между крайними степенями дифференцировки клеток при злокачественных опухолях занимают так называемые умеренно дифференцированные злокачественные опухоли.

Потеря дифференцировки, или **анаплазия**, является отличительным признаком злокачественности.

Как можно полагать, чем выше уровень дифференцировки трансформированных клеток, тем ближе они по своим функциональным характеристикам к нормальным клеткам. Так, доброкачественные и высокодифференцированные карциномы эндокринных желёз часто сохраняют способность к продукции гормонов, так же как исходная зрелая ткань. Повышение уровня гормонов в крови используется для диагностики таких опухолей. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак продуцирует цитокератин, а высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома содержит желчь. Анаплазированные недифференцированные опухолевые клетки, независимо от их гистогенеза, теряют способность напоминать исходные зрелые ткани, в которых они возникли. В некоторых случаях в опухолях возникает новая функциональная активность. В ряде опухолей продуцируются фетальные протеины, не синтезирующиеся соответствующими зрелыми клетками у взрослых. Карциномы неэндокринного происхождения могут секретировать различные гормоны. Быстро растущие, менее дифференцированные и более анаплазированные опухоли обладают менее выраженной функциональной активностью. Клетки доброкачественных опухолей всегда являются зрелыми и напоминают соответствующие нормальные клетки; опухолевые клетки высокодифференцированных злокачественных опухолей более или менее сохраняют признаки дифференцировки, однако при этом также всегда имеются признаки нарушенной дифференцировки.

Термин «**атипизм**» происходит от греч. *atypicus* – отклонение от нормы. Помимо этого, термина, используются также такие понятия, как анаплазия (возврат к эмбриональному этапу развития) и катаплазия (уподобление эмбриональной ткани). Последний термин более корректен, так

как при опухолевом росте возврата к эмбриональной ткани не происходит, хотя многие свойства опухолевой ткани сближают её с эмбриональной.

В опухолях выделяют **4 вида атипизма**:

1. Морфологический;
2. Биохимический;
3. Антигенный;
4. Функциональный.

Морфологический атипизм

Морфологический атипизм (атипизм структуры опухоли) выражается в том, что ткань опухоли не повторяет строение аналогичной зрелой ткани, и клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения. Морфологический атипизм представлен двумя вариантами: тканевым и клеточным.

- Тканевый атипизм выражается в изменении соотношения между паренхимой и стромой опухоли, изменением величины и формы тканевых структур с появлением уродливых тканевых образований различной величины.

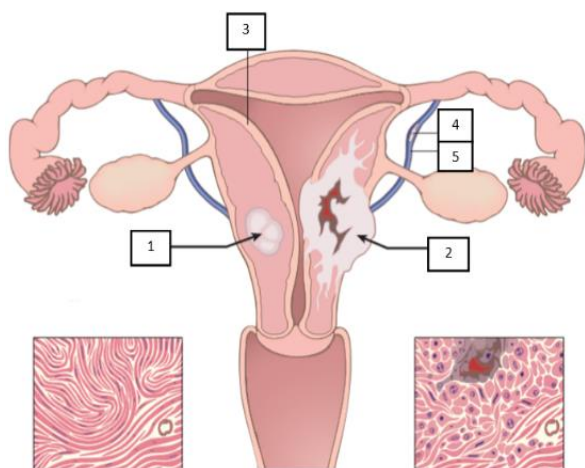


Рис.1. Тканевой атипизм.

1 – лейомиома (доброкачественное образование). Небольшие хорошо разграниченные, медленно растущие узлы. Нет инвазии, нет метастазов, хорошо дифференцируема, 2 – лейомиосаркома (злокачественное образование). Больших размеров, быстро растущая с кровоизлияниями и некрозами опухоль, обладающая низкой степенью дифференцировки и способностью к метастазированию, 3 – эндометрий, 4 – метастаз, 5 – вена.

- Клеточный атипизм заключается в увеличении количества фигур митозов и появлении полиморфизма клеток как по форме, так и по величине. Ядра опухолевых клеток характеризуются полиплоидией и выраженным темным окрашиванием (гиперхромия), они диспропорционально крупные относительно размеров опухолевых клеток, ядерно-цитоплазматическое со-

отношение увеличено в пользу ядра, они полиморфны, часто имеют изрезанные контуры, характерно появление крупных ядрышек. В опухолях обнаруживаются многоядерные клетки и фигуры патологических митозов. Кроме того, анаплазированные клетки обычно не способны поддерживать взаимную ориентацию в тканевых структурах, то есть теряют нормальную полярность. Комплексы опухолевых клеток растут дезорганизованно.

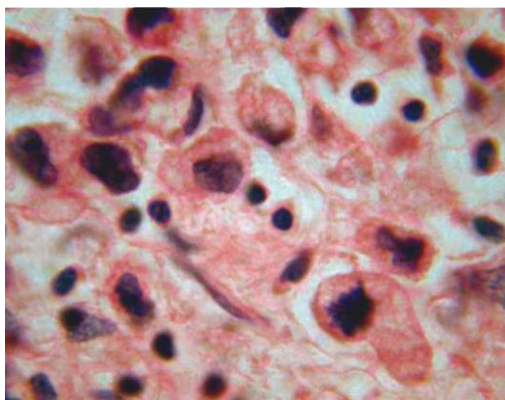


Рис.2. Клеточный атипизм в злокачественной опухоли (гем.-эозин).

Следует подчеркнуть, что клетки в основном злокачественных опухолей и их ядра отличаются значительным полиморфизмом – выраженной вариабельностью по размерам и форме и представлены как крупными клетками, размеры которых превышают в несколько раз размеры соседних клеток, так и мелкими примитивными клетками.



Доброкачественным опухолям свойственен только тканевой атипизм, поскольку они построены из зрелых, дифференцированных клеточных элементов, митозы в зрелых опухолях встречаются крайне редко. Злокачественным опухолям присущи оба типа морфологического атипизма.

Ядра, как правило, резко увеличены, их контуры изрезаны, структура изменена и имеет неупорядоченно расположенный хроматин с конденсацией его в виде глыбок под кариолеммой. При этом увеличивается относительное содержание гетерохроматина. В ядрах могут обнаруживаться разнообразные включения: вирусные частицы, внутриядерные тельца, тубулярные структуры, пузырьки, выросты, карманы ядерной мембраны.

Происходят также изменения ядрышек – увеличение их размеров и количества, появление персистирующих ядрышек, не исчезающих во время митозов. В ядерной мембране опухолевых клеток мало ядерных пор, что затрудняет транспортные связи между ядром и цитоплазмой.

Митозы. В мало- и недифференцированных злокачественных опухолях в отличие от хорошо дифференцированных неоплазм имеется большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью клеток паренхимы недифференцированных опухолей. Следует заметить, что присутствие митозов не всегда соответствует наличию злокачественной опухоли или даже вообще опухолевой ткани. Многие нормальные ткани организма обладают высокими темпами обновления, например, костномозговая ткань, в которой обнаруживаются множественные фигуры митоза, а также неопухолевые патологические процессы, сопровождающиеся пролиферацией клеток, включающих гиперпластические реакции и продуктивное воспаление. Большее значение для подтверждения злокачественного характера опухоли имеет обнаружение атипичных уродливых митотических фигур, характеризующихся иногда триполярным, четырехполярным или мультиполярным митотическим веретеном.

Поверхность опухолевых клеток отличается увеличенной складчатостью, появлением микровыростов, пузырьков, а в ряде опухолей и микроворсинок различной конфигурации и плотности. Полагают, что в области микроворсинок обычно концентрируются рецепторы, способные воспринимать канцерогенные агенты.

Эндоплазматический ретикулум в опухолевых клетках может быть развит в разной степени.

Митохондрии. Усиление анаэробного гликолиза сопровождается уменьшенным количеством митохондрий, а также появлением гигантских

митохондрий с нарушенной ориентацией крист. В то же время имеется небольшое количество опухолей с высоким содержанием митохондрий в цитоплазме (онкоцитомы, зернистоклеточный почечно-клеточный рак).

Особенности цитоскелета опухолевой клетки обусловлены неупорядоченностью расположения его компонентов. Микротрубочки образуют перинуклеарную сеть, а микрофиламенты в виде пучков обычно локализуются под цитолеммой.

Другие изменения. Другими проявлениями анаплазии является образование опухолевых гигантских клеток, содержащих одно или множество гиперхромных ядер. Эти гигантские клетки не следует путать с клетками воспалительного ответа, такими как гигантские клетки Пирогова-Лангханса и гигантские клетки инородных тел, имеющих макрофагальное (моноцитарное) происхождение. Следует также отметить, что растущая опухоль требует достаточного кровоснабжения, тогда как строма её может быть скудной, поэтому во многих анапластических опухолях возникают центрально расположенные крупные очаги ишемического некроза.

Биохимический атипизм

Биохимический атипизм проявляется в метаболических изменениях опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение её роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, который возникает при быстром росте неоплазмы. В опухолевых клетках регистрируется усиленный синтез онкобелков, факторов роста и их рецепторов, синтез эмбриональных белков и рецепторов к ним, превращение опухолевых клеток в факультативные анаэробы, снижение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и гистонов. Биохимический атипизм может быть изучен с помощью морфологических методов – гисто- и иммуногистохимических, поэтому его ещё называют гистохимическим атипизмом.

Антигенный атипизм

Антигенный атипизм опухоли связан с появлением в ней особых антигенов. Наличие опухолеспецифических антигенов доказано как экспериментально, так и клинически. В опухолях человека опухолеспецифические антигены обнаружены лишь в единичных неоплазиях - меланоме, нейробластоме, лимфоме Беркитта, остеогенной саркоме, раке толстой кишки, лей-

козах. Идентификация этих антигенов иммунологическими и иммуногистохимическими методами широко используется в диагностике данных опухолей.

Таким образом, антигенный атипизм опухолей проявляется в появлении опухолеспецифических, онкофетальных антигенов, а также в утрате некоторыми опухолями антигенов гистосовместимости, тканеспецифических антигенов, что приводит к развитию антигенонегативных опухолей и формированию к ним толерантности.

Функциональный атипизм

Функциональный атипизм характеризуется утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам и/или появлением новой функции, не свойственной клеткам данного типа. Например, клетки низкодифференцированного скirrрозного рака желудка прекращают продуцировать секрет и начинают усиленно синтезировать коллаген стромы опухоли.

ПРОГРЕССИЯ И МОРФОГЕНЕЗ ОПУХОЛИ

Согласно теории прогрессии опухолей, постоянно происходит стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею ряда качественно разных стадий. При этом злокачественность опухоли всегда имеет материальную основу в виде активного синтеза определённых онкопротеинов, факторов роста, их рецепторов, что накладывает отпечаток на проявления морфологического атипизма опухоли и используется в прогнозировании жизни онкологических больных.

Теории опухолевой трансформации и раковых стволовых клеток.

Современная наука считает, что наиболее вероятно опухоли развиваются из тканевых стволовых и, возможно, прогенеторных клеток. Клинически обнаруживаемая опухоль уже содержит гетерогенную популяцию клеток, которые возникли в результате клонального роста единственной клетки. Было выдвинуто предположение, что такой клон содержит стволовые раковые клетки, которые по аналогии со стволовыми клетками ткани обладают способностью стать источником развития опухоли и поддерживать её рост. Стволовые клетки рака, иногда называемые иницирующими

клетками, были идентифицированы в раке молочной железы, мультиформной глиобластоме (опухоль головного мозга) и острой миелоидной лейкемии. Стволовые клетки рака составляют менее 2% клеток в карциномах молочной железы и от 0,1% до 1,0% клеток при острой миелоидной лейкемии. Перечисленные результаты имеют важное значение для лечения рака. Методы лечения, которые смогут эффективно убивать потомство стволовых раковых клеток, будут способствовать потере клеток, обеспечивающих рецидив опухоли. Существуют ли стволовые клетки рака во всех опухолях, пока не совсем ясно.

Теории злокачественной трансформации клеток.

- Теория скачкообразной трансформации: опухоль может развиваться без предшествующих изменений тканей, о чём свидетельствуют данные экспериментального вирусного канцерогенеза, а также разнообразные клинические наблюдения. Теоретически возможность скачкообразного развития опухоли подтверждается существованием одноступенчатой модели вирусного канцерогенеза. В подавляющем же большинстве экспериментальных моделей опухолей речь идёт о многоступенчатом развитии опухолей.

- Теория стадийной трансформации при опухолевом росте разработана отечественным учёным онкологом – экспериментатором Л.М. Шабаром, который один из первых указал на решающее значение мутаций соматических клеток в происхождении злокачественных клеток. В 1960-х гг., изучая экспериментальный канцерогенез в различных органах, он предложил выделять 4 стадии в морфогенезе опухолей, причём 3 из них относятся к предопухолевым процессам:

- Очаговая гиперплазия;
- Диффузная гиперплазия;
- Доброкачественная опухоль;
- Злокачественная опухоль.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей, среди них выделяют:

- Стадию предопухоли – гиперплазию клеток и предопухолевые дисплазии;
- Стадию неинвазивной опухоли (рак *in situ*);
- Стадию инвазивного роста опухоли;

- Стадию метастазирования.

Предопухолевая дисплазия

Развитию большинства злокачественных опухолей предшествуют предопухолевые процессы, к которым относят диспластические изменения, характеризующиеся развитием патологических процессов как в паренхиматозных, так и в стромальных элементах. Основными морфологическими критериями дисплазии считают проявление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной общей структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируют изменения состава межклеточного матрикса, проявление клеточного инфильтрата, фибробластическую реакцию и др. При дисплазии эпителия обнаруживаются полиморфные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигуры митозов не только в базальных отделах, утолщается базальная мембрана, накапливаются определённые типы коллагенов и появляются лимфоидные инфильтраты. Наличие опухолевых клеток при сохранной базальной мембране в очагах дисплазии эпителия послужило основанием для введения термина «интраэпителиальная неоплазия». Выделяют 3 степени интраэпителиальной неоплазии в зависимости от выраженности признаков клеточной атипии и количества митозов. При предлейкозе происходит увеличение относительного содержания бластных клеток до 9%. Помимо стереотипных проявлений дисплазии как предопухолевого процесса в разных органах и тканях имеются и специфические черты.

В большинстве органов опухолевая дисплазия развивается при наличии пролиферации клеточных элементов на фоне предшествующей гиперплазии в связи с хроническим воспалением и дисрегенерацией. Однако в ряде случаев опухолевая дисплазия сочетается с атрофией ткани, как это бывает при атрофическом гастрите с перестройкой эпителия желёз, а также при ЦП. Сочетание опухолевой дисплазии и атрофии не случайно, так, как и тот, и другой процессы имеют общие генетические механизмы, в которых участвует ряд клеточных онкогенов, ген – супрессор p53 и др. В одних ситуациях активация этих генов приводит к апоптозу и атрофии без дисплазии или в сочетании с ней.

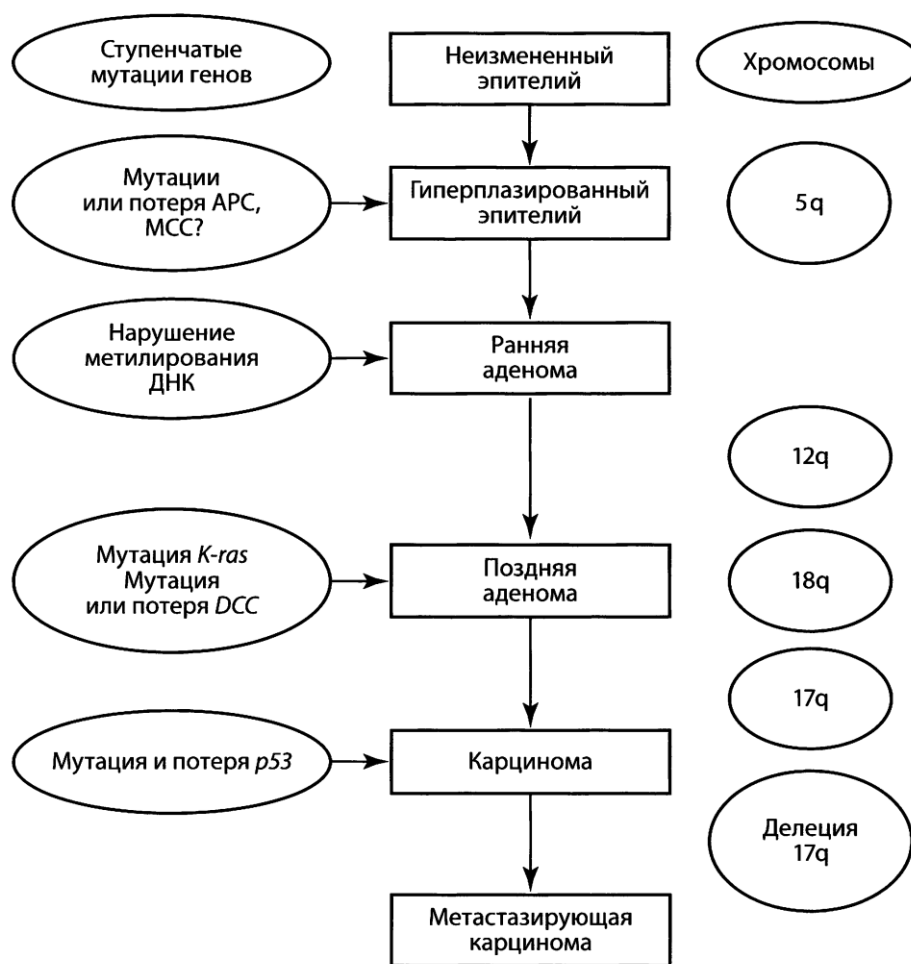
На стадии опухолевой дисплазии отмечены перестройка в работе онкопротеинов, факторов роста, интегринов и других молекул адгезии методами, как иммуногистохимии, так и молекулярной биологии. Причём генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухолевых изменений.

Вопрос о взаимоотношении доброкачественных и злокачественных опухолей решается неоднозначно. Бесспорно, существуют доброкачественные опухоли, которые могут трансформироваться в злокачественные. Примером могут служить аденоматозные полипы, аденомы и папилломы, в которых развиваются фокусы малигнизации и рак. Но есть и доброкачественные опухоли, практически никогда не трансформирующиеся в злокачественные аналоги.

Инвазия

Стадия инвазивной опухоли (интраэпителиальной неоплазии). Прогрессирование дисплазии связывают с дополнительными воздействиями, ведущими к последующим генетическим перестройкам и злокачественной трансформации. В результате возникает малигнизированная клетка, которая некоторое время пролиферирует, формируя узел (клон) из себе подобных клеток, питаясь за счёт диффузии веществ из тканевой жидкости прилежащих нормальных тканей и не прорастая в них. На этой стадии опухолевый узел ещё не имеет своих сосудов, причина чего не известна. Высказывается предположение, что это связано с малой массой опухоли, поэтому недостаточна продукция факторов, стимулирующих ангиогенез и стромообразование в опухоли. Однако наиболее вероятно другая точка зрения – об отсутствии в неинвазивной опухоли определённых генных перестроек, которые необходимы для неинвазивной опухоли определённых генных перестроек, которые необходимы для инвазивного роста. При эпителиальных злокачественных новообразованиях стадия роста опухоли самой в себе, без разрушения базальной мембраны и без образования стромы и сосудов представляет интраэпителиальную неоплазию и рак на месте (карцинома *in situ*) и выделяется в самостоятельную морфогенетическую стадию. Длительность течения неинвазивной стадии может достигать 10 лет и более.

Стадия инвазивной опухоли характеризуется началом инфильтрирующего роста. В опухоли появляется развитая сосудистая сеть, выраженная в различной степени строма, границы с прилежащей неопухолевым тканью отсутствуют за счёт прорастания в неё опухолевых клеток. Инвазия опухоли протекает в 3 фазы и обеспечивается определёнными генетическими перестройками.



Генетические перестройки при предраке толстой кишки.

- Первая фаза инвазии опухоли характеризуется развитием эпителиально – мезенхимальной трансформации раковой клетки с ослаблением связей между клетками, на что указывает уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых молекул адгезии из семейства CD44 и др. И наоборот, усиление экспрессии других, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с межклеточным матриксом. Усиливается экспрессия интегринов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам межклеточного матрикса - ламинину, фибронектину, коллагенам.

- Вторая фаза инвазии характеризуется секретированием опухолевой клеткой протеолитических ферментов и их активаторов, которые обеспечивают деградацию межклеточного матрикса, освобождая тем самым ей путь для инвазии.

- Третья фаза инвазии характеризуется накоплением продуктов деградации фибронектина и ламинина, которые являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток.

6. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Метастазирование – распространение опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы и ткани. Метастазирование – заключительная стадия морфогенеза опухоли.

Виды метастазов

- Лимфогенные (наиболее характерно для рака).
- Гематогенные (наиболее характерно для сарком, часто в органах, бедных лимфатическими сосудами):
 - а. первичные, когда опухолевые клетки непосредственно попадают в кровяное русло;
 - б. вторичные, когда опухолевые клетки попадают в лимфатические узлы, а затем – в ток крови.
- Имплантационные (например, карциноматоз брюшины при раке желудка, раке яичника; по мягким мозговым оболочкам при злокачественных опухолях головного мозга).
- Периневральные.
- Контактные.
- Интрадуктальные, интраканаликулярные.
- Ликворогенные (характерно для опухолей ЦНС).

Кроме того, можно в зависимости от топографии первичной опухоли выделить три типа метастазов:

- 1-й тип – первичная опухоль и её метастазы находятся в пределах одного и того же органа или ткани;
- 2-й тип – первичная опухоль в одном органе, метастазы – в другом, но в пределах одной системы;
- 3-й тип – когда первичная опухоль в одном органе, метастазы – в другом, но в разных системах.

Следует отметить, что в некоторых случаях может происходить ретроградное лимфогенное метастазирование, когда опухолевые клетки распространяются против тока лимфы.

Процесс метастазирования объясняет теория метастатического каскада, в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь перестроек, обеспечивающих распространение в отдалённые органы. В процессе

метастазирования опухолевая клетка должна обладать определёнными качествами, позволяющими ей проникать в прилежащие ткани и просветы сосудов, отделяться от опухолевого пласта в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или небольших групп клеток, сохранять жизнеспособность после контакта в токе крови (лимфы) со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты; мигрировать в вены (лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определённых органах, осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении.

Метастатический каскад условно может быть разделён на 4 этапа:

- формирование метастатического опухолевого субклона (феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации, в результате чего происходит потеря межклеточных контактов и появляется способность к передвижению);
- инвазия в просвет сосуда (опухолевые клетки мигрируют через межклеточный матрикс, прикрепляясь при помощи интегринов к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют её протеолиз за счёт выделения коллагеназ, катепсина, эластазы, плазмина и др.);
- циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты);
- оседание на новом месте с формированием вторичной опухоли (инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли).

Процесс метастазирования начинается с появления метастатического субклона опухолевых клеток с изменённой плазмолеммой, подобной мезенхимальным клеткам (феномен эпителиально – мезенхимальной трансформации), в результате чего происходит потеря межклеточных контактов и проявляется способность к передвижению. Затем опухолевые клетки мигрируют через межклеточный матрикс, прикрепляясь при помощи интегринов к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют её протеолиз за счёт выделения коллагеназ, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др. Это позволяет опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства (супрессия адгезивных молекул), отделяться как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда. На следующем этапе формируются опухолевые эмболы, которые могут состоять только из опухолевых клеток (или же в сочетании с

тромбоцитами и лимфоцитами). Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты. На заключительном этапе происходят взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул, прикрепление и протеолиз базальной мембраны, инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

Сосудистая диссеминация и хоуминг клеток опухоли. Во время циркуляции в кровотоке опухолевые клетки уязвимы, поскольку могут быть разрушены с помощью разнообразных механизмов, включающих механическое разрушение, апоптоз вследствие потери адгезии с другими клетками, а также факторами врождённого и адаптивного иммунитета. В кровотоке некоторые клетки опухоли формируют эмболы, соединяясь и адгезируя циркулирующие лейкоциты и, особенно, тромбоциты. Агрегированные таким образом клетки опухоли получают некоторую защиту от противоопухолевых эффекторных клеток хозяина. Опухолевые клетки могут присоединять и активировать факторы свёртывания крови, что приводит к образованию тромбоэмболов. Задержка и экстравазация опухолевых эмболов в отдалённых органах происходит за счёт адгезии к эндотелию с последующим выходом через базальную мембрану. Экстравазация свободных клеток опухоли или клеток из опухолевого эмбола включает адгезию к эндотелию сосуда, сопровождаемому выходом через базальную мембрану в паренхиму органа, используя те же механизмы, что и для инвазии. В этот процесс вовлечены адгезивные молекулы (интегрины, рецепторы ламинина) и протеолитические ферменты, что было описано ранее. Особого внимания заслуживают CD44 адгезивные молекулы, экспрессируемые T – лимфоцитами для их миграции в определённые зоны лимфоидной ткани. Такая миграция сопровождается связыванием CD44 с гиалуронатом на высоком эндотелии венул, усиленная экспрессия CD44 может способствовать метастазированию опухолевых клеток. В новом месте опухолевые клетки должны пролиферировать, создать для себя кровоснабжение и устоять против антибластомной защиты хозяина.

Местоположение, где опухолевые клетки покинут капилляры и сформируют вторичные узлы, отчасти зависит от локализации первичного узла, так как большинство метастазов возникает при встрече циркулирующих опухолевых клеток с первым капиллярным барьером. Однако многие наблюдения заставляют предположить, что механизм естественного дренажа не всегда может объяснить распределение метастазов. Например, рак

предстательной железы часто даёт метастазы в кости, рак лёгкого – в надпочечники и головной мозг, а нейробластома – в печень и кости. Такой органотропизм может быть связан со следующими факторами.

- Поскольку первым этапом экстравазации является адгезия к эндотелию, опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии, лиганды которых экспрессируются преимущественно эндотелием целевых органов. Действительно, установлено, что эндотелий сосудов разных органов экспрессирует отличающиеся между собой лиганды для молекул адгезии.
- Хемокины выполняют важнейшую функцию в определении органа – мишени для метастазирования. Например, клетка рака молочной железы человека экспрессирует высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7. Лиганды для всех рецепторов (т.е. хемокины CXCL12 и CCL21) содержатся в больших количествах только в тех органах, куда метастазирует рак молочной железы. Блокирование взаимодействия между CXCR4 и его рецепторов ограничивает метастазирование в лимфатические узлы и лёгкие. Некоторые органы – мишени могут высвобождать хемоаттрактанты, тем самым привлекая опухолевые клетки. В качестве таких факторов выступают IGF I и II. Печень и лёгкие – органы, продуцирующие IGF I и II и являющиеся излюбленным местом метастазирования многих злокачественных опухолей. Некоторые ткани представляют собой неподходящую среду – непригодную почву (теория метастазирования опухолей «почвы и семени» Юинга для роста метастазов. Например, хотя скелетные мышцы хорошо васкуляризированы, в них редко развиваются метастазы опухолей. То же относится к тканям сердца и селезёнки.

Несмотря на изобретательность опухолевых клеток при их отделении от первичной опухоли, они оказываются малоприспособленными для колонизации отдалённых органов. Миллионы опухолевых клеток ежедневно покидают первичный узел опухоли при его малых размерах. Такие клетки выявляются в кровотоке и в виде небольших островков в костном мозге даже у тех пациентов, которые не имеют в дальнейшем макроскопически видимых метастазов. Длительное состояние покоя метастатических клеток, то есть длительное существование микрометастазов без их прогресса, описано при меланоме, раке молочной и предстательной железы. В литературе опи-

сывают латентные, или дремлющие метастазы. Несмотря на то что молекулярные механизмы процесса колонизации ещё исследуются, вполне очевиден факт взаимодействия опухолевых клеток и предшествующих стромальных клеток в местах формирования метастазов: опухолевые клетки продуцируют цитокины, факторы роста и компоненты ЭЦМ, воздействующие на стромальные клетки, а те, в свою очередь, создают нишу для их обитания. Например, метастазы рака молочной железы индуцируют остеолиз вследствие активации остеокластов в местах метастазирования. Клетки молочной железы секретируют паратиреоидный гормон-подобный белок (PTHrP), стимулирующий остеокласты синтезировать лиганд RANK. RANK – лиганд активирует остеокласты, дегидрирующие матрикс кости и вызывающие высвобождение факторов, замурованных в нём, таких как IGF и ТФР – В. Более глубокое понимание молекулярных основ метастазирования расширяет наши возможности создания таргетных методов лечения.

Молекулярные очаги метастазирования. Предложено несколько альтернативных теорий, объясняющих возникновение метастатического фенотипа. В соответствии с теорией клональной эволюции происходит накопление мутаций в генетически нестабильных опухолевых клетках, опухоль становится гетерогенной, но при этом только небольшая субпопуляция клеток опухоли имеет все мутации, необходимые для метастазирования. Следовательно, возникновение метастатического субклона является результатом клональной эволюции, в результате чего только отдельные клетки приобретают генетические перестройки, позволяющие преодолеть все этапы метастатического каскада. Клональная эволюция в сочетании с клональной селекцией приводят к появлению метастатического субклона клеток. Однако эта гипотеза вызывает ряд обоснованных возражений.

Согласно альтернативной гипотезе, выдвигается предположение, что метастазирование является результатом генетических нарушений, возникающих во многих, возможно в большинстве, клеток первичной опухоли и, вполне вероятно, на ранних стадиях развития. При этом генетические нарушения подготавливают большинство опухолевых клеток к метастазированию, т.е. они несут на себе метастатическую метку. Такая метка может включать не только свойства раковых клеток, но и характеристики микроокружения, таких как строение стромы, наличие инфильтрата из иммунных клеток, ангиогенез. Метастазирование является сложным процессом, зависящим не только от свойств самих опухолевых клеток, но и от механизмов антибластомной резистентности, которая включает множество факторов как со стороны самой опухолевой клетки, её стромы, так и в виде десмопластической и воспалительной местной реакции, а также иммунной защиты.

На этом основана третья гипотеза, в соответствии с которой в развитии метастазов имеет значение предсуществующая популяционная генетическая вариабельность, обуславливающая и вариабельность, в экспрессии генов. В экспериментах на мышцах показано, что рак у мышей, индуцированный одними и теми же онкогенными мутациями, имеет разный уровень метастазирования у мышей разных линий. Каждый сильный онкоген может оказаться под значительным влиянием предшествующей генетики индивидуума. Четвёртая гипотеза вытекает из представлений о стволовой клетке, согласно которой, опухоль развивается из единичных стволовых клеток, а метастазирование является результатом распространения самой раковой стволовой клетки. Метастазирование – сложное явление, механизм которого включает много стадий и вовлекает множество сигнальных путей, описанных выше. Считается поэтому, что при метастазировании такие гены, которые функционируют как онкогены метастазирования или метастатические гены – супрессоры, редки. Гены – супрессоры метастазирования определяются как гены, при потере которых стимулируется развитие метастазов в отсутствие изменений первичной опухоли. Соответственно и онкогены метастазирования определяются как гены, стимулирующие развитие метастазов в отсутствие изменений в первичной опухоли. Среди кандидатов на роль метастатического онкогена – SNAIL и TWIST, кодирующие факторы транскрипции, первичная функция которых должна стимулировать процесс, названный эпителиально – мезенхимальным переходом (ЭМП). Он обнаруживается главным образом в раке молочной железы; остаётся установить, является ли это общим явлением.

7. МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Гистогенез и цитогенез опухолей. Термин «гистогенез опухолей» означает их тканевое происхождение, что не совсем точно, так как сейчас нередко можно определять не только тканевое, но и клеточное происхождение неоплазмы, т.е. её цитогенез. Особенно хорошо изучен цитогенез опухолей кроветворной и лимфоидной ткани – гемобластозов. В основу теории цитогенеза гемобластозов положено учение о стволовых и полустволовых клетках – предшественницах многих тканей. Многие вопросы происхождения солидных опухолей пока остаются спорными, поскольку имеется мало данных о клетках – предшественниках многих тканей. Предполагаются гипотетические схемы цитогенеза рака лёгкого, желудка и др. В теории гисто – и цитогенеза опухолей следует выделить несколько основных аспектов.

- Трансформации может подвергаться только пролиферирующая соматическая клетка, т.е. поли – или унипотентная клетка – предшественница.
- Опухолевая клетка способна повторять в извращённой форме признаки дифференцировки (т.е. фенотип), заложенные в клетке – предшественнице, из которой она возникла.
- В опухолевых клетках извращение дифференцировки связано с наличием блока дифференцировки. При наличии такого блока на уровне унипотентных клеток опухолевые клетки обладают минимальной фенотипической гетерогенностью. При наличии блока дифференцировки на уровне полипотентных клеток в неоплазме выражена фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток и появляются клетки – химеры с множественной дифференцировкой.
- Дифференцировка опухолевых клеток зависит как от уровня малигнизации клетки – предшественницы, так и от уровня блока дифференцировки. Доброкачественные опухоли развиваются при трансформации унипотентных клеток с низким блоком дифференцировки, поэтому они построены из зрелых клеточных элементов. Злокачественные опухоли характеризуются меньшим уровнем дифференцировки их клеток по сравнению с доброкачественными, что связывает с их развитием из полипотентных клеток и наличием высокого блока дифференцировки. Чем выше уровень малигнизации и уровень блока дифференцировки, тем менее дифференцированная злокачественная опухоль возникает.

Строма опухоли. Опухоли построены из паренхимы и стромы. Паренхима опухоли – собственно опухолевые клетки и её клональной пролиферации. Вторым важным структурным компонентом опухоли – её стромы. Строма в опухоли, как и стромы в нормальной ткани, в основном выполняет трофическую, модулирующую и опорную функции. Стромальные элементы опухоли представлены клетками и межклеточным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями.

Межклеточный матрикс складывается из двух структурных компонентов: базальных мембран и собственно соединительнотканного матрикса. В состав базальных мембран входят коллагены типов IV, VI, и VII, гликопротеины (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарсульфат и др.). Собственно, соединительнотканый матрикс содержит коллагены, типов I и III, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

В зависимости от развитости стромы различают опухоли органоидные и гистиоидные. В органоидных опухолях имеются паренхима и развитая

стромы. Примером органоидных опухолей могут служить различные опухоли из эпителия. При этом степень развитости стромы может так же варьировать от узких редких фибринозных прослоек и сосудов капиллярного типа в медулярном раке до мощных полей фиброзной ткани, в которой эпителиальные опухолевые цепочки едва различимы (в фиброзном раке или скирре). В гистиоидных опухолях доминирует паренхима, строма практически отсутствует, так как она представлена лишь тонкостенными капиллярами, необходимыми для питания. По гистиоидному типу построены опухоли из собственной соединительной ткани и некоторые другие неоплазмы.

Роль стромы для опухоли не ограничивается только трофическими и опорными функциями. Строма оказывает модифицирующее влияние на поведение опухолевых клеток, т.е. влияет на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, возможности инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегринов, принимающих участие в передаче сигналов на элементы цитоскелета и, далее, в ядро опухолевой клетки. Интегрины обеспечивают межклеточное взаимодействие между опухолевыми клетками, а также клетками и межклеточным матриксом стромы и в конечном итоге определяют способность опухоли к инвазивному росту и метастазированию.

Происхождение стромы опухоли. В настоящее время получены убедительные экспериментальные данные о возникновении клеточных элементов стромы опухолей из предсуществующих нормальных соединительнотканых предшественников окружающей опухоль тканей. Было показано, что клетки злокачественных опухолей продуцируют некий фактор, стимулирующий пролиферацию элементов сосудистой стенки и рост сосудов. Это вещество белковой природы позднее было названо фактором Фолькмана. Этот фактор представляет собой группу факторов роста фибробластов. Фолькман первым убедительно показал, что стромообразование в опухоли является результатом сложных взаимодействий между опухолевой клеткой и клетками соединительной ткани.

Важную роль в стромообразовании в неоплазме выполняют соединительнотканые клетки как местного (гистиогенного), так и гематогенного происхождения. Они продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимального происхождения (факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста – α , ФНО – α , фибронектин, инсулиноподобные факторы роста – соматомедины и др.), некоторые

онкобелки (c – sis, c – myc) одновременно экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста, и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию как по аутокринному, так и по паракринному пути. Кроме того, сами клетки стромы способны выделять разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации межклеточного матрикса.

Опухолевые клетки активно участвуют в образовании стромы. Трансформированные клетки сами способны приобретать мезенхимальную дифференцировку по механизмам эпителиально – мезенхимальной трансформации, а также стимулировать пролиферацию предсуществующих нормальных соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкопротеины. Кроме того, они способны стимулировать синтез и секрецию соединительноткаными клетками компонентов межклеточного матрикса. Вместе с тем сами опухолевые клетки способны секретировать определённые компоненты межклеточного матрикса, имеющие характерный состав в некоторых опухолях, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. Наконец опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы способствующие или, напротив, препятствующие инфильтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивают стабильное состояние опухоли и препятствует прорастанию в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы.

Злокачественные опухоли часто формируют строму, в которой доминирует тип коллагена стромы соответствующего органа в эмбриональном развитии. Например, в строме рака лёгкого преобладающим типом коллагена является коллаген типа III, характерный для эмбрионального лёгкого. Разные опухоли могут отличаться по составу коллагенов стромы. В карциномах, как правило, доминируют коллагены типа III (рак лёгкого), IV (почечно – клеточный рак и нефробластомы). В саркомах – интерстициальные коллагены, но в хондросаркоме – коллаген II, в синовиальной саркоме – достаточно много коллагена IV. Эти различия в композиции стромы особенно важно учитывать при дифференциальной диагностике сарком.

Таким образом, образование стромы в опухоли является сложным многостадийным процессом, основными ступенями можно считать:

- Секрецию опухолевыми клетками митогенных цитокинов – различных факторов роста и онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию

соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, миофибробластов и гладкомышечных клеток.

- Синтез опухолевыми клетками некоторых компонентов межклеточного матрикса – коллагенов, ламинина, фибронектина и др.
- Пролиферацию и дифференцировку клеток – предшественниц соединительнотканного происхождения, секрецию ими компонентов межклеточного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и является стромой опухоли.
- Миграцию в строму опухоли клеток гематогенного происхождения – моноцитов, плазмоцитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др.
- Эпителиально – мезенхимальную трансформацию опухолевых клеток.

Ангиогенез в опухоли

Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. Ангиогенез в новообразованиях обеспечивает группа ангиогенных факторов роста, которая включает факторы роста фибробластов, ангиогенин, ангиопоэтины, и ряд других факторов роста. Наряду с этими факторами для ангиогенеза большое значение имеет состав межклеточного матрикса стромы с содержанием в нём компонентов базальных мембран – ламинина, фибронектина и коллагена IV типа. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращённой митогенетической стимуляции и изменённого межклеточного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов, преимущественно капиллярного типа, эндотелий в которых может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать.

8. ХАРАКТЕР РОСТА

А.И. Струков и В.В. Серов (1995) определяли опухоли как «патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением (ростом) клеток. Автономный, или бесконтрольный, рост – первое основное свойство опухоли». Опухолевый рост обладает рядом признаков, характеризующихся отношением к окружающим тканям.

Он может быть:

- **экспансивным** – когда опухоль растёт сама в себе, оттесняя прилежащие сохранные ткани и формируя соединительнотканную капсулу;

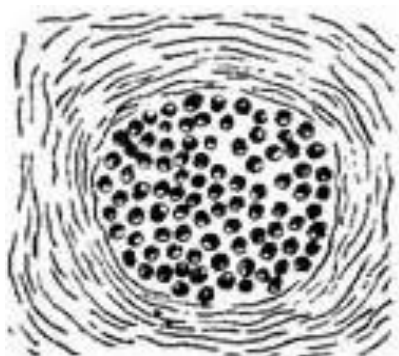


Рис.3. Экспансивный рост (микропрепарат).

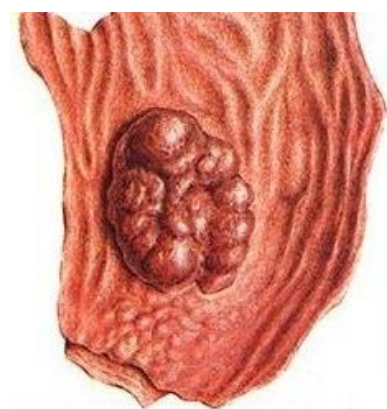


Рис.4. Экспансивный рост (макропрепарат).

- **инфильтрирующим или инвазивным** – с прорастанием прилежащих тканей.

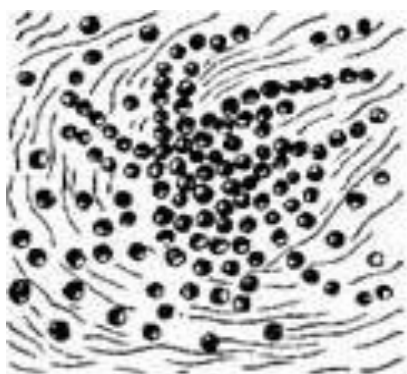


Рис.5. Инфильтрирующий рост (микропрепарат).

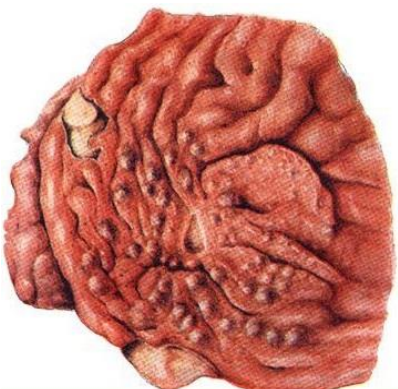


Рис.6. Инфильтрирующий рост (макропрепарат).

В полых органах в зависимости от отношения опухоли к их просвету также выделяют 2 типа роста:

- экзофитный – при росте опухоли в просвет полого органа;
- эндофитный – при росте опухоли в стенку органа.

В зависимости от количества узлов первичной опухоли неоплазмы их рост может быть:

- уницентрическим – когда опухоль растёт из одного места в виде одного узла;
- мультицентрическим – т.е. с возникновением опухоли одновременно в нескольких участках ткани.

Важнейшим вопросом онкогенеза является вопрос о том, развивается опухоль из одной клетки или из нескольких. Большинство опухолей имеет моноклоновое происхождение, но существует небольшое количество опухолей, формирующихся из нескольких клеток. Моноклоновое происхождение сопровождается ростом опухоли на начальной стадии развития в виде одного узла, т.е. имеет место уницентрический характер роста. Однако моноклоновость уже развившейся опухоли может быть результатом не моноклонового её происхождения, а возникать в итоге селекции наиболее злокачественного клона опухолевых клеток и вытеснением их менее злокачественных клонов.

Поликлоновое происхождение опухолей встречается значительно реже и характерно для опухолей с мультицентрическим характером роста, который можно наблюдать, например, при полипозе толстой кишки, мультицентрическом раке молочной железы и печени и др. Однако при близком расположении и слиянии нескольких очагов роста мультицентрический рост может приводить и к формированию единого узла опухоли, что впервые сформулировал Уиллис в своей теории опухолевого роста. Согласно этой теории, возможно образование одновременно нескольких очагов пролиферации клеток с их последующей трансформацией. По мере роста опухолевые очаги сливаются. При этом опухолевые клетки принадлежат к разным клонам. Теория Уиллиса объясняет развитие рецидивов на месте удалённой опухоли.

В ходе прогрессии опухоли может происходить её клональная эволюция, т.е. могут появляться новые клоны опухолевых клеток, возникающие в результате вторичных мутаций, что приводит к поликлоновости опухоли и

доминированию наиболее агрессивных клонов, как итог клональной селекции. Доброкачественные опухоли характеризуются доминированием опухолевых клеток одного клона на протяжении всего существования, в то время как в злокачественных опухолях постоянно прогрессирует поликлоновость, особенно в низкодифференцированных вариантах. Теория клональной эволюции помогает понять причины прогрессии и метастазирования злокачественной опухоли.

9. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Взаимодействие опухоли и организма – опухоленосителя складывается из действия опухоли на организм и защиты организма от опухоли. Действие опухоли на организм и защиты организма от опухоли. Действие опухоли на организм хозяина проявляется в локальном и общем воздействиях. Локальное воздействие включает нарушение метаболизма, сдавливание прилежащих тканей, их разрушение растущей опухолью, прорастание стенок сосудов, что может приводить к местному венозному застою. Некроз и изъязвление опухоли нередко сопровождаются кровотечением, присоединением вторичных инфекций.

Общее воздействие опухоли на организм хозяина может приводить к развитию различных видов анемий, раковой интоксикации, раковой кахексии и паранеопластических синдромов.

Кахексия. Раковая кахексия характеризуется истощением больного с развитием бурой атрофии миокарда, печени и скелетной мускулатуры. Возникновение раковой кахексии связано с увеличением уровня белкового обмена в ткани опухоли, которая становится ловушкой всех питательных веществ и обрекает организм на голодание. В последние годы развитие раковой кахексии связывают так же с усиленной продукцией ФНО – а макрофагами и другими клетками в организме – опухоленосителе. ФНО – а называется кахектином, и его патогенетическая роль в возникновении кахексии доказана пока только в экспериментах на животных.

Паранеопластические синдромы – синдромы, связанные с наличием опухоли в организме. Патогенез их различен, но всегда ключевое событие обусловлено воздействием неоплазмы. При гормонально – активных опухолях могут возникнуть различные эндокринопатии (например, болезнь и синдром Иценко – Кушинга при аденомах передней доли гипофиза или нейроэндокринных опухолях лёгких гиперкальциемия и остеопороз при

аденомах парацитаровидных желёз и рака лёгкого). Опухоль, особенно на стадии метастазирования, воздействует на свёртывающую и противосвёртывающую систему крови, и способствует развитию различных видов тромбозов (мигрирующие тромбозы, небактериальный тромбоз эндокарда) и афибриногенемий. При опухолевом росте описан широкий спектр иммунопатологических процессов с иммунокомплексными, антительными и цитотоксическими механизмами развития, приводящими к возникновению у онкологических больных невропатий, миопатий и дермопатий.

Противоопухолевый иммунитет. Механизмы противоопухолевой защиты организма складываются из защитных реакций с участием процессов репарации мутированного участка ДНК, сбалансированной работы генов – супрессоров и клеточных онкогенов, а также из факторов неспецифической и специфической, иммунной и неиммунной защиты. В защите от опухоли имеют значение реакции клеточного и гуморального иммунитета. Основными клетками, участвующими в противоопухолевой иммунной защите, являются специфические цТЛ, способные распознавать мембраносвязанные опухолевые антигены, а также антигены, относящиеся к классу МНС I; НК – клетки, вызывающие деструкцию опухолевых клеток без предварительной сенсibilизации. Лизис осуществляется за счёт непосредственного связывания с опухолевыми клетками или же Fc – фрагменты противоопухолевых антител. Макрофаги осуществляют как неспецифическое повреждение опухолевых клеток через выделение ФНО – а и других факторов, так и специфическое иммунное повреждение путём присоединения к Fc – фрагментам противоопухолевых антител и через активацию Т – лимфоцитов, выделяющих γ – ИФ и другие цитокины.

Антительный механизм противоопухолевого иммунитета может осуществляться связыванием противоопухолевыми антителами комплемента с формированием литического комплекса, который взаимодействует с опухолевой клеткой, присоединением к опухолевой клетке через Fc – фрагмент противоопухолевых антител, НК – клеток и макрофагов.

Следует заметить, что факт неэффективности иммунных реакций в защите от опухоли, вероятно, можно объяснить развитием иммуносупрессии у онкологических больных, наличием феномена антигенного ускользания опухоли в связи с антигенной лабильностью, антигенным упрощением её клеток, а также усилением роста опухоли под влиянием противоопухолевых антител.

10. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

В основу современных классификаций опухолей положены их клинические, молекулярно-генетические и морфологические проявления, причём последние являются в настоящее время основными и учитываются в клинике при диагностике, выборе терапии и прогнозировании жизни больных.

TNM (tumor, lymph nodules, organ metastases) классификация. Среди клинических критериев выбраны те, которые характеризуют стадию процесса и распространённость метастазов в организме. Используется система TNM, которая учитывает размеры опухоли (T), наличие метастазов в регионарных и отдалённых лимфатических узлах (N), а также в других органах (M). При этом степень выраженности каждого показателя колеблется от 1 до 3, что для опухолей определённых локализаций определяется по-разному.

Выделяют оккультные опухоли, т.е. опухоли, которые не проявлялись и не были диагностированы при клиническом обследовании больных.

Морфологические критерии классификации опухолей можно разделить на макроскопические и микроскопические.

Микроскопические критерии классификации опухолей включают:

1. степень зрелости опухолевых клеток;
2. гисто (цитогенез) – тканевое, клеточное происхождение опухоли;
3. органоспецифичность;
4. уровень дифференцировки – как правило, только для злокачественных опухолей.

По степени зрелости различают:

1. доброкачественные опухоли;
2. пограничные опухоли;
3. злокачественные опухоли.

Доброкачественные опухоли построены из зрелых, дифференцированных клеток, они обладают медленным экспансивным ростом (рост опухоли самой в себе), с формированием капсулы из соединительной ткани на границе с окружающей нормальной тканью. Они не рецидивируют (не возникают снова на том же месте) после удаления и не дают метастазов.

Злокачественные опухоли построены из частично дифференцированных или из полностью недифференцированных клеток, растут быстро, прорастая окружающие ткани (инфильтрирующий рост) и сосуды (инвазивный рост), могут рецидивировать и метастазировать, а также нередко имеют вторичные изменения в виде очагов некроза, кровоизлияний, ослизнения, петрификации.

Пограничные опухоли обладают чертами как доброкачественных (например, построены из зрелых дифференцированных клеток), так и злокачественных (инвазивный рост, рецидивирование).

Классификация опухолей по гистогенезу

1. Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органонеспецифические).
2. Опухоли экзо- и эндокринных желёз, а также эпителиальных покровов (органоспецифические).
3. Мезенхимальные опухоли (мягкотканые и опухоли костей и суставов).
4. Опухоли меланинпродуцирующей ткани.
5. Опухоли центральной и периферической нервной системы, оболочек головного и спинного мозга (нейроэктодермальные и менингососудистые).
6. Опухоли кроветворной (гемопоэтической) и лимфоидной ткани.
7. Тератомы, тератобластомы.

По степени дифференцировки выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированные карциномы, и саркомы.

11. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ)

Эпителиальные опухоли могут развиваться из **плоского, переходного и железистого эпителия** (таб. 1).

Зрелая доброкачественная опухоль из **плоского** или **покровного эпителия** называется **папиллома**. Зрелая доброкачественная опухоль из **железистого эпителия** называется **аденома**.

Незрелые злокачественные эпителиальные (и из железистого, и из покровного эпителия) опухоли называют **карцинома, или рак**.

Таблица 1. Эпителиальные опухоли без специфической локализации.

Источники опухолей	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
--------------------	---------------------------	-------------------------

Плоский и переходный эпителий	Папиллома	Рак in situ, плоскоклеточный рак с ороговением, без ороговения
Призматический и железистый эпителий	Аденома: ацинарная, тубулярная, трабекулярная, сосочковая, фиброаденома, аденоматозный полип	Рак in situ, аденокарцинома, слизистый (коллоидный) рак
Стволовые клетки и клетки – предшественники эпителия		Рак: солидный, Мелкоклеточный, фиброзный, медуллярный

11.1. Доброкачественные опухоли из эпителия

Папиллома

Папиллома (от лат. «papilla» – сосочек) – **макроскопически** имеет вид узла с сосочковой поверхностью, напоминающей цветную капусту (например, в коже), либо кораллы, поросшие морскими водорослями (например, в мочевом пузыре). Консистенция узла может быть плотной или мягкой. В **плотных папилломах** хорошо выражена строма, представленная плотной волокнистой соединительной тканью. Кроме того, плотность папилломы может придавать характер строения паренхимы, например, папилломы, в которых паренхима имеет строение плоскоклеточного ороговевающего эпителия, всегда по консистенции плотные. В мягких папилломах преобладает по объёму паренхима, строма образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, с множеством тонкостенных сосудов.

Микроскопически опухоль состоит из множества сосочков, что служит проявлением тканевого атипизма. Периферия сосочка представляет собой паренхиму, сформированную из разрастающегося покровного эпителия, чаще всего с увеличенным числом слоёв. В эпителии сохраняется полярность клеток, стратификация, целостность собственной мембраны. Таким образом, клеточный атипизм выражен слабо. Строма опухоли расположена в центре. Тканевой атипизм проявляется неравномерным развитием

эпителия и стромы и избыточным образованием атипичных мелких кровеносных сосудов.

Локализуются папилломы на коже (рис. 7-8), слизистых оболочках, выстланных переходным или неороговевающим эпителием (слизистая оболочка полости рта, истинные голосовые связки, лоханки почек, мочеточники, мочевого пузыря).



Рис.7. Папиллома кожи. Опухоль кожи диаметром около 1,5 см, на тонкой ножке, с сосочковой поверхностью в виде цветной капусты, мягкой консистенции, с уплотнённым основанием, цвета обычной кожи (может быть пигментирована).

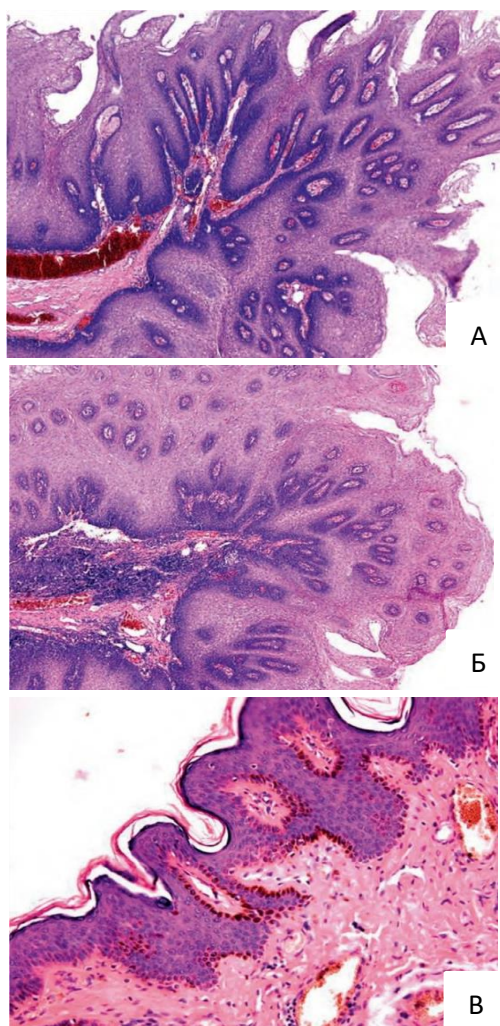


Рис. 8. (а-в). Папиллома кожи (гем.-эозин). Опухоль растёт в виде сосочков с гиперкератозом многослойного плоского эпителия (паренхима опухоли), который покрывает соединительнотканые сосочки с сосудами (фиброваскулярный стержень – строма опухоли), сохранены базальная мембрана, полярность, стратификация, комплексность эпителия. Местами отмечается увеличение числа меланоцитов (в), в строме могут быть очаги воспалительной инфильтрации (б).

Аденома

Аденома (от греч. «aden» – железа) – зрелая доброкачественная опухоль из железистого эпителия. Растёт экспансивно, макроскопически имеет вид хорошо отграниченного узла мягко-эластичной консистенции, розовато-белого цвета. Иногда в опухоли обнаруживаются кисты, в этих случаях говорят о цистаденоме. Величина аденом различная — от нескольких миллиметров до нескольких десятков сантиметров.

Локализация аденом. Аденомы встречаются во всех железистых органах, а также в слизистых оболочках (например, в ЖКТ, в матке), где они выступают над поверхностью в виде полипа. Их называют аденоматозными (железистыми) полипами. Аденомы желез внутренней секреции (например, гипофиза, надпочечников, яичников) могут сохранять функциональные особенности клеток исходной ткани и продуцировать в избыточном количестве соответствующие гормоны. Эти гормональноактивные аденомы дают характерные клинические синдромы, позволяющие диагностировать их в клинике.

Аденома имеет органоидное строение, паренхима состоит чаще всего из клеток призматического или кубического эпителия. Эпителий сохраняет комплексность и полярность, расположен на собственной мембране и формирует железистые структуры. Железистые структуры окружены волокнистой соединительной тканью, в которой расположены сосуды.

В зависимости от гистологического строения различают следующие варианты аденом:

- альвеолярная (ацинарная), копирующая концевые отделы желёз;
- тубулярная, сохраняющая потоковый характер эпителиальных структур;
- трабекулярная, имеющая балочное строение;
- солидная, у которой отсутствует просвет железистых структур;
- кистозная с резко выраженной эктазией просвета желёз и образованием полостей (цистаденома).

По соотношению паренхимы и стромы аденомы делят на:

- простая аденома (паренхима преобладает над стромой);
- фиброаденома (примерно равное соотношение паренхимы и стромы);
- аденофиброма (выраженное преобладание стромы, напоминает по строению фиброму, но содержит единичные железы).

11.2. Злокачественные опухоли из эпителия

Рак, или карцинома, – это незрелая, злокачественная опухоль из эпителия. Раки могут развиваться из покровного и из железистого эпителия.

Основная классификация раков основана на гистологической картине, которую копирует паренхима опухоли. Различают следующие раки из покровного эпителия:

- плоскоклеточный ороговевающий рак;
- плоскоклеточный неороговевающий рак;
- базальноклеточный рак;
- недифференцированный рак (мелкоклеточный, полиморфноклеточный и др.);
- переходноклеточный рак.

Кроме того, встречаются смешанные формы рака, состоящие из двух видов эпителия (плоского и цилиндрического), их называют диморфные раки.

Классификация раков из железистого эпителия:

- аденокарцинома;
- солидный рак;
- слизистый (коллоидный) рак (его разновидность – перстневидно клеточный рак).

Дополнительная классификация раков основана на соотношении паренхиматозного и стромального компонентов опухоли, в связи, с чем различают:

- медуллярный (мозговидный) рак, который характеризуется преобладанием паренхимы над стромой. Опухоль мягкая, бело-розового цвета, напоминает ткань головного мозга;
- простой, или вульгарный рак, который содержит примерно равное количество паренхимы и стромы;
- скирр, или фиброзный рак, который отличается явным преобладанием стромы над паренхимой.

Плоскоклеточный ороговевающий рак

Плоскоклеточный ороговевающий рак – это дифференцированный рак из покровного эпителия, паренхима которого формирует комплексы, напоминающие по структуре многослойный плоский эпителий. Эти эпителиальные комплексы врастают в подлежащие ткани и разрушают их. Они

окружены стромой, которая представлена волокнистой соединительной тканью с неравномерно расположенными в ней сосудами. В эпителиальных комплексах сохраняется тенденция к созреванию клеток и ороговению. По периферии комплекса клетки, менее дифференцированные округлые с узким ободком цитоплазмы и гипохромными ядрами. В центре они плоские светлые, содержат в избытке кератогиалин. При выраженном ороговении роговые массы накапливаются в центре комплексов в виде ярко-розовых концентрических образований. Эти скопления называются раковыми жемчужинами (рис. 9). Своё название они получили на основании макроскопической картины. На разрезе они видны в виде мелких зёрен серовато-белого цвета с перламутровым оттенком. Их наличие позволяет ставить диагноз. Отличается относительно медленным ростом.

Плоскоклеточный ороговевающий рак развивается в коже, в слизистых оболочках, покрытых плоским или переходным эпителием (полость рта, пищевод, шейка матки, влагалище и др.). В слизистых оболочках, покрытых призматическим эпителием, плоскоклеточный рак развивается только после предшествующей **метаплазии и дисплазии** эпителия.

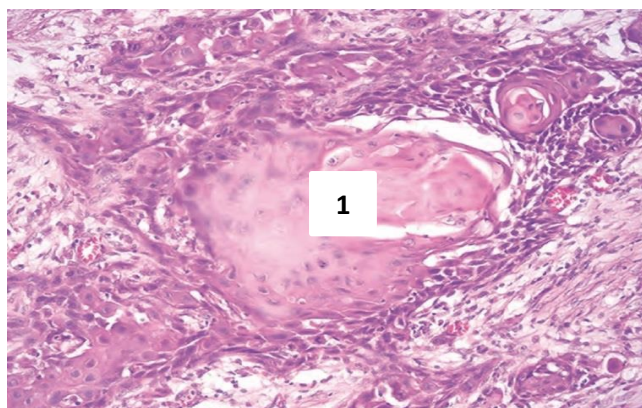


Рис. 9. Плоскоклеточный рак кожи с ороговением (гем.-эозин). Тяжи многослойного плоского эпителия, проникающие глубоко в дерму. Опухолевые клетки и их ядра полиморфны, ядра гиперхромны. Обнаруживаются фигуры патологических митозов. Многие клетки – с эозинофильными включениями кератина в цитоплазме, среди тяжей опухолевых клеток – округлые скопления кератина («раковые жемчужины» – 1).

чениями кератина в цитоплазме, среди тяжей опухолевых клеток – округлые скопления кератина («раковые жемчужины» – 1).

Плоскоклеточный неороговевающий рак

Плоскоклеточный неороговевающий рак – отличается от плоскоклеточного ороговевающего рака отсутствием тенденции опухолевых клеток к созреванию и ороговению. В нем отсутствуют «раковые жемчужины» (рис. 10.). Для него характерен полиморфизм клеток и ядер, большое количество митозов. При гистохимическом и иммуногистохимическом исследовании в клетках можно выявить кератин. Обнаружение десмосом и тонофибрилл при электронно-микроскопическом исследовании этих опухолей подтверждает их принадлежность к плоскоклеточному раку. По сравнению

с ороговевающим раком растёт быстро, отличается менее благоприятным прогнозом.

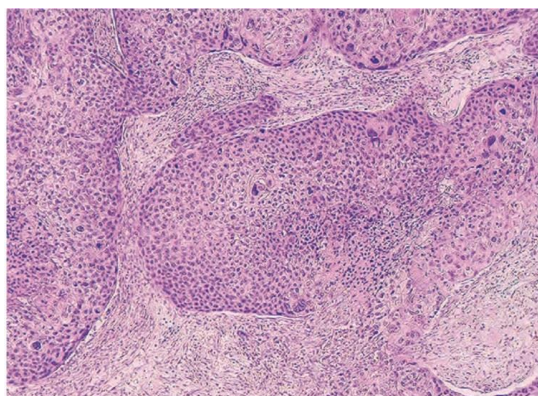
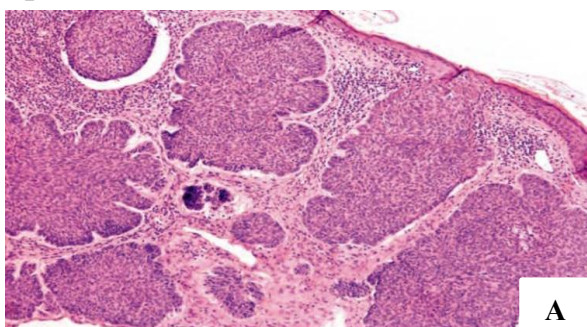


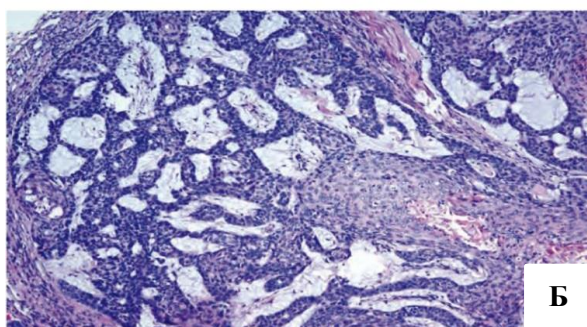
Рис. 10. Плоскоклеточный рак губы без ороговения (гем.-эозин). Тяжи многослойного плоского эпителия, местами с вертикальной анизоморфностью, проникающие глубоко в дерму, с признаками тканевой атипии. Опухолевые клетки и их ядра полиморфны, ядра гиперхромны. Обнаруживаются фигуры патологических митозов. Клетки опухоли потеряли способность к ороговению.

Базальноклеточный рак

Базальноклеточный рак, или **базалиома** – характеризуется образованием полиморфных опухолевых эпителиальных комплексов, состоящих из клеток, которые напоминают клетки базального слоя многослойного плоского эпителия (рис. 11). Клетки мелкие, призматической, либо полигональной формы, с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Клетки располагаются в виде частокола перпендикулярно к базальной мембране, митозы нередки. При локализации на коже растёт медленно, часто изъязвляется с формированием глубокой язвы (*ulcus rodens*). Отличается медленным течением, выраженным деструктивным ростом, поздно даёт метастазы. При локализации во внутренних органах прогноз менее благоприятен.



А



Б

Рис. 11. (а, б). Базальноклеточный рак (гем.-эозин) Опухолевые комплексы имеют вид тяжей или гнёзд, расположенных в толще дермы под эпидермисом. Опухолевые клетки сходны с базальными клетками эпидермиса, округлой или овальной формы, с узким ободком базофильной цитоплазмы, темно окрашенными овальными ядрами, в периферических участках опухолевых комплексов они располагаются полисадообразно (в виде «частокола»). Умеренно выражен полиморфизм клеток и их ядер.

Мелкоклеточный рак

Мелкоклеточный рак – форма недифференцированного рака, который состоит из мономорфных лимфоцитоподобных клеток, не образующих каких-либо структур (рис.12). Стромы мало. В опухоли много митозов, обширные участки некрозов. Преимущественным местом локализации мелкоклеточного рака являются лёгкие и бронхи. Опухоль почти в каждом случае представляет собой центральный рак. Этот тип отличается быстрым течением и высокой скоростью распространения в органы, которые находятся рядом. При этом по мере прогрессирования метастазы начинают поражать не только соседние органы, но и головной мозг.

В морфологии выделяют формы мелкоклеточного рака:

- Овсяноклеточный;
- Комбинированный овсяноклеточный;
- Рак, состоящий из клеток промежуточного вида.

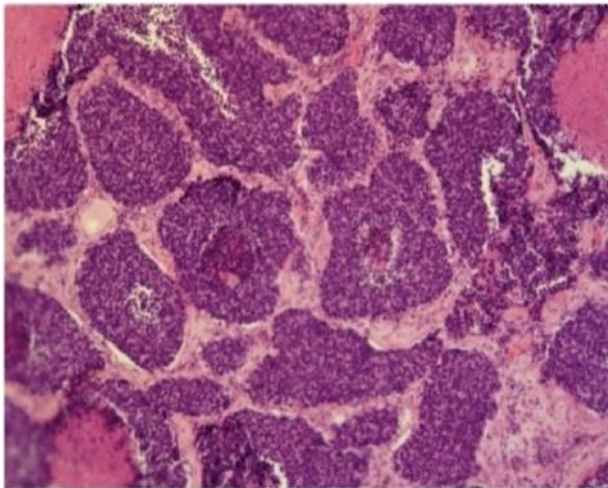


Рис. 12. Мелкоклеточный рак лёгкого (гем.-эозин). Опухоль представлена комплексами мелких атипичных (полиморфных) лимфоцитоподобных опухолевых клеток с узким ободком цитоплазмы, много фигур, патологических митозов, в центре некоторых комплексов разной величины очаги некрозов.

Овсяноклеточный тип представляет собой пласты из веретенообразных клеток небольшого размера. Они в 2 раза больше, чем лимфоциты. Также в них имеются ядра круглой и овальной формы.

Комбинированный тип отличается тем, что он сочетает в себе особенности плоскоклеточного и овсяноклеточного рака.

Межклеточный рак состоит из клеток наибольшего размера. Они в 3 раза больше, чем лимфоциты. Имеют округлую, продолговатую или полигональную форму. Ядра самих клеток отличаются чёткой структурой и границами.

Переходноклеточный рак

Переходноклеточный рак – это, как правило, высокодифференцированный рак, по гистологической картине нередко очень трудно отличим от переходноклеточной папилломы (рис.13). Отличительной чертой является разрушение базальной мембраны и инфильтрация опухолевыми клетками собственного слоя слизистой оболочки. Более выражен клеточный атипизм, многорядность, полная или частичная утрата полярности, наличие патологических форм митозов. Наиболее частым местом локализации переходноклеточного рака является мочевого пузырь, другим названием данной опухоли является уротелиальный рак.

Как правило, самым первым симптомом переходноклеточного рака является гематурия – примесь крови в моче. Если её мало, моча может не менять цвет или приобретать розовый оттенок – микрогематурия. При выраженной гематурии моча будет красной, в ряде случаев со сгустками крови – макрогематурия. При обильных кровотечениях может развиваться тампонада мочевого пузыря с острой задержкой мочи.

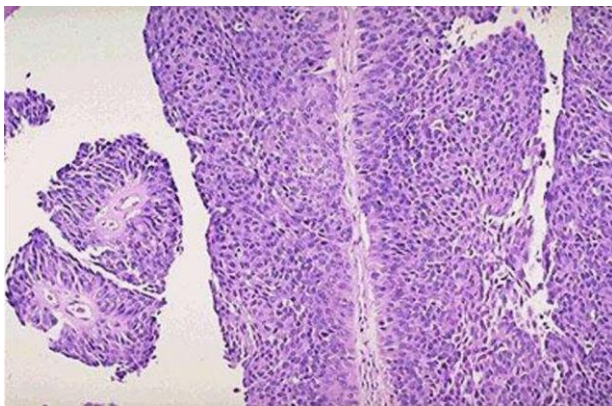


Рис. 13. Переходноклеточный рак (гем.-эозин).

Аденокарцинома

Аденокарцинома – незрелая злокачественная опухоль из призматического эпителия, которая формирует железистые структуры различной формы и величины, врастающие в окружающие ткани и разрушающие их (рис. 14). Она встречается в слизистых оболочках и в железистых органах. В отличие от аденомы, резко выражен клеточный атипизм, который проявляется в полиморфизме клеток, гиперхромии ядер. Базальная мембрана желёз разрушена. Железы могут быть сформированы многорядным эпителием, однако просвет их всегда сохранен. Иногда просвет желёз расширен и в них имеются сосочковые выпячивания – это **сосочковая**, или **папиллярная**

аденокарцинома. Ещё различают **ацинарную** и **тубулярную** аденокарциному. Аденокарцинома имеет разную степень дифференцировки, что может определять ее клиническое течение и прогноз.

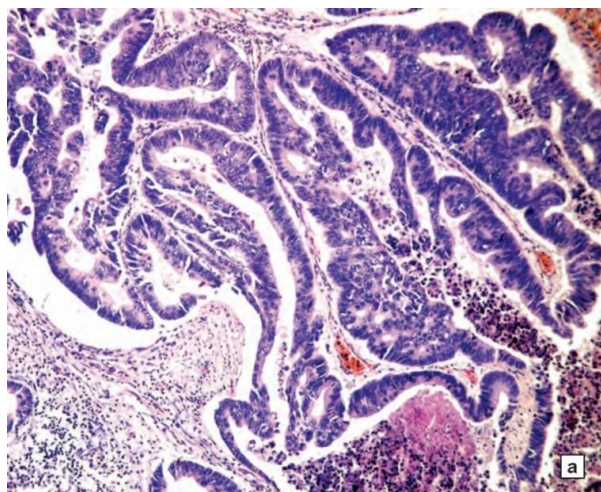


Рис. 14. Аденокарцинома желудка (гем.-эозин). В толще слизистой оболочки и мышечного слоя желудка располагаются атипичные, разных размеров и формы железистые комплексы. Опухолевые клетки и их ядра полиморфны, ядра гиперхромны. Митозы немногочисленны – уровень пролиферативной активности опухоли умеренный. Опухолевые комплексы проникают в собственную пластинку и мышечный слой (инвазивный рост).

Солидный рак

Солидный рак (от лат. «solidum» – плотный) – это форма железистого недифференцированного рака (рис.15). Микроскопически отличается от аденокарциномы тем, что в псевдожелезистых комплексах отсутствуют просветы, которые заполнены пролиферирующими опухолевыми клетками. Клетки рака располагаются в виде трабекул (трабекулярный рак), разделённых прослойками соединительной ткани. Выражен клеточный и тканевой атипизм. В клетках опухоли довольно часты митозы. Растёт солидный рак быстро и рано даёт метастазы.

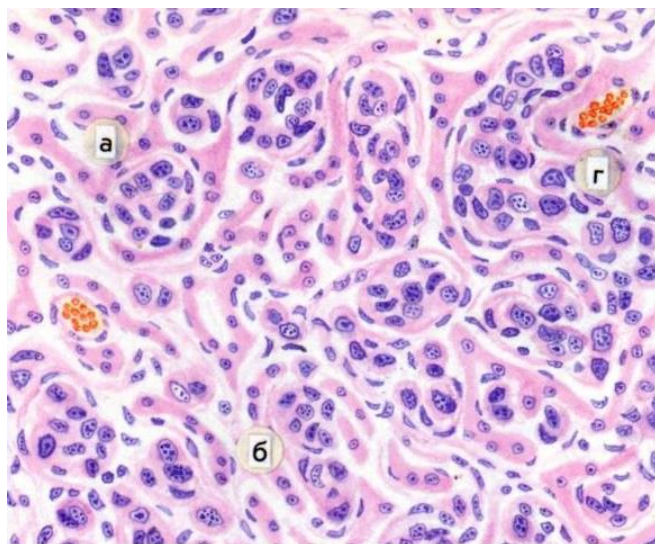


Рис. 15. Солидный (трабекулярный) рак желудка (гем.-эозин). Гематогенные метастазы в печень. Просветы внутридольковых капилляров резко растянуты опухолевыми клетками (а), печёночные балки истончены (б). местами разрушены. Часть внутридольковых капилляров заполнены кровью (г).

Слизистый рак

Слизистый (коллоидный) рак – характеризуется тем, что, помимо морфологического, резко выражен и функциональный атипизм. Раковые клетки продуцируют большое количество слизи. Эта слизь может накапливаться в строме опухоли. В некоторых случаях возможна продукция слизи, которая скапливается преимущественно в цитоплазме с образованием перстневидных клеток. Часто оба вида секреции сочетаются. Опухоли, состоящие преимущественно из перстневидных клеток, называют перстневидноклеточный рак.

Длительное время заболевание может протекать бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. На ранних стадиях слизистого рака желудка у ряда пациентов может наблюдаться болевой синдром в эпигастральной области. Боль сопровождается неприятными симптомами в виде чувства тяжести и распирания, отрыжки и тошноты. Перечисленные признаки, как правило, нестойкие и проходят самостоятельно, либо купируются лекарственными средствами.

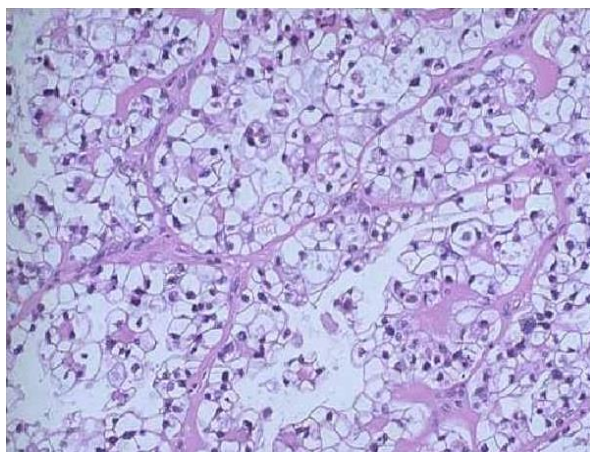


Рис. 16. Слизистый рак желудка (гем.-эозин). В подслизистой и мышечной оболочке округлые полупрозрачные полости, содержащие слизь, среди слизи видны скопления и отдельные слизеобразующие клетки, цитоплазма их занята бледно – голубой слизистой вакуолью, ядро оттеснено на периферию (перстневидные клетки).

В дальнейшем симптомы продолжают нарастать по продолжительности и выраженности. Общие проявления рака желудка имеют название «синдрома малых признаков».

К ним относят:

- Стойкое снижение аппетита и его извращение;
- Ощущение распирания и переполнения желудка газами или съеденной пищей;
- Быстро прогрессирующая потеря массы вплоть до кахексии;

- Потеря интереса к окружающим вещам и явлениям, отчуждённость и апатия;
- Слабость и низкая работоспособность.

Перечисленные симптомы не являются специфическими для онкологических процессов и могут встречаться при ряде других заболеваний.

Среди признаков, которые свидетельствуют о поражении желудка, - отрыжка воздухом или съеденной пищей, рвота, выраженные постоянные боли в эпигастрии, не зависящие от приёма пищи. Отрыжка и рвота являются следствием застоя пищевых масс из – за сужения просвета желудка. Чаще всего они проявляются при локализации слизистого рака в области кардиального и антрального отделов.

В редких случаях (менее 5%) возможно полностью бессимптомное течение заболевания вплоть до терминальных стадий.

Переход слизистого рака желудка на близлежащие анатомические структуры происходит на поздних стадиях, когда опухоль прорастает все слои желудка. Симптомы, проявляющиеся при распространении злокачественного новообразования на соседние органы, относятся к поздним проявлениям заболевания.

Так, при поражении поджелудочной железы, характер болевого синдрома резко изменяется. Боли становятся выраженными, тяжело переносятся пациентом и имеют опоясывающий характер. Они могут иррадиировать в спину, лопатку, межлопаточное пространство. Схожий болевой синдром появляется при вовлечении в онкологический процесс тонкой и поперечно – ободочной кишки. При поражении брюшины, боль может иметь диффузный характер.

Метастазы при раке слизистой желудка встречаются относительно часто. Лимфогенное метастазирование происходит по лимфатическим путям по направлению к воротам печени, по большому сальнику к селезёнке, по желудочно – поджелудочной связке и к клетчатке вокруг поджелудочной железы.

Отдалённое метастазирование при слизистом раке желудка может происходить как лимфогенным, так и гематогенным путём – через кровь. При этом могут поражаться забрюшинные, паховые, подмышечные, и средостенные группы лимфоузлов. Наиболее часто встречающимися отдалёнными лимфогенными метастазами являются метастазы Вирхова (в надключичные узлы) и Крукенберга (в яичниках).

Ещё один путь метастазирования – имплантационный. Он подразумевает контактный перенос опухолевых клеток. Обычно имплантационным

путём опухолевой процесс распространяется на брюшину в виде мелких опухолевых узелков – канцероматоз брюшины. По большому сальнику раковые клетки так же могут переходить на органы малого таза с образованием метастазов в прямокишечно – влагалищной и прямокишечно – пузырной складках – метастазы Шницлера.

Метастазирование слизистого рака желудка в другие органы представлено поражением печени, поджелудочной железы, лёгкими. Реже поражаются кости, в том числе и грудные позвонки, кожа и подкожно жировая клетчатка.

12. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. ТЕОРИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

- а) теория клеточной локальной секреции
- б) воспалительная
- в) вирусная
- г) теория диспротеиноза

2. ВИД АДЕНОМЫ

- а) плоскоклеточная
- б) трабекулярная
- в) мелкоклеточная
- г) крупноклеточная

3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК АДЕНОМЫ

- а) клеточный атипизм
- б) комплексность и сохранение собственной мембраны железистого эпителия
- в) атипичное разрастание хрящевой ткани
- г) сосочковые разрастания плоского эпителия

4. АДЕНОГЕННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ

- а) папиллома
- б) аденокарцинома
- в) эпидермальный рак
- г) мелкоклеточный рак

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

- а) усиленное размножение клеток с последующей их дифференцировкой
- б) переход одного вида ткани в другой
- в) безудержное размножение клеток с нарушением их дифференцировки
- г) размножение клеток для замещения дефекта ткани

6. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

- а) гистогенез, степень дифференцировки
- б) наследственная предрасположенность
- в) степень дифференцировки, этиология
- г) характер атипизма

7. ХАРАКТЕРИСТИКА АДЕНОКАРЦИНОМЫ

- а) доброкачественная опухоль из покровного эпителия
- б) злокачественная опухоль из покровного эпителия
- в) злокачественная опухоль из железистого эпителия
- г) опухоль из соединительной ткани

8. ПУТЬ НАИБОЛЕЕ РАННЕГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ

- а) гематогенный
- б) лимфогенный
- в) имплантационный
- г) периневральный

9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ

- а) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы из места первичной локализации в другие органы и ткани
- б) имплантация опухоли
- в) малигнизация опухоли
- г) повторное возникновение опухоли после удаления в месте первичной локализации

10. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАПИЛЛОМЫ

- а) злокачественная опухоль из железистого эпителия
- б) доброкачественная опухоль из соединительной ткани
- в) доброкачественная опухоль из плоского или переходного эпителия
- г) злокачественная опухоль из покровного эпителия

11. ПРЕДОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- а) организация
- б) дисплазия
- в) острое воспаление
- г) петрификация

12. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

- а) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы из места первичной локализации в другие органы и ткани
- б) имплантация опухоли
- в) малигнизация опухоли

г) повторное возникновение опухоли после удаления в месте первичной локализации

13. МЕСТО ТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПАПИЛЛОМЫ

- а) лёгкие
- б) кожа
- в) печень
- г) селезёнка

14. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО АТИПИЗМА

- а) неправильное соотношение паренхимы и стромы
- б) неправильная форма, величина клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение
- в) анаэробный гликолиз
- г) гиперхромность ядер

15. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ПАПИЛЛОМЫ

- а) атипичное разрастание железистой ткани
- б) клеточный атипизм
- в) избыточное разрастание мелких сосудов
- г) сосочковые разрастания покровного эпителия

16. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК АДЕНОМЫ

- а) клеточный атипизм
- б) комплексность и сохранение собственной мембраны железистого эпителия
- в) атипичное разрастание хрящевой ткани
- г) сосочковые разрастания плоского эпителия

17. АДЕНОГЕННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ

- а) папиллома
- б) аденокарцинома
- в) эпидермальный рак
- г) мелкоклеточный рак

18. ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

- а) клеточный атипизм, тканевой атипизм
- б) тканевой атипизм, экспансивный рост
- в) инфильтрирующий рост, клеточный атипизм

г) экспансивный рост, клеточный атипизм

19. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

- а) клеточный атипизм, инфильтрирующий рост
- б) тканевой атипизм, экспансивный рост
- в) инфильтрирующий рост, отсутствие метастазов
- г) экспансивный рост, не рецидивирует

20. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ИЗ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ

- а) аденома
- б) аденокарцином
- в) папиллома
- г) цистаденома

21. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ИЗ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ

- а) аденокарцинома
- б) семинома
- в) плоскоклеточный рак
- г) саркома

22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАКА

- а) злокачественная опухоль из мезенхимы
- б) доброкачественная опухоль из эпителия
- в) злокачественная опухоль из эпителия
- г) злокачественная опухоль из меланинообразующей ткани

23. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ВТОРИЧНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ В ОПУХОЛИ

- а) воспаление
- б) регенерация
- в) некроз
- г) тромбоз

24. ВАРИАНТЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ОБЛИГАТНОМУ ПРЕДРАКУ

- а) эрозия шейки матки
- б) тяжёлая дисплазия слизистой оболочки
- в) хроническая язва
- г) остроконечные кондиломы

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

1. в	13. б
2. б	14. б
3. б	15. г
4. б	16. б
5. в	17. б
6. а	18. б
7. в	19. а
8. б	20. в
9. г	21. в
10. в	22. в
11. б	23. в
12. а	24. б

13. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. У ребенка 4 лет в почке обнаружен узел до 7 см, розовато-белого цвета, узловатого вида с очагами свежих и старых кровоизлияний. При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль состоит из солидных полей клеток с овальными и округлыми ядрами, в центре которых формируются трубочки. Ваш диагноз?
2. При гистологическом исследовании желудка выявлено, что паренхима ее образована зрелым эпителием, формирующим железистые образования. Эпителиальные клетки сохраняют комплексность и полярность, располагаются на собственной мембране. Строма опухоли представлена соединительной тканью. Ваш диагноз?
3. При гистологическом исследовании почки выявлено, что она состоит из светлых клеток с пенистой цитоплазмой, с высоким содержанием гликогена и липидов. Клетки образуют ячейки, окружённые тонкими соединительно-тканными прослойками. Встречаются удлинённые, веретенообразные и многоядерные уродливые клетки; железистые и сосочковые структуры, очаги некроза, кровоизлияния, лакуны с кровью. Ваш диагноз?
4. В печени имеется узел темно-красного цвета с чёткими границами, мягкой консистенции, губчатого строения. При гистологическом исследовании выявляются крупные причудливые формы сосудистые тонкостенные полости, заполненные эритроцитами и тромбоцитами. Ваш диагноз?
5. При гистологическом исследовании опухоли выявлено, что она представлена зрелыми клетками соединительной ткани: фиброцитами, фибробластами и большим числом коллагеновых волокон. Ядра этих клеток располагаются параллельно. Сосуды распределены неравномерно. Ваш диагноз?
6. При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль кожи состоит из капилляров, идущих в разных направлениях, стенки утолщены за счёт пролиферации эндотелиальных клеток. Часть капилляров находятся в спавшем состоянии, часть заполнена кровью. Ваш диагноз?

7. При гистологическом исследовании опухоли, расположенной в подкожно-жировой клетчатке спины, выявлено, что она состоит из высокодифференцированных жировых клеток, образующих жировые дольки неправильной формы, неодинаковых размеров. Ваш диагноз?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

- 1.** Опухоль Вильмса (эмбриональная нефрома).
- 2.** Железистый полип желудка.
- 3.** Гипернефроидный (светлоклеточный) рак.
- 4.** Кавернозная гемангиома печени.
- 5.** Плотная фиброма кожи.
- 6.** Капиллярная гемангиома кожи
- 7.** Липома.

14. МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Мезенхима в онтогенезе даёт начало соединительной ткани, сосудам, мышцам, тканям опорно-двигательного аппарата, серозным оболочкам, кроветворной системе. При определённых условиях все ее производные служат источником опухолевого роста. Доброкачественные и злокачественные мезенхимальные опухоли развиваются из соединительной (фиброзной), жировой, мышечной, синовиальной, мезотелиальной и костной тканей, из кровеносных и лимфатических сосудов (табл. 1).

Гистологическая классификация опухолей мягких тканей объединяет более 50 вариантов опухолей и базируется на общепринятых критериях, в соответствии с которыми выделяют:

1. Доброкачественные опухоли из производных мезенхимы, название которых формируется из корня от названия ткани и суффикса «-ома» (фиброма, липома и др.);

2. Злокачественные опухоли – **саркомы** (от греч. «sarcos» – мясо), на разрезе напоминает рыбье мясо.

Злокачественные мезенхимальные опухоли состоят из незрелых клеток, производных мезенхимы. Они отличаются клеточным атипизмом, выраженным иногда в такой степени, что установить истинное происхождение опухоли невозможно. Диагностике помогают гистохимия, иммуноморфология, электронная микроскопия и культура ткани. По гистогенезу (в зависимости от ткани-источника) и цитогенезу (в зависимости от клетки-источника) различают опухоли, представленные в табл. 2:

Источник опухоли	Доброкачественные Опухоли	Злокачественные опухоли
Соединительная (фиброзная) ткань	Фиброма: плотная, мягкая,	Фибросаркома: дифференцированная, недифференцированная взбухающая дерматофиброма (злокачественная гистиоцитома)
Жировая ткань	Липома Гибернома	Липосаркома Злокачественная гибернома

Мышечная	Лейомиома Рабдомиома Зернистоклеточная опухоль	Лейомиосаркома Рабдомиосаркома Злокачественная зернистоклеточная опухоль
Кровеносные сосуды	Гемангиома: капиллярная, венозная, кавернозная; доброкачественная гемангиоперицитома Гломусная опухоль (гломусангиома)	Ангиосаркома: злокачественная гемангиоэпителиома, злокачественная гемангиоперицитома
Лимфатические сосуды	Лимфангиома	Лимфангиомиосаркома (злокачественная лимфангиоэндотелиома)
Синовиальные оболочки	Доброкачественная Синовиома	Злокачественная синовиома
Мезотелиальная ткань	Доброкачественная Мезотелиома	Злокачественная мезотелиома
Костная ткань	Остеома, доброкачественная остеобластома, Хондрома, доброкачественная хондробластома	Остеосаркома Хондробластома

14.1. Доброкачественные опухоли из производных мезенхимы

Опухоли из соединительной (фиброзной) ткани

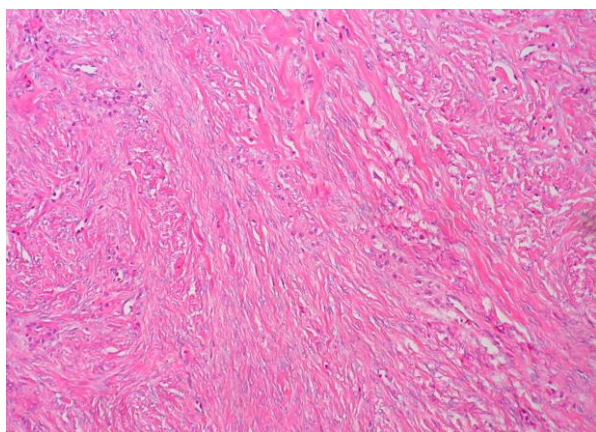
Фиброма – это зрелая опухоль из волокнистой соединительной ткани (рис. 17). Встречается во всех возрастных группах с одинаковой частотой и мужчин, и женщин. Судить об истинной частоте этих новообразований очень трудно, потому что многие авторы относят к фибромам различные по гистогенезу опухоли, в которых преобладает соединительнотканый компонент.

Локализуется чаще между эпидермисом и костью в подкожно – жировой клетчатке, в сухожилиях и фасциях верхних и нижних конечностей, туловища. Во внутренних органах эта опухоль встречается крайне редко.

Макроскопически фиброма имеет вид узла с чёткими границами, плотной или мягкой консистенции в зависимости от гистологического строения, на разрезе розовато – белого цвета с выраженной волокнистостью.

Микроскопически фиброма представлена пучками соединительнотканых волокон, имеющих различную толщину и длину, расположенных в различных направлениях. Полиморфизм фибробластов выражен слабо, ядра гиперхромные. В зависимости от преобладания клеточного или волокнистого компонентов различают два вида фибром: плотную – с преобладанием коллагеновых пучков над клетками и мягкую, состоящую из рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим числом клеток.

Клинически фиброма растёт медленно, не оказывает общего влияния на организм, если не локализуется в жизненно важных органах, то течение её доброкачественное. Вероятность её малигнизации не велика. Исключение



составляют мягкие фибромы, которые нередко рецидивируют. Некоторые авторы мягкую фиброму относят к дифференцированным фибросаркомам.

Рис. 17. Фиброма (гем.-эозин). Выражен тканевой атипизм: изменение соотношения клеточного и волокнистого компонента (волокнистый компонент преобладает над клеточным), ангиоматоз. Пучки коллагеновых волокон разной длины и толщины, лежат хаотично. По ходу пучков – высоко дифференцированные клетки типа фибробластов. Клеточный атипизм выражен слабо.

Десмоид (Десмоидная фиброма) – соединительнотканное новообразование, по гистологической картине напоминающее фиброму (рис. 18). Отличается инфильтративным ростом. Тканевой и клеточный атипизм выражены слабо. Встречается преимущественно у женщин после родов. В редких случаях наблюдается у мужчин и детей.

В зависимости от локализации различают:

- Абдоминальный десмоид (при локализации в толще передней брюшной стенки);
- Экстраабдоминальный десмоид.

Абдоминальный десмоид протекает относительно доброкачественно, не склонен к малигнизации. Экстраабдоминальный десмоид, или агрессивный фиброматоз, наблюдается часто в молодом возрасте и у мужчин, и у женщин. Локализуется в зоне апоневрозов и фасций на конечностях, в плечевом поясе и ягодицах. Отличается быстрым агрессивным инфильтративным ростом, несмотря на отсутствие большого числа митозов. Часто рецидивирует, нередко озлакоценивается.

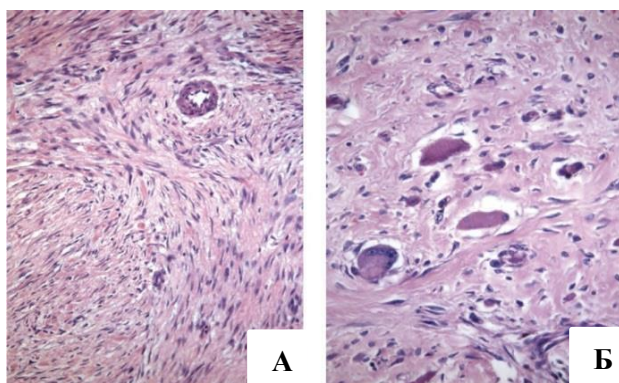
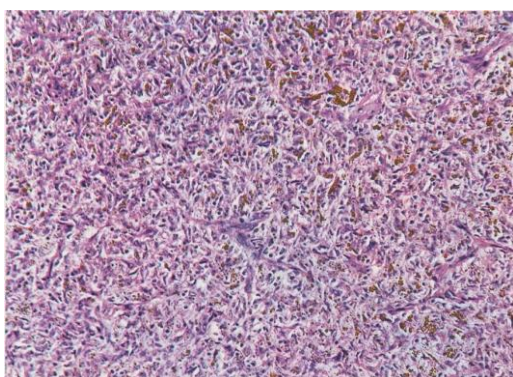


Рис. 18. (а, б). Десмоидная опухоль (десмоид, агрессивный фиброматоз) (гем.-эозин): а – длинные пучки хорошо дифференцированных фибробластов среди коллагеновых волокон; б – атрофия скелетной мышцы в зоне роста десмоида.

Фиброматозы – хорошо дифференцированные фибробластические новообразования с поведением, промежуточным между доброкачественной опухолью и фибросаркомой: дают местные рецидивы, но не метастазируют.

Дерматофиброма (гистиоцитомы) – опухоль в виде небольшого узла, на разрезе жёлтого или бурого цвета, встречается часто на коже конечностей (рис. 19). Состоит из множества капилляров, между которыми расположена



соединительная ткань в виде ритмичных структур, содержащая фибробласты, гистиоциты – макрофаги и фиброциты. Характерны крупные и многоядерные гигантские клетки, содержащие липиды и гемосидерин, – клетки Тутона.

Рис. 19. Дерматофиброма кожи спины (гем.-эозин).

Дерматофиброма образуется в глубине кожных покровов, а наружу выходит лишь небольшая её часть. В большинстве случаев дерматофибромы встречаются у женщин. Обычно наблюдается появление только одного образования, реже – множества. Наиболее часто образование возникает на нижних конечностях. Тем не менее может появиться на верхних конечностях, плече, лице и других участках. По внешнему виду образование схоже с бородавкой или родинкой. У дерматофибромы обычно гладкая поверхность. Подобное доброкачественное образование состоит из клеток фибробластов и гистиоцитов. Дерматофибромы могут отличаться по цвету. Встречаются розовые, коричневые, фиолетовые, чёрные и серые оттенки этого образования. Его форма чаще округлая.

В зависимости от вида образования и его консистенции, а также причин появления, выделяют 3 формы дерматофибром. Независимо от разновидности, все они являются доброкачественными. Выделяют следующие формы: мягкая дерматофиброма, твёрдая дерматофиброма, лентикулярная дерматофиброма.

Мягкая дерматофиброма – в большинстве случаев образуется на коже после повреждений, размер может быть различным. При пальпации такой дерматофибромы можно обнаружить, что она имеет дряблую, мягкую консистенцию, цвет обычно телесный или желтовато – розовый, поверхность гладкая. Часто такие образования имеют основание – тонкую ножку. Они медленно увеличиваются в размерах или не имеют тенденции к росту, в большинстве случаев расположены на коже лица и туловища.

Твёрдая дерматофиброма – при осмотре напоминает скопление нескольких долек или маленьких сфер, хорошо отграничено от кожного покрова. Цвет – тёмно – красный или телесный. По размерам твёрдая дерматофиброма может варьироваться от 0,5 до 2 см в диаметре. На ощупь она плотная. Имеет тенденцию к самостоятельному исчезновению и появлению. Нет тенденций к малигнизации. Может встречаться на любых поверхностях кожного покрова.

Лентикулярная дерматофиброма – представляет собой один или несколько плотных узелков на коже, небольших размеров – до 1 см, цвет варьируется от красного до чёрного оттенков.

Опухоли из жировой ткани

Липома – одна из самых частых опухолей мягких тканей (рис. 20). Встречается чаще у женщин во всех возрастных группах. Может возникнуть

езде, где есть жировая ткань. Редко может локализоваться во внутренних органах. Нередко возникают множественные липомы.

Макроскопически липома чаще имеет вид узла дольчатого строения (из – за обилия соединительно тканых прослоек), мягкоэластической консистенции, жёлтого цвета, по внешнему виду напоминает жировую ткань. При локализации между мышцами может быть нечётко отграничена, симулируя инфильтративный рост. Может достигать больших размеров (более 20 см), особенно при забрюшинной локализации.

Микроскопически опухоль построена по типу обычной жировой ткани и отличается от неё различными размерами долек и жировых клеток. При наличии большого количества прослоек плотной волокнистой соединительной ткани говорят о фибролипоме. Обилие сосудов в опухоли в некоторых случаях позволяет говорить об ангиолипомах.

В большинстве случаев липома отличается доброкачественным течением. Однако, в связи с мультицентрическим ростом, могут возникать рецидивы из – за неполного удаления опухолевого поля. При забрюшинной локализации нередко отмечается озлакоствление опухоли.

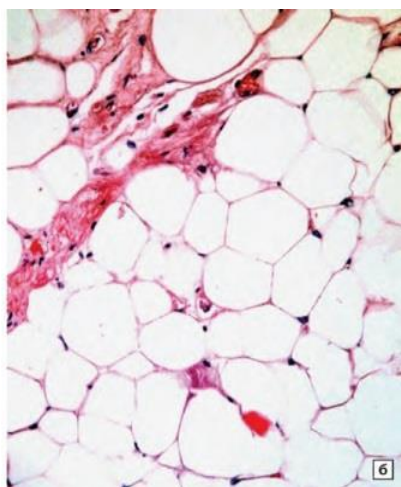


Рис. 20. Липома (гем.-эозин). Опухоль представлена жировыми дольками разной величины, разделёнными тонкими или толстыми прослойками соединительной ткани, клеточная атипия липоцитов опухоли отсутствует.

Гибернома – редко встречаемая опухоль из бурого жира (рис. 21). Имеет вид узла с дольчатым строением, состоит из ячеек и долек, образованных круглыми или полигональными клетками с зернистой или пенистой цитоплазмой из-за жировых вакуолей.

В основном развивающаяся в паравертебральной области, на шее, в подмышечных впадинах, в большинстве случаев доброкачественная, реже встречается злокачественная форма. Проявляется как эластичное, шаровидное, медленно растущее образование на коже диаметром 1 – 13 сантиметров, безболезненное; воспалительные проявления отсутствуют.

Гибернома не рецидивирует и не метастазирует.

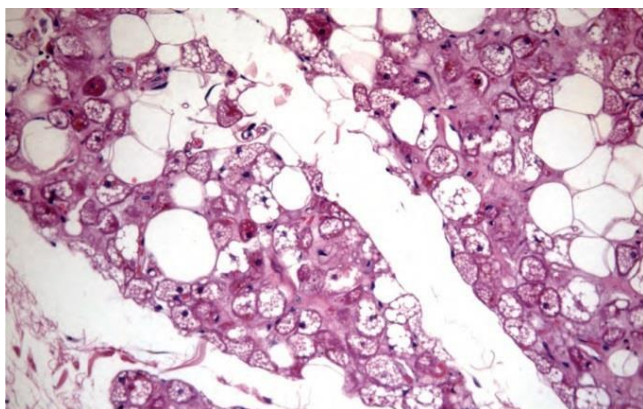


Рис. 21. Гибернома (гем.-эозин). Клетки крупные, округлоовальной и полигональной формы, с обильной зернистой мелковакуолизированной цитоплазмой и маленьким компактным центрально расположенным ядром; они могут формировать подобие долек, разделенных тонкостенными капиллярами.

Опухоли из мышечной ткани

Лейомиома – опухоль из гладких мышц. Пучки гладких мышечных клеток расположены хаотично, строма образована прослойками соединительной ткани, в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды. Если строма развита избыточно, опухоль называют фибромиомой. Лейомиома может достигать больших размеров, особенно в матке (рис. 22, 23). Нередко в ней обнаруживают вторичные изменения в виде некроза, образования кист, гиалиноза.

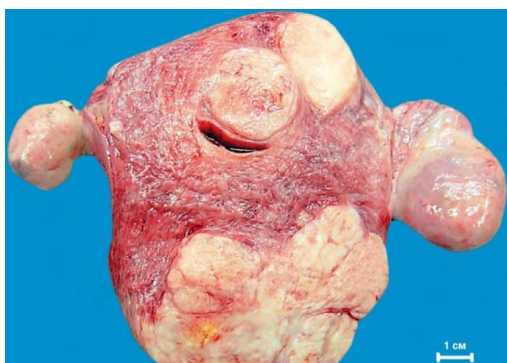


Рис. 22. Макропрепарат. Лейомиома матки. Матка увеличена и деформирована за счёт нескольких плотных опухолевых узлов с чёткими границами (с псевдокапсулой), расположенных субсерозно, интрамурально и субмукозно. На разрезе узлы опухоли представлены белой слоистой тканью с очагами вторичных изменений: кровоизлияний, некроза, склероза (фибромиома), кальциноза.

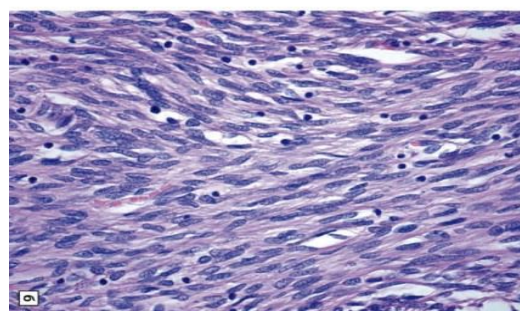


Рис. 13. Лейомиома матки (гем.-эозин): – опухоль представлена идущими в разных направлениях различной величины пучками гладкомышечных клеток, опухолевые миоциты мономорфны, без признаков клеточной атипии, митозы редки и типичные.

Рабдомиома – опухоль из клеток поперечнополосатых мышц, напоминающих эмбриональные мышечные волокна и миобласты (рис. 24). Часто возникает на почве нарушения развития ткани и сочетается с другими пороками развития. Например, рабдомиома миокарда, образуемая обычно при нарушениях развития головного мозга, – так называемый туберозный склероз.

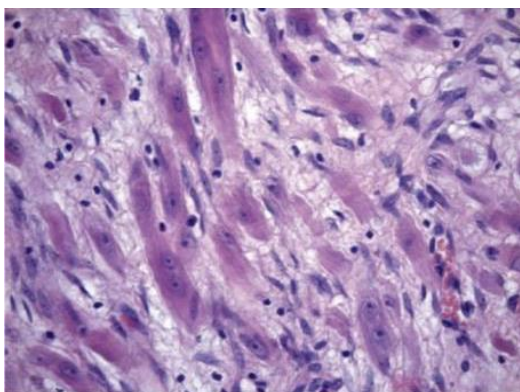


Рис. 24 Рабдомиома (гем.-эозин). В клетках опухоли видна поперечная исчерченность, выражена тканевая атипия.

Зернистоклеточная опухоль (опухоль Абрикосова) обычно небольших размеров, имеет капсулу, локализуется в языке, коже, пищеводе. Составляет из компактно расположенных, округлой формы клеток, цитоплазма которых мелкозерниста, жира не содержит (рис. 25). А.И. Абрикосов, описавший эту опухоль, полагал, что она развивается из миобластов. Однако существует мнение о ее гистиоцитарном или нейрогенном происхождении.

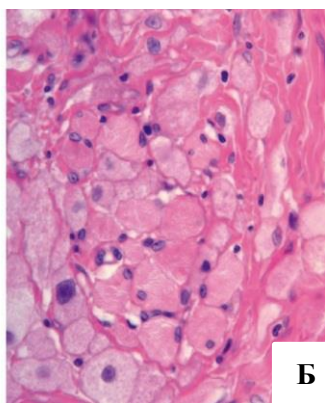
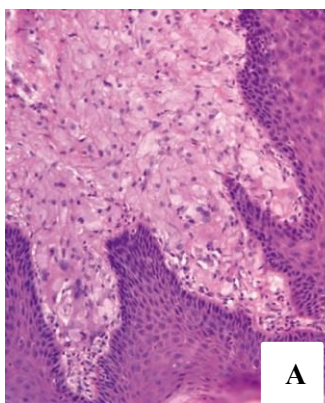


Рис. 25. Зернистоклеточная опухоль (опухоль Абрикосова) (А, Б). Опухоль состоит из округлых и полигональных клеток с ацидофильной зернистой цитоплазмой (электронно – микроскопические исследования показали, что зёрна представляют собой аутофагосомы). Ядро округлой формы, располагаются в центре клеток или эксцентрично. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпителия над опухолью.

округлой формы, располагаются в центре клеток или эксцентрично. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпителия над опухолью.

Опухоли из кровеносных и лимфатических сосудов

Гемангиома – опухоль исходящая из кровеносных сосудов. Отмечается чаще всего в детском и молодом возрасте. Выделяют в зависимости от

локализации следующие группы гемангиом: преимущественно кожных покровов, опорно – двигательного аппарата в целом и паренхиматозных органов. В мягких тканях чаще всего встречаются: капиллярную, венозную, кавернозную гемангиому и доброкачественную гемангиоперицитому.

Клиническая картина гемангиомы характеризуется двумя основными признаками: болью и наличием припухлости (опухоли). Консистенция её мягко – или плотноэластичная. Плотная консистенция встречается обычно при относительно малом содержании функционирующих сосудов в опухоли. При большом количестве функционирующих сосудистых полостей консистенция гемангиомы мягкая. Если опухоль связана с крупным артериальным сосудом, то она может пульсировать, и тогда над ней определяется сосудистый шум.

Окраска опухоли может быть различна и зависит от глубины залегания и роста гемангиомы. Если опухоль располагается в глубине мышечных тканей и даже продолжает расти в сторону костей конечности, цвет кожи над ней может не изменяться. При неглубокой локализации опухоли и её росте в подкожную клетчатку окраска кожи может переходить от синюшного, до ярко – багрового цвета. При сдавлении такая опухоль уменьшается в размерах, а окраска кожи становится менее интенсивной. Боли при гемангиоме, как правило свидетельствуют о далеко зашедшем патологическом процессе, поражающем глубокие мышечные ткани и нервы конечностей.

Капиллярная гемангиома расположена в коже, слизистых оболочках ЖКТ, печени; часто наблюдают у детей. Она имеет вид красного или синюшного узла с гладкой, бугристой или сосочковой поверхностью. Состоит из ветвящихся сосудов капиллярного типа с узкими просветами; характерна многоядерность эндотелиальных клеток. Строма рыхлая или фиброзная.

Венозная гемангиома имеет вид узла, состоит из сосудистых полостей, стенки которых содержат пучки гладких мышц и напоминают вены.

Кавернозная гемангиома встречается в печени, коже, губчатых костях, мышцах, ЖКТ, мозге. Она имеет вид красно-синего губчатого узла, хорошо отграниченного от окружающей ткани. Состоит из крупных сосудистых тонкостенных полостей (каверн), выстланных эндотелиальными клетками и заполненных жидкой или свернувшейся кровью (рис. 26).

Доброкачественная гемангиоперицитома – сосудистая опухоль с преимущественной локализацией в коже и межмышечных прослойках конечностей. Построена из хаотично расположенных капилляров, окруженных муфтами из пролиферирующих перицитов; между клетками – богатая сеть аргирофильных волокон.

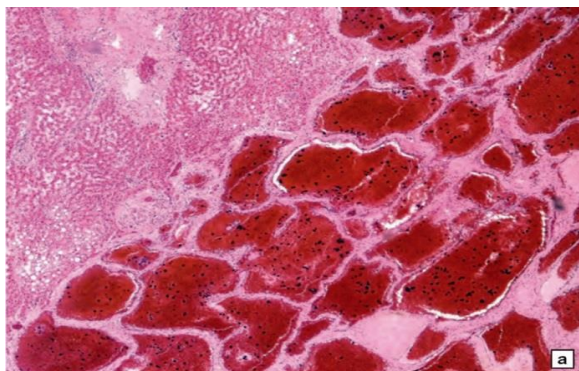


Рис. 26. Кавернозная гемангиома печени (гем.-эозин). Опухоль представлена конгломератом из полостей различной величины, неправильной формы (каверны), выстланных эндотелием и заполненных кровью. Граница с окружающими тканями неровная, но четко выражена.

Гломусная опухоль (опухоль Барре - Массона) – встречается чаще всего в детском и среднем возрасте преимущественно у лиц мужского пола. Расположена в коже кистей и стоп, преимущественно на пальцах; состоит из щелевидных сосудов, выстланных эндотелием и окруженных муфтами из эпителиоидных (гломусных) клеток; опухоль богата нервами (рис. 27). В подавляющем большинстве случаев гломусная опухоль бывает одиночной, но иногда их может быть несколько на одном участке. Ведущий симптом – резкая жгучая болезненность при надавливании на ткани, в которых расположена опухоль. Клинически гломусная опухоль становится заметной спустя довольно длительный срок после появления болей. В большинстве случаев она округлая, эластичной консистенции, диаметром от 1 до 3 см. кожа над опухолью нередко синюшного цвета.

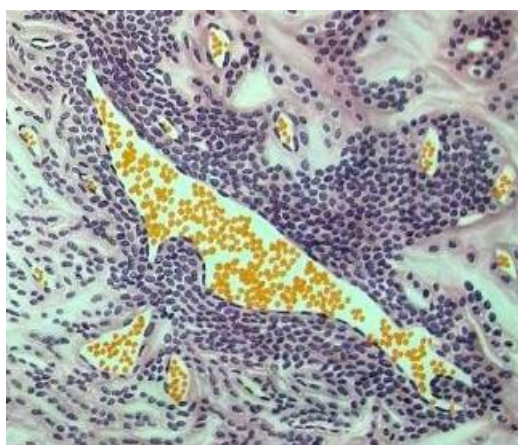


Рис. 27. Гломусная опухоль (гем.-эозин). Опухоль из артериовенулярных анастомозов и нервно мышечных клеток, образующих гломусные тельца.

Лимфангиома развивается из лимфатических сосудов, разрастающихся в разных направлениях и образующих узел или диффузное утолщение органа (в языке – макроглоссия, в губе – макрохейлия). На разрезе опухоли видны полости разной величины, заполненные лимфой.

Опухоли из синовиальных оболочек.

Доброкачественная синовиома образуется из синовиальных элементов сухожильных влагалищ и сухожилий. Построена из крупных полиморфных клеток, расположенных в виде альвеол и многоядерных гигантских клеток (гигантома). Между клетками проходят пучки соединительнотканых, нередко гиалинизированных волокон; сосудов мало. В центральной части опухоли иногда встречаются ксантомные клетки.

Опухоли из мезотелиальной ткани

Доброкачественная мезотелиома – опухоль из мезотелиальной ткани (рис.28). В большинстве случаев опухоль появляется на плевре, но может быть так же мезотелиома лёгкого, перикарда, брюшины, яичка. Это достаточно редкая болезнь, которая появляется из – за частого контакта с канцерогенными соединениями (особенно это касается асбеста). Может протекать бессимптомно или с выраженной клинической картиной в виде кашля, боли, дискомфорта, жара.

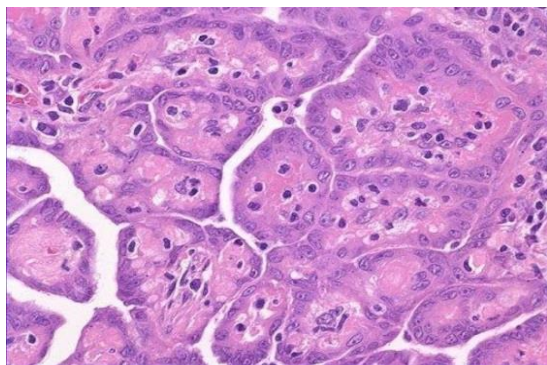


Рис. 28. Доброкачественная папиллярная мезотелиома (гем.-эозин).

Выделяют несколько классификаций мезотелиомы по различным характеристикам. В зависимости от патогенеза выделяют 2 основные формы – доброкачественную и злокачественную. Доброкачественная она же фиброзная, отличается тем, что не распространяет по всему организму метастазы.

В зависимости от морфологического признака выделяют локализованные и диффузные мезотелиомы.

Локализованные мезотелиомы образуются в виде узлов, которые имеют узкое или широкое основание, размеры от 6 до 20 см., может быть, как доброкачественной, так и злокачественной.

Диффузная мезотелиома выглядит как серозное утолщение размером от 3 см., не имеет чётких контуров, может давать метастазы в рядом расположенные лимфатические узлы, иногда имеет сосочковые разрастания. Характерной особенностью является выделение мукоидного вещества.

Симптомы мезотелиомы обычно не проявляются на ранних стадиях. Из-за этого человек не обращается в больницу. Когда уже появляются выраженные осложнения. Стоит обращать внимание на: постоянную слабость, быструю утомляемость, апатию, колики, повышенную температуру тела, тошноту, рвоту, дисбактериоз, накопление жидкости в животе.

Мезотелиома брюшины вызывает дискомфорт и боли неясного характера. Также мучает метеоризм, икота, отрыжка, проблемы с пищеварением (диарея или понос). Опухоль способствует накоплению жидкости в брюшной полости – асцит. Крупные новообразования можно обнаружить при пальпации.

Мезотелиома перикарда провоцирует появление болей в сердце, геморрагический перикардит, что приводит к увеличению в размерах сердца, появляются нарушения в функционировании. Так же не исключается тахикардия, стенокардия, гипотония. Со временем развивается сердечная недостаточность. Характерными признаками являются усиленное потоотделение, отёки нижних конечностей, бледность кожного покрова, потери сознания, удушье. Может привести к инфаркту или тампонаде сердца.

Мезотелиома яичка протекает незаметно, среди всех признаков выделяют только незначительную боль, увеличение органа и гидроцеле. Во время пальпации чувствуется характерная шероховатость. Боль может отдавать в пах, бедро, поясницу. Опухоль быстро переходит на мошонку через кровеносные и лимфатические сосуды.

Опухоли из костной и хрящевой ткани

Остеома – доброкачественная опухоль костей, представляющие собой зрелые и дифференцированные опухоли скелета (рис. 29). Различают несколько видов остеом: губчатую остеому; остеому, состоящую из коркового или губчатого вещества, с полостями, наполненными костным мозгом; остеому из компактного костного вещества. Первые два типа преимущественно локализуются на длинных трубчатых костях конечностей, предпо-

чительно на бедренной и плечевой костях. Для компактной остеомы наиболее свойственно поражение плоских костей (кости черепа – затылочная область, область глазницы, стенки лобных и реже гайморовых пазух). Как правило остеома носит одиночный характер. Множественный вариант развития остеом может наблюдаться в сочетании с полипозом кишечника и мягкоткаными узлами – синдром Гарднера – Тёрнера.

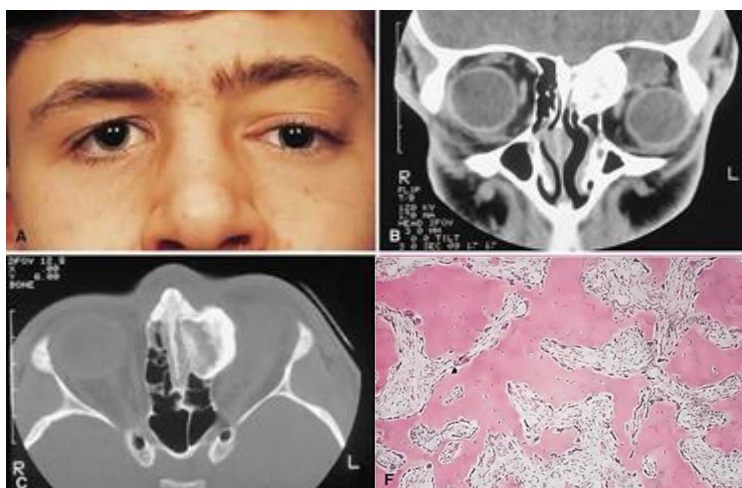


Рис. 29. Остеома.

Клиническое течение остеом благоприятное. Остеомы растут медленно и поэтому долгое время бывают незамеченными. Как все доброкачественные опухоли, достигнув определённой величины, остеомы приостанавливают свой рост или резко его замедляют. Данный процесс может наблюдаться в течение десятков лет, не приводя к развитию злокачественного процесса. Клинические проявления как правило, зависят от роста и распространения опухоли на соседние структуры.

Первыми признаками наличия остеомы являются болевые ощущения, обусловливаемые сдавлением нервного ствола и сосудистого пучка. Для компактных остеом лобной кости особенное значение имеют глазные симптомы вследствие раздражения ветвей тройничного нерва. При достижении больших размеров остеом лобной кости у пациентов может отмечаться стойкая диплопия, выраженный экзофтальм, снижение зрения, анизокория, птоз. Располагаясь вблизи нервного корешка, локализуясь в дужке или отростке позвонка, остеома может вызвать болевой синдром, синдромы сдавления спинного мозга, деформацию позвоночника. Развиваясь на внутренней пластинке костей свода черепа, остеома может вызывать головную боль, расстройства памяти, эпилептические припадки, симптомы повышенного внутричерепного давления. При локализации в области «турецкого седла» могут появляться гормональные нарушения. Объективно остеома

оценивается как экзофитно растущее, твёрдое, несмещаемое, покрытое неизменённой кожей образование.

Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием, позволяющим установить величину, форму и отношение опухоли к окружающим тканям. Рентгенологическая картина в большинстве случаев представлена в виде однородного полушария. Как правило, новообразование отграничено кортикальной пластинкой, по структуре несколько плотнее нормальной костной ткани.

Дифференциальная диагностика остеом должна проводиться главным образом с экзостозами типа множественных хрящевых экзостозов, оссифицирующим митозом, поднадкостничной гематомой и организованной периостальной мозолью.

Для гистологического строения остеомы характерным является нарушение архитектоники компактной кости, сужение сосудистых каналов, почти полное отсутствие каналов остеом.

Остеоид – остеома считается истинно доброкачественной, остеобластической опухолью. Частота этой патологии составляет от 3 до 10% всех случаев первичных доброкачественных новообразований скелета. Чаще всего остеоид – остеомой страдают люди молодого возраста (80% случаев в возрасте до 25 лет). После 40 лет остеоид – остеомы практически не наблюдаются. Риск возникновения образования у мужчин выше чем у женщин. Наиболее частая локализация – диафизы трубчатых костей (бедренная, большеберцовая, плечевая кость), реже встречается в локтевой, пяточной и таранной костях, случаев развития в костях черепа, грудины, ключице, фалангах пальцев – не отмечено. В 10 – 12% эта опухоль выявляется в позвонках у детей.

Клинические проявления остеоид – остеом однотипны, характеризуются интенсивными постоянными болями, пропорционально нарастающими с ростом и развитием опухоли. Нередко боли носят иррадиирующий характер, затрудняя тем самым диагностику и симулируя другие болезни. Клинически у больных с локализацией в области сустава отмечается нарушение походки, ограничение движения в суставах, припухлость. Чем очаг больше, тем больше страдает функция сустава. При поражении позвоночника симптомы заболевания заключаются в ограничении движения, усилении боли при движении.

Гистологически остеоид – остеома представлена очагом резорбции кости, заполненным тканью, содержащей большое количество остеобластов и остеокластов.

Дифференцируют её с остеомиелитом, туберкулёзом, остеогенной саркомой и костным абсцессом (абсцессом Броди).

Доброкачественная остеобластома («гигантская остеонид – остеома») имеет большое сходство по гистологическому строению с остеонидной остеомой, однако отличается от неё более крупными размерами, клинико – рентгенологической картиной и тенденцией к прогрессирующему росту. Заболеваемость невелика и составляет около 1% от заболеваемости доброкачественными опухолями костей. Возрастные ограничения в обеих нозологических формах несущественны.

Наиболее частая локализация остеобластомы (50 – 60%) – позвонки, включая тела. На втором месте поражение длинных трубчатых костей (бедренная, большеберцовая, плечевая). Мультицентричное поражение доброкачественной остеобластоме не свойственно и встречается редко (менее 0,1%). Как правило, заболевание носит хронический характер. Пациенты предъявляют преимущественно жалобы на упорные, тупые боли в области очага поражения, не зависящие от времени суток и нагрузки. Боли носят менее интенсивный характер чем при остеонид – остеоме, и хорошо купируется приёмом анальгетиков. Кожа и мягкие ткани над новообразованием не изменены. При локализации остеобластомы в позвоночнике возможно развитие функционального сколиоза, появление мышечных судорог, симптомов сдавления нервов. Последствия развития доброкачественной остеобластомы в длинных трубчатых костях является мышечная атрофия, контрактура.

Диагноз доброкачественной остеобластомы уточняется при рентгенологическом и гистологическом исследовании. При рентгенологическом исследовании отмечается умеренное склерозирование кости, полость поражения около 2,0 см в диаметре. В долго растущей опухоли на фоне литических процессов имеются участки оссификации, периостальная реакция не выражена.

По гистологическому материалу доброкачественная остеобластома представлена множеством анастомозирующих мелких остеонидных и частично обызвествленных костных балок, между которыми множество сосудов и клеточно – волокнистой ткани с многоядерными остеокластами. Клеток костного мозга и жировой ткани нет. Могут встречаться отдельные лимфоциты и плазматические клетки. В осложнённых случаях (патологический перелом, рецидив после экскхолеации) опухоль может содержать участки хондронидной метаплазии.

Хондрома – опухоль, возникающая из гиалинового хряща. Она плотная, на разрезе имеет вид гиалинового хряща. Состоит из беспорядочно расположенных зрелых клеток гиалинового хряща, заключённых в основное вещество, может достигать больших размеров. Наиболее частая локализация – кисти и стопы, позвонки, грудина, кости таза. Опухоль, расположенная в периферических отделах кости – экхондрома, в центральных отделах кости – энхондрома.

Доброкачественная хондробластома отличается от хондромы наличием хондробластов и хондроидного межклеточного вещества; более резко выражена реакция остеокластов.

14.2. Злокачественные опухоли из производных мезенхимы

Опухоли из соединительной (фиброзной) ткани

Фибросаркома – злокачественное новообразование, развивающееся из незрелой волокнистой соединительной ткани. Входит в группу сарком. Обычно поражает глубоко расположенные ткани (мышцы, сухожилия, фасции). При предшествующих травматических повреждениях и воздействии ионизирующего облучения может возникать в подкожной жировой клетчатке. До недавнего времени фибросаркома считалась широко распространенным онкологическим заболеванием, однако в результате иммуногистохимических исследований удалось установить, что значительную часть патологических очагов, которые ранее рассматривались, как фибросаркомы, составляют фиброматозы и фиброзные гистиоцитомы.

У взрослых встречается редко, обычно развивается в возрасте от 20 до 50 лет. У детей младшего возраста выявляется достаточно часто. В возрастной группе до 5 лет фибросаркомы составляют около 50% от общего количества онкологических заболеваний мягких тканей. Обычно поражают проксимальные отделы конечностей (нижние конечности страдают чаще верхних), но могут выявляться и в других областях человеческого тела. Лечение фибросарком осуществляют специалисты в области онкологии и ортопедии.

Этиология заболевания не установлена. В качестве возможного predisposing фактора у детей рассматривают хромосомные аномалии, усугубляющиеся при нарушениях эмбриогенеза в результате неблагоприятных внешних воздействий. У взрослых риск возникновения фибросаркомы увеличивается при предшествующем многократном ионизирующем облучении (например, при проведении лучевой терапии по поводу другого злока-

чественного новообразования). При этом временной интервал между получением высокой дозы ионизирующей радиации и появлением первых симптомов фибросаркомы может составлять от 4 до 10-15 лет.

В числе других неблагоприятных факторов специалисты указывают травмы и рубцовые изменения, возникающие после некоторых заболеваний мягких тканей. При этом предполагают, что травматические повреждения не вызывают развитие фибросаркомы, а стимулируют рост уже существующего опухолевого зачатка. Малигнизация доброкачественных новообразований считается маловероятной, однако некоторые исследователи указывают на возможное озлокачествление фибром, фибромиом и фиброаденом.

Различают два основных типа фибросарком: высокодифференцированные и низкодифференцированные. Опухоли состоят из круглых или веретенообразных клеток, располагающихся между коллагеновыми волокнами.

1. В ткани высокодифференцированных фибросарком выявляется правильное расположение веретенообразных клеток и волокон коллагена. Отмечаются слабая васкуляризация, незначительное количество митозов и полиморфизм клеток различной степени выраженности. Очаги некроза слабо выражены или отсутствуют. Высокодифференцированные фибросаркомы склонны преимущественно к местно-деструктивному течению, метастазирование нехарактерно.
2. Отличительной особенностью низкодифференцированных фибросарком является преобладание клеток над коллагеновыми волокнами. Обнаруживаются интенсивная васкуляризация, выраженный клеточный полиморфизм, гиперхроматоз ядер и большое количество митозов. В ткани фибросаркомы просматриваются крупные участки, состоящие из полигональных клеток. При прогрессировании онкологического процесса в области этих участков развиваются очаги некроза, которые распространяются на соседние зоны и становятся причиной распада опухоли. Низкодифференцированные фибросаркомы отличаются более агрессивным ростом, могут поражать лимфатические узлы и давать гематогенные метастазы, преимущественно – в легкие, реже в кости и печень.

Оба типа фибросарком обладают высокой склонностью к рецидивированию. Некоторые специалисты отмечают, что количество больных, обращающихся по поводу рецидива фибросаркомы, превышает количество пациентов с впервые выявленным новообразованием. Причинами развития

рецидива становятся отсутствие капсулы, возможность существования нескольких зачатков опухоли в одной анатомической зоне, склонность к агрессивному росту и недостаточно радикальное оперативное вмешательство.

Для оценки распространенности фибросаркомы применяют традиционную четырехстадийную классификацию и классификацию TNM.

Клинические проявления зависят от локализации опухоли и распространенности процесса. При расположении в глубине мягких тканей фибросаркомы могут долгое время протекать бессимптомно. Новообразования становятся случайной находкой при проведении обследования в связи с другим заболеванием. Многие больные впервые обращаются к врачу, только когда фибросаркома достигает значительных размеров, вызывает деформацию пораженной области или становится причиной развития контрактуры близлежащего сустава. Фибросаркомы проксимальных отделов конечностей, могут выявляться раньше из-за развития болевого синдрома, обусловленного сдавлением нервов или вовлечением периоста.

Кожа над опухолью обычно не изменена. При быстрорастущих крупных и поверхностно расположенных фибросаркомах могут отмечаться истончение кожных покровов, синюшный оттенок кожи и расширенная сеть подкожных вен в зоне новообразования. При пальпации обнаруживается одиночное овальное или круглое опухолевидное образование плотной консистенции. Характерной особенностью всех видов сарком, в том числе – и фибросарком является впечатление ограниченности узла, «ложная капсула» или псевдокапсула, представляющая собой прослойки фиброзной ткани. При прогрессировании ложные границы опухоли становятся менее выраженными.

Степень подвижности фибросаркомы определяется распространенностью процесса. Небольшие локальные образования могут смещаться (чаще – в поперечном направлении). При прорастании окружающих тканей фибросаркома становится неподвижной. При расположении новообразования в межмышечном пространстве узлы хорошо пальпируются во время расслабления мышц, теряют контуры и утрачивают подвижность при мышечном напряжении. На начальных стадиях фибросаркомы обычно безболезненны. При сдавлении нервов отмечается болезненность при пальпации.

На поздних стадиях фибросаркомы выявляются симптомы общей интоксикации. Пациент теряет вес и аппетит. Отмечаются повышение температуры, анемия, нарастающая слабость, эмоциональная лабильность, депрессия или субдепрессия.

При появлении отдаленных метастазов наблюдаются признаки поражения соответствующих органов. При метастатическом поражении костей

возникает упорный болевой синдром, не устраняющийся обезболивающими препаратами. При метастазах в легкие отмечаются кашель, одышка и кровохарканье; при метастатическом раке печени выявляются желтуха и увеличение органа.

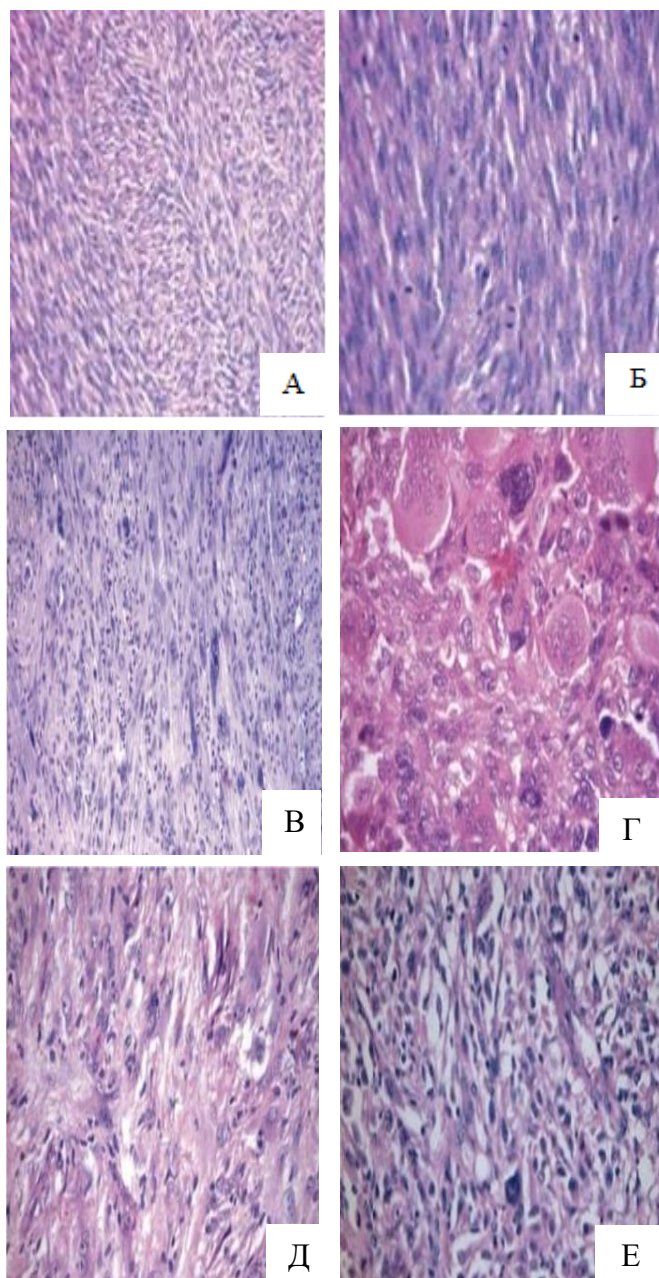


Рис. 30. Фибросаркома(а-е) (гем.-эозин): а, б – опухоль с небольшим количеством стромы (коллагеновых волокон), состоит из веретенообразных клеток, формирующих длинные пучки, пересекающиеся, как стропила (или «хребет селёдки»), ядра гиперхромные, с хорошо видимыми ядрышками, цитоплазма скудная, митотическая активность варьирует; в-е – в опухолях высокой степени злокачественности нарастает полиморфизм, появляются многоядерные гигантские клетки, круглоклеточные участки. Такие саркомы расцениваются как злокачественные фиброзные гистиоцитомы или недифференцированные, плеоморфные саркомы; в – плеоморфная саркома высокой степени злокачественности; г – участок опухоли с заметным фиброзным компонентом; д – воспалительный вариант; е – гигантоклеточный вариант.

Выбухающая дерматофиброма (злокачественная гистиоцитома) отличается обилием фибробластоподобных клеток с митозами, характеризуется медленным инфильтрирующим ростом, рецидивами, но метастазирует редко.

Опухоли из жировой ткани

Липосаркома (липобластическая липома) – злокачественная опухоль из жировой ткани. Встречается сравнительно редко, достигает больших размеров, имеет сальную поверхность на разрезе. Состоит из липоцитов разной степени зрелости и липобластов.

Типы липосарком:

- высокодифференцированная (рис. 31);
- миксоидная (эмбриональная);
- круглоклеточная;
- полиморфно-клеточная.

Липосаркома растёт сравнительно медленно и долгое время не даёт метастазов.

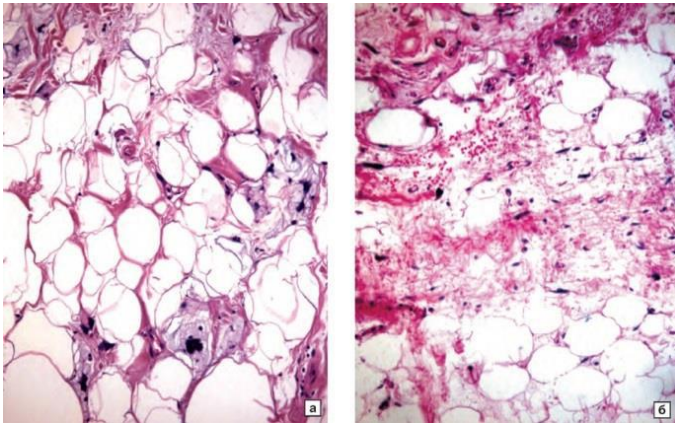


Рис. 31. Высокодифференцированная липосаркома (а, б) (гем.-эозин). Редко расположенные гиперхромные, часто многоядерные, стромальные клетки и различное количество липобластов с одной или несколькими липидными вакуолями и гиперхромными крупными ядрами;

а – липомоподобный вариант; б – склерозирующий вариант: выражена коллагеновая строма, в которой рассеяны уродливые стромальные клетки и редкие мультивакуолизованные липобласты.

Злокачественную гиберному отличает крайний полиморфизм клеток, среди которых встречаются гигантские клетки.

Опухоли из мышечной ткани

Лейомиосаркома – злокачественная опухоль из гладкомышечных клеток. Отличается от лейомиомы выраженным клеточным и тканевым атипизмом, большим количеством клеток с типичными и атипичными митозами. Иногда атипизм достигает такой степени, что установить гистогенез опухоли невозможно.

Рабдомиосаркома – злокачественная опухоль из поперечнополосатых мышц (рис. 32). Строение крайне полиморфно, клетки теряют сходство

с поперечнополосатой мускулатурой. Однако выявление отдельных клеток с поперечной исчерченностью и результаты иммуногистохимического исследования с использованием специфической сыворотки позволяют верифицировать опухоль.

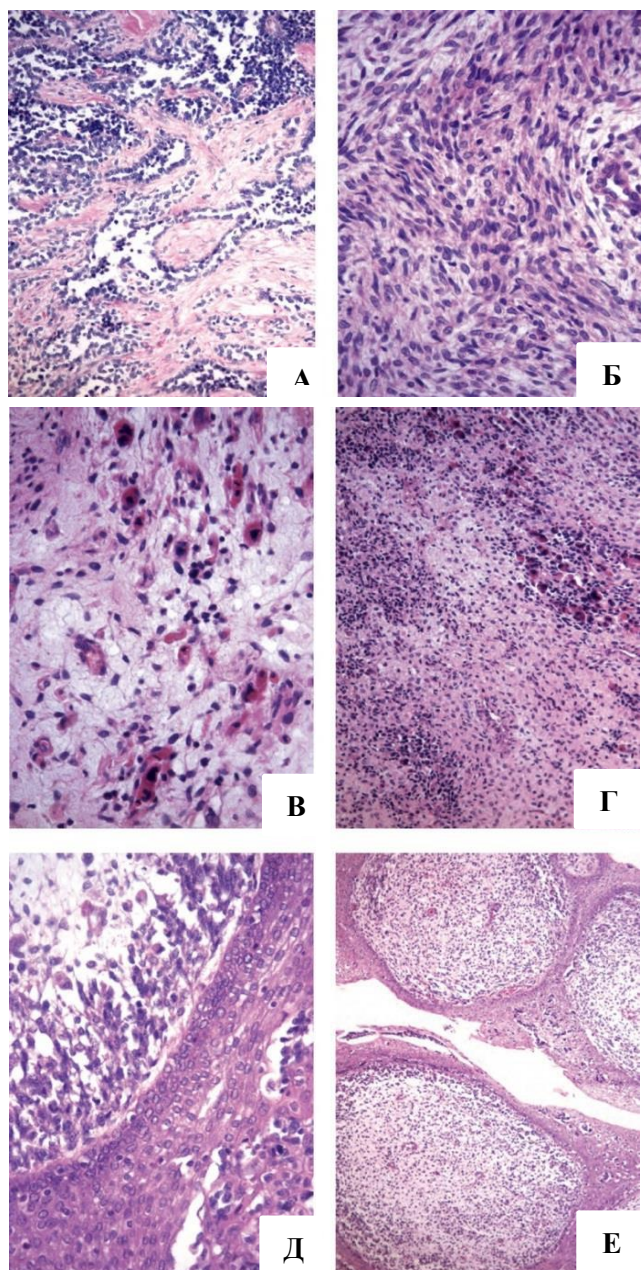


Рис. 32. Рабдомиосаркома (гем.-эозин) (а-е): а – альвеолярная; б – веретенноклеточная эмбриональная; в, г – эмбриональная (в – миксоидная мезенхимальная опухоль с рабдомиобластами, г – разная степень дифференцировки структур опухоли); д, е – ботриоидная (е – подэпителиальный слой опухолевых клеток). Выраженный полиморфизм опухолевых клеток и их ядер (клеточная атипия), высока степень митотической активности, встречаются клетки-«розетки» и очаги миксоматоза.

Злокачественная зернистоклеточная опухоль – злокачественный аналог миомы из миобластов, или опухоли Абрикосова (злокачественная миобластома), встречается крайне редко. Она подобна злокачественной рабдомиоме, содержит атипичные клетки с зернистой цитоплазмой.

Опухоли из кровеносных и лимфатических сосудов

Ангиосаркома – злокачественная опухоль сосудистого происхождения, богатая атипичными клетками либо эндотелиального, либо перicyтарного характера (рис. 33). В первом случае она носит название «злокачественная гемангиоэндотелиома», во втором – «злокачественная гемангиоперicyтома». Опухоль отличается высокой злокачественностью и рано метастазирует.

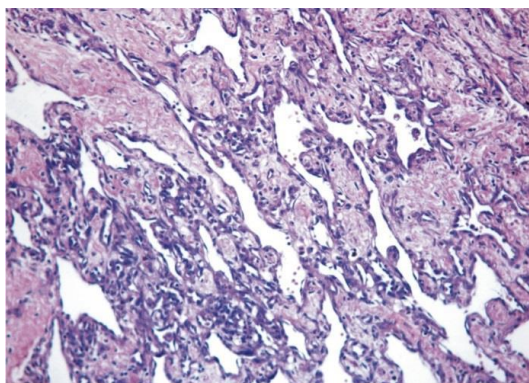


Рис. 23. Ангиосаркома (гем.-эозин).

Лимфангиосаркома развивается на фоне хронического лимфостаза и состоит из лимфатических щелей с пролиферирующими атипичными эндотелиальными клетками – это злокачественная лимфангиоэндотелиома.

Опухоли из синовиальной оболочки

Синовиальную саркому (злокачественную синовиому) наблюдают в крупных суставах. Она имеет полиморфное строение. В одних случаях преобладают светлые полиморфные клетки, псевдоэпителиальные железистые образования и кисты, в других – фибробластоподобные атипичные клетки и коллагеновые волокна и структуры, напоминающие сухожилие.

Опухоли из мезотелиальной ткани

Злокачественная мезотелиома развивается в брюшине, реже – в плевре и сердечной сорочке. Состоит из атипичных крупных клеток с вакуолизированной цитоплазмой, часто встречаются тубулярные и сосочковые структуры – это эпителиальная мезотелиома.

Опухоли из костной и хрящевой ткани

Остеосаркома (остеогенная саркома) – злокачественная опухоль костей (рис. 34). Состоит из остеогенной ткани, богатой атипичными клетками

остеобластического типа с большим количеством митозов и примитивной кости. В зависимости от преобладания костеобразования или костеразрушения выделяют остеобластическую и остеолитическую формы остеосаркомы.

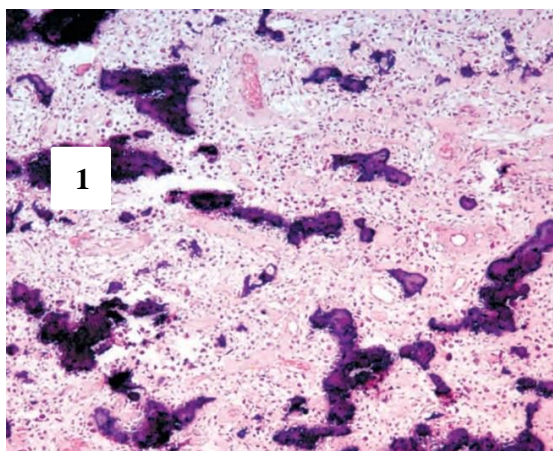


Рис. 34. остеогенная саркома (гем.-эозин). Паренхима опухоли представлена комплексами полиморфных клеток, не формирующих какие-либо тканевые структуры, с полиморфными гиперхромными ядрами с крупными ядрышками. Встречаются гигантские многоядерные клетки, большое количество фигур патологических митозов. Строма слабо развита и представлена тонкими пучками

коллагеновых волокон с множественными островками остеоида (1) и тонкостенными сосудами капиллярного и синусоидного типов.

Хондросаркома отличается полиморфизмом клеток с атипичными митозами, хондроидным типом межклеточного вещества с очагами остеогенеза, ослизнением, некрозами. Характеризуется медленным ростом, поздними метастазами.

Среди сарком наиболее значимы липосаркома – злокачественная опухоль, развивающаяся обычно не из липомы, а *de novo* (сразу), встречается в области бёдер, ягодиц, в забрюшинном пространстве, растёт медленно, долго не метастазирует; классическая (внутрикостная) саркома (остеогенная саркома) – самая частая собственно костная злокачественная опухоль, развивающаяся обычно у лиц молодого возраста мужского пола (до 20 лет), обычно в области коленного сустава, плеча, может быть в челюстях, растёт быстро, болезненна, может сопровождаться патологическим переломом костей, метастазирует в лёгкие; хондросаркома – у лиц среднего возраста, чаще у мужчин. Ее узел (узлы) состоят из озлокачествленного гиалинового и миксоидного хряща; фибросаркома, ангиосаркома и лимфангиосаркома, которые нередко напоминают их доброкачественные аналоги, различной степени злокачественности. В фибросаркомах высокой степени злокачественности нарастает полиморфизм, появляются многоядерные гигантские клетки, круглоклеточные участки. Такие саркомы расценивают как злокачественные фиброзные гистиоцитомы, или недифференцированные, плеоморфные саркомы. Лейомиосаркома – встречается в матке, забрюшинной

клетчатке, отличается выраженным инвазивным ростом и ранним метастазированием; рабдомиосаркома – чрезвычайно злокачественная опухоль из поперечнополосатой мускулатуры.

Многие опухоли этой группы бывают связаны с повторными тупыми травмами и чаще наблюдаются у лиц молодого возраста, в отличие от рака, встречающегося преимущественно во второй половине жизни.

15. ОПУХОЛИ МЕЛАНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ТКАНИ

Опухоли из меланинпродуцирующей ткани называют **меланоцитарными**. Они локализуются там, где и в норме встречаются меланоциты: в коже, слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием, сосудистой оболочке и сетчатке глаза, мозговых оболочках, слизистой оболочке толстой кишки.

Различают следующие пигментные образования.

- Веснушки – очаги гиперпигментаций, возникающие при повышенной инсоляции.
- Лентиго (простое и старческое) – пигментные пятна, основу которых составляют очаги гиперплазированных меланоцитов в эпидермисе.
- Меланоцитарный (невоклеточный) невус – врождённое (родимое пятно) или приобретённое пигментное образование (часто в виде узелка – папулы).
- Меланома – злокачественная опухоль из меланоцитов.

Невус (рис. 35) представляет собой рыжевато-коричневое пятнышко с чёткими краями (родимое пятно) или папулу диаметром обычно менее 6 мм («родинка»). Различают невусы врождённые и приобретённые, голубой (синеватый узелок), эпителиоидно-клеточный (розовый узелок у детей), галоневус, окружённый лимфоцитами как отражение иммунной реакции на клетки опухоли, диспластический, состоящий из крупных сливающихся интраэпителиальных гнёзд невусных клеток с признаками атипии, имеющий неровную поверхность, неровные края, пёстрый вид и часто озлокачествляющийся (переходит в меланому). Диспластические невусы гистологически имеют строение пограничных или смешанных невусов, при этом комплексы меланоцитарных клеток располагаются неравномерно, сливаются друг с другом, а в меланоцитах отмечаются признаки дисплазии (увеличение размеров ядер, нарушение их структуры, изменение формы). По границе диспластических невусов часто отмечается лимфоидная инфильтрация.

Выделение различных гистологических форм меланоцитарных невусов связано с различным расположением меланоцитов в эпидермисе и дерме – в пограничном невусе они располагаются по дермоэпидермальной границе (преимущественно в концах эпидермальных выростов), при внутридермальном только в дерме, при смешанном – как в эпидермисе, так и в сопочковом слое дермы.

Пигментные образования, являющиеся предраковыми в отношении развития меланомы:

- пятно Гатчинсона (*lentigo maligna*) – пигментное образование на коже лица у пожилых лиц. Некоторые авторы считают это образование меланомой *in situ*;
- диспластический или атипичный невус (синдром диспластичных невусов), локализуется на закрытых участках тела;
- гигантский невус;
- голубой невус;
- невус Оты и Юты (околодермальный невус).

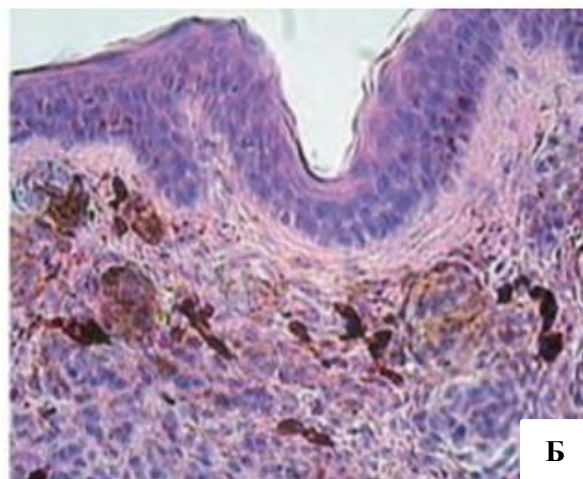
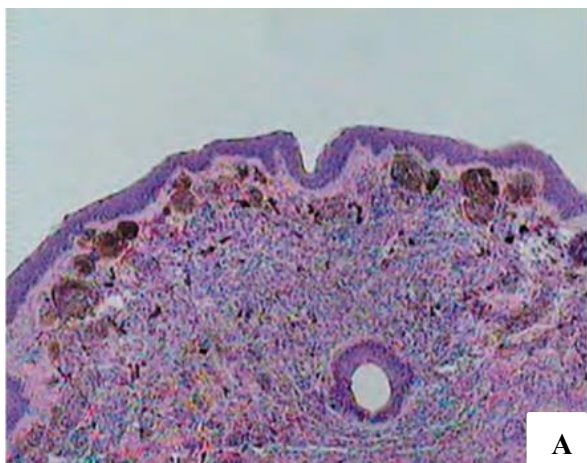


Рис. 35. Пигментный (меланоцитарный, невоклеточный) внутридермальный невус (гем.-эозин) (а, б). Комплексы опухолевых клеток (трансформированных меланоцитов – невусных или невоидных клеток) расположены под эпидермисом и в толще дермы. Опухолевые клетки веретенообразной и эпителиоидоподобной формы, некоторые – многоядерные, формируют гнезда и тяжи, содержат в цитоплазме большое количество гранул пигмента (меланина). Однако клеточный атипизм не выражен, митозы типичные и единичные.

Злокачественная меланоцитарная опухоль – **меланома** (рис. 36). Рост меланомы может быть в виде микроскопического очага (пятна) в пределах эпителиального пласта (меланома *in situ*), вертикальным, с инвазией эпидермиса и дермы или радиальным (лентигинозным). В зависимости от характера роста и локализации выделяют нодулярную, лентигинозную, поверхностно распространяющуюся и акральную лентигинозную меланому. Прогноз зависит от свойств противоопухолевой резистентности организма, гистологической формы и стадии опухоли, которая определяется по глубине инвазии опухоли в дерму (стадии по Кларку), толщине (в миллиметрах) массива опухолевых клеток (индекс Бреслоу), митотической активности, выраженности лимфоидной инфильтрации, наличии или отсутствия изъязвления на поверхности опухоли.

Прогностическими неблагоприятными признаками меланомы являются также наличие участков ее регрессирования (некроз, изъязвление, кровоточивость), периневральная инвазия и прорастание стенок сосудов. Меланома чаще встречается в коже, реже в слизистой оболочке рта, в сосудистой оболочке глаза, в оболочках головного мозга и др.

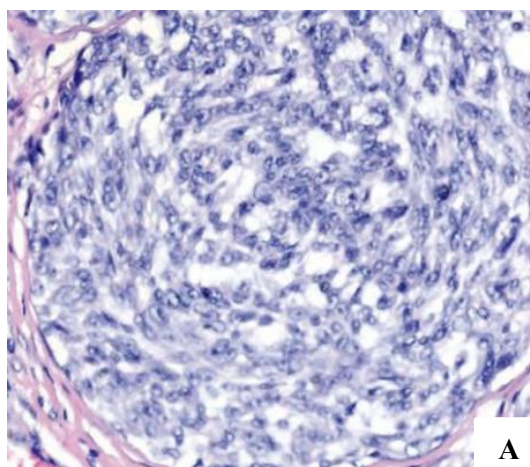
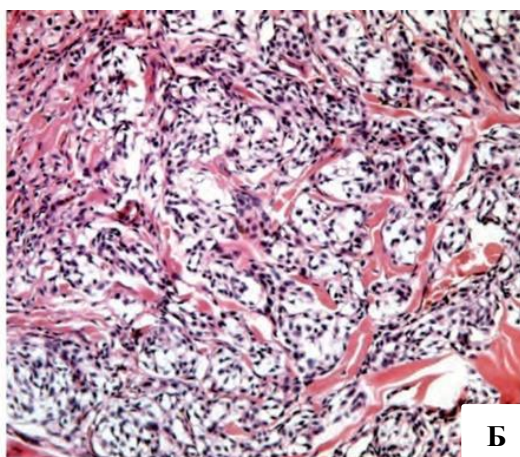


Рис. 36. Меланома кожи (гем. эозин) (а, б). Узловая форма. Опухоль в дерме представлена полиморфными атипичными клетками (баллонообразными – б), лишь единичные из них содержат включения бурого цвета (меланина). Опухоль врастает в лежащие глубже ткани (инвазивный рост).



Злокачественная меланома имеет характерные гистогенетические признаки, используемые в иммуноморфологической диагностике – пигмент меланин, фермент тирозиназу, антигены меланомы.

Метастазирует злокачественная меланома относительно рано как лимфогенным, так и гематогенным путём одновременно (рис. 37 - 38).

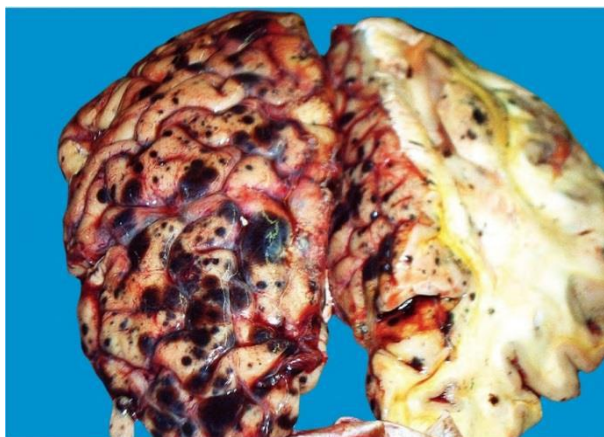
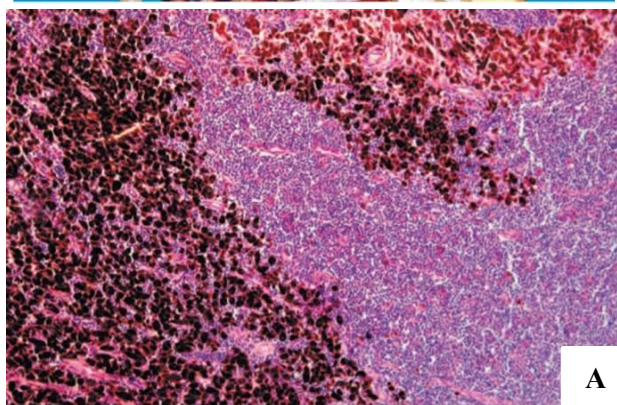
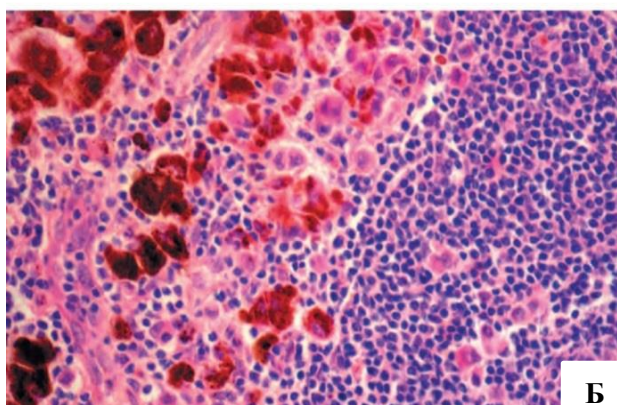


Рис. 27. Метастазы меланомы в головной мозг. В ткани больших полушарий головного мозга – множественные, разной величины, округлой формы узлы черновато-коричневого цвета.



А



Б

Рис. 28. Метастаз меланомы в лимфатический узел (а, б) (гем.-эозин). Ткань опухоли замещает структуры лимфатического узла, представлена полиморфными клетками с выраженным полиморфизмом их ядер, многие клетки содержат гранулы меланина (от единичных до практически полностью заполняющих цитоплазму клеток), высокая степень митотической активности опухолевых клеток.

16. ОПУХОЛИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОБОЛОЧЕК МОЗГА

Опухоли могут происходить из центральной, автономной (вегетативной), периферической нервной системы и входящих в состав этой системы мезенхимальных элементов (табл. 3). Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Следует отметить, что при локализации опухолей в ЦНС вне зависимости от строения течение всех опухолей злокачественное. Ещё одной особенностью опухолей ЦНС является то, что они метастазируют в пределах головного и спинного мозга.

Таблица 3. Опухоли нервной системы и оболочек мозга

Исходная клетка	Опухоли	
	Доброкачественные	Злокачественные
Опухоли центральной нервной системы		
Нейроэктодермальные опухоли		
Глиальные (астроцитарные) опухоли		
Астроцит, астробласт	Астроцитома	Астробластома
Глиальные (олигодендроглиальные) опухоли		
Олигодендроглиоцит, олигодендроглиобласт	Олигодендроглиома	Олигодендроглиобластома
Эпендимальные опухоли и опухоли хориоидного эпителия		
Эпендимоцит, эпендимобласт	Эпендимома	Эпендимобластома
Хориоидэпителий	Хориоидная папиллома	Хориоидкарцинома
Нейрональные опухоли		
Ганглионейроцит, Ганглионейробласт	Ганглионеврома (ганглиоцитома)	Ганглионейробластома Нейробластома
Низкодифференцированные и эмбриональные опухоли		
Медуллобласт		Медуллобластома
Глиобласт		Глиобластома
Менингососудистые опухоли		
Менинголетий	Менингиома	Менингеальная саркома
Опухоли автономной (вегетативной) нервной системы		
Симпатогонии		Симпатобластома (симпатогониома)
Ганглионейробласт		Ганглионейробластома

Ганглионейроцит	Ганглионеврома	
Клетки нехромоаффинных параганглиев	Доброкачественная нехромоаффинная парагангиома (гломусная опухоль, хемома)	Злокачественная нехромоаффинная парагангиома (хемодектома)
Опухоли периферической нервной системы		
Леммоцит (шванновская клетка)	Неврилеммома (шваннома); нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)	Злокачественная неврилеммома (нейрогенная саркома)

16.1. Опухоли центральной нервной системы

Опухоли ЦНС разделяются на нейроэктодермальные и менингососудистые.

Нейроэктодермальные опухоли

Нейроэктодермальные опухоли развиваются наиболее часто из элементов глии и представлены различными доброкачественными и злокачественными глиомами.

Астроцитома. Доброкачественная опухоль, одна из частых опухолей нейроэктодермальной природы. Развивается из клеток астроцитарной глии. В зависимости от строения выделяют фибриллярную, протоплазматическую, фибриллярно-протоплазматическую астроцитому.

Астробластома. Злокачественный аналог астроцитомы. Отличается клеточным атипизмом, быстрым ростом, некрозами и метастазами в пределах ЦНС.

Олигодендроглиома. Доброкачественная опухоль из олигодендроглии. В ней встречаются иногда кальцинаты, кисты.

Олигодендроглиобластома. Злокачественная опухоль с выраженным клеточным атипизмом, наличием очагов некроза. Быстро растёт.

Эпендимальные опухоли и опухоли хориоидного эпителия

Эпендимома. Доброкачественная опухоль глиальной природы, развивающаяся из эпендимы желудочков мозга; образует псевдорозетки вокруг сосудов.

Эпендимобластома. Злокачественная опухоль. Характеризуется выраженным клеточным полиморфизмом, напоминает глиобластому. Растёт быстро, даёт метастазы в пределах ЦНС.

Хориоидная папиллома (хориоидпапиллома). Доброкачественная опухоль, развивается из эпителия сосудистого сплетения мозга, состоит из ворсинчатых разрастаний эпителия.

Хориоидкарцинома (злокачественная хориоидная папиллома). Расположена в желудочках мозга, построена из атипичных клеток хориоидэпителия (папиллярный рак). Встречается редко.

Нейрональные опухоли

Ганглионеврома (ганглиоцитомы). Доброкачественная опухоль, построенная из зрелых ганглиозных клеток. Встречается редко.

Ганглионейробластома. Очень редкая опухоль, злокачественный аналог ганглионевромы.

Нейробластома. Построена из нейробластов, включает много митозов, клетки растут, образуя синцитий. Встречается редко.

Низкодифференцированные и эмбриональные опухоли

Медуллобластома. Очень злокачественная опухоль, построенная из медуллобластов. Встречается у детей, расположена обычно в черве мозжечка.

Глиобластома. Одна из самых частых злокачественных опухолей головного мозга (рис. 39-40). Для неё характерны выраженный клеточный атипизм, некрозы и кровоизлияния. Опухоль быстро растёт и рано даёт метастазы.

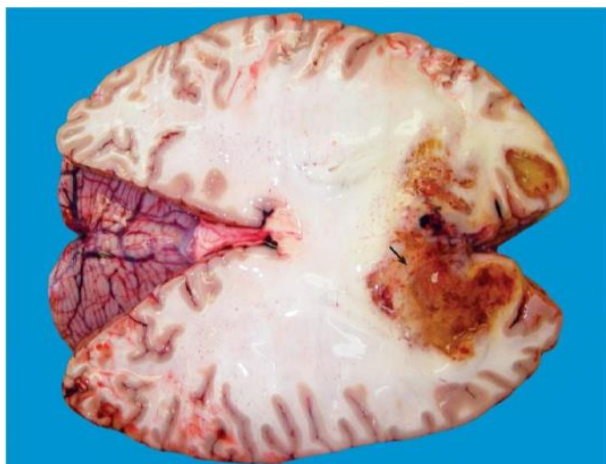


Рис. 39. Глиобластома. В белом веществе головного мозга – крупная опухоль (стрелка) с нечёткими границами (инвазивный рост), пёстро-розового цвета вследствие множественных кровоизлияний, очагов гемосидероза бурого цвета, некроза желтоватого цвета, мелких кист. Выражен отёк головного мозга (извилины уплощены, борозды сглажены).

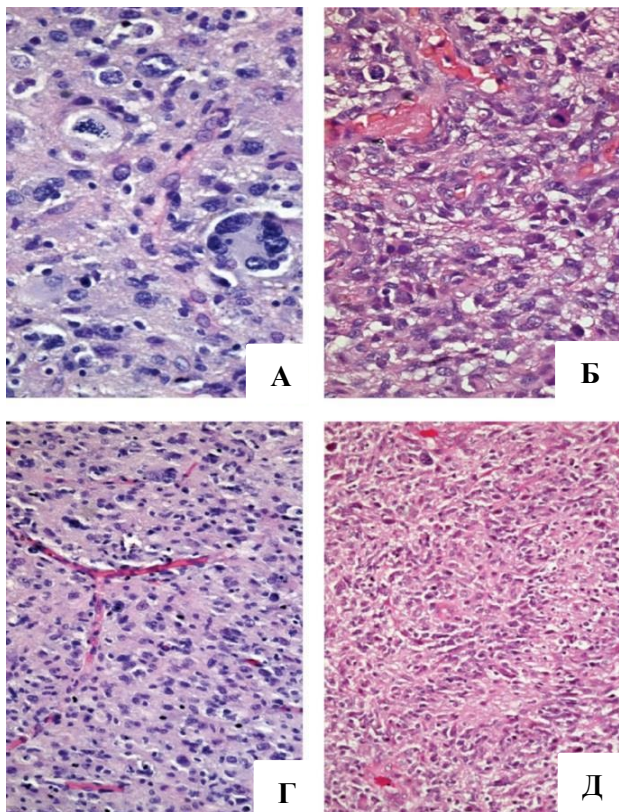


Рис. 40. Глиобластома (гем.-эозин) (а-г). Опухоль представлена полиморфными клетками, в том числе гигантскими, с гиперхромными уродливыми ядрами (мультиформная глиобластома), с большим количеством патологических митозов (а-в). Видны псевдопалисадные структуры вокруг очагов некроза (г).

Менингососудистые опухоли

Опухоли возникают из оболочек мозга и родственных им тканей.

Менингиома (арахноидэндотелиома). Доброкачественная опухоль, исходящая из мягких мозговых оболочек (рис. 41-42), построена из эндотелиоподобных клеток, в которых часто откладывается известь и образуются

псаммомные тельца. В зависимости от строения выделяют несколько вариантов менингиом.

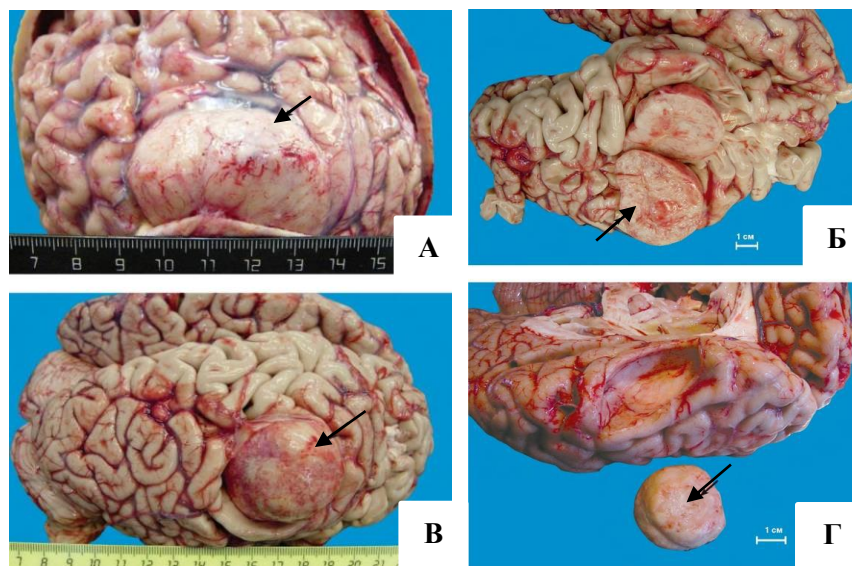


Рис. 41-42. (а-г). Менингиома. Опухоль (стрелки) имеет вид округлого узла, с чёткими границами (легко вылуцивается из ткани мозга), плотной консистенции, исходящего из мягких мозговых оболочек. На разрезе

ткань опухоли серого или желтовато-белого цвета, слоистого вида, может быть с мелкими кистами (в). Под давлением опухоли развиваются очаговая атрофия, отёк головного мозга (а-г).

Менингеальная саркома. Злокачественный аналог менингиомы. По строению напоминает фибросаркому.

16.2. Опухоли автономной (вегетативной) нервной системы

Опухоли автономной (вегетативной) нервной системы, развивающиеся из симпатических ганглиев, а также клеток нехромаффинных параганглиев, могут быть доброкачественными и злокачественными.

Доброкачественная нехромаффинная параганглиома (хемодектома). Развивается из клеток, относящихся к APUD-системе, способных синтезировать серотонин, реже АКТГ, поэтому эту опухоль называют апудомой. Она имеет трабекулярное строение и содержит большое количество сосудов синусоидного типа.

Злокачественная нехромаффинная параганглиома. Имеет выраженный клеточный полиморфизм. Характеризуется инфильтрирующим ростом и лимфогенными метастазами.

Симпатобластома (симпатогониома). Злокачественная опухоль по строению напоминает нейробластому. Клетки с выраженным клеточным

атипизмом, много митозов. Опухоль растёт быстро, рано даёт метастазы. Встречается в детском возрасте.

16.3. Опухоли периферической нервной системы

Опухоли периферической нервной системы, развивающиеся из оболочек нервов, могут быть доброкачественными и злокачественными.

Неврилеммома (шваннома). Построена из веретенообразных клеток, образующих ритмические структуры (палисады), называемые "тельца Верокаи".

Нейрофиброма. Состоит из нервных волокон и соединительной ткани. Если у больного имеется системный нейрофиброматоз, то речь идёт о болезни Реклингхаузена.

Злокачественная неврилеммома (нейрогенная саркома). Характеризуется выраженным клеточным атипизмом и полиморфизмом, в ней можно найти ритмические структуры и ядерные симпласты.

17. ТЕРАТОМЫ

Тератома (от др.-греч. *τέρας*, род. п. *τέρατος* – чудовище, уродство + *-όμα*;) опухоль, возникающая из зародышевых клеток в результате нарушения формирования тканей в эмбриональном периоде развития. Опухоль состоит из зрелых тканей нескольких типов, производных двух или трёх зародышевых листков, присутствие которых не свойственно тем органам и анатомическим областям организма, в которых она развивается.

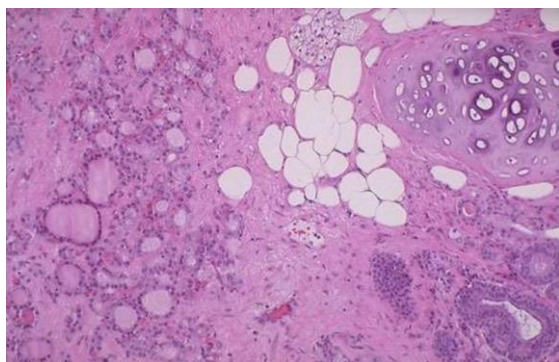


Рис. 43. Тератома яичника. (гем.-эоз.) Содержит ткань щитовидной железы, жировую ткань, хрящ и кишечный эпителий.

Патогенез тератом:

До настоящего времени нет единого мнения о происхождении тератомы. В литературе имеется около 15 теорий их патогенеза. Наиболее распространённой из них является теория (Marchand, 1897; Bonnet, 1900), которая объясняет развитие тератом из сместившихся в ранних стадиях развития бластомеров, сохраняющихся до тех пор, пока неблагоприятные воздействия не дадут толчка к их бурному развитию.

Потерявшие связь с организмом смещённые клетки не могут обеспечить законченное нормальное развитие ткани, что приводит к возникновению новообразования, которое тем богаче тканевыми элементами, чем раньше произошло отщепление части бластомер.

Являясь результатом пороков развития, тератомы по существу не являются опухолями-бластомами в настоящем понимании этого термина. Вместе с тем, обладая большой энергией роста, они могут достигать значительных размеров, давая клиническую картину настоящей опухоли, иногда и злокачественного характера.

Тератома может расти и развиваться параллельно с ростом организма.

Локализация тератом:

- гонадная;
- или чаще экстрагонадная.

Наиболее часто тератомы располагаются в яичниках у женщин, в яичках у мужчин, в крестцово-копчиковой области у детей, а также в мозге.

Виды тератом:

- органоидные;
- организмоидные

Тератомы представляют собой узловидные образования разных размеров, иногда до 15 см в поперечнике. В тератоме можно обнаружить производные **эктодермы** (кожу и нервную ткань), **энтодермы** (структуры, напоминающие стенку кишки и бронхов), **мезодермы** (костную и хрящевую ткань), которые беспорядочно перемешаны друг с другом. Эти ткани, являющиеся врождёнными пороками развития, окружены соединительно-тканной капсулой и располагаются среди правильно сформированных тканей человека.

Один или реже несколько компонентов тератомы могут подвергаться малигнизации. Тогда среди зрелых, хоть и неправильно сформированных

тканей, появляется пролиферирующая ткань. Она обладает инфильтрирующим ростом, прорастая не только окружающие ее ткани внутри тератомы, но и за пределами последней. Такая опухоль – **тератобластома**. Она быстро дает лимфогенные и гематогенные метастазы.

18. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите единственный верный ответ.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ

- а) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы из места первичной локализации в другие органы и ткани
- б) имплантация опухоли
- в) малигнизация опухоли
- г) повторное возникновение опухоли после удаления в месте первичной локализации

2. НОВООБРАЗОВАНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) папиллома
- б) фиброма
- в) аденома
- г) аденоматозный полип

3. ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ХОНДРОМЫ

- а) матка
- б) кисти и стопы
- в) лёгкие
- г) мозговые оболочки

4. ХАРАКТЕРНЫЙ МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ЛИПОМЫ

- а) незрелые липоциты и липобласты
- б) зрелые липоциты
- в) обилие сосудов
- г) прослойки зрелой волокнистой соединительной ткани

5. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) фиброма
- б) лейомиосаркома
- в) гистиоцитома
- г) рабдомиома

6. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ

- а) матка
- б) пищевод
- в) брюшина
- г) печень

7. ОПУХОЛЬ, ИСТОЧНИКОМ КОТОРОЙ ЯВЛЯЮТСЯ ЗРЕЛЫЕ КЛЕТКИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- а) аденома
- б) папиллома
- в) фиброма
- г) скирр

8. ХАРАКТЕРНЫЙ ПРИЗНАК ДЕСМОИДА

- а) чаще локализуется в кишечнике
- б) является разновидностью фибромы
- в) склонность к метастазированию
- г) является разновидностью синовиомы

9. ОБРАЗОВАНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К ОПУХОЛИ, ИСТОЧНИКОМ КОТОРОГО ЯВЛЯЮТСЯ ЭЛЕМЕНТЫ СТЕНКИ СОСУДА

- а) миксома
- б) гистиоцитомы
- в) кавернозная гемангиома
- г) синовиома

10. ХАРАКТЕРНЫЙ ПРИЗНАК САРКОМЫ

- а) на разрезе имеет сальный вид
- б) тканевой и клеточный атипизм
- в) преимущественно лимфогенное метастазирование
- г) доброкачественное течение

11. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛИ АБРИКОСОВА

- а) лёгкие
- б) кожа
- в) язык
- г) поджелудочная железа

12. ОРГАН, В КОТОРОМ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ПОЯВЛЯЮТСЯ МЕТАСТАЗЫ САРКОМЫ КОНЕЧНОСТЕЙ, ТУЛОВИЩА

- а) в печени
- б) лёгком
- в) головном мозге
- г) почках

13. ОРГАН, В КОТОРЫЙ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ МЕТАСТАЗИРУЕТ САРКОМА ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

- а) лёгкие
- б) печень
- в) почки
- г) головной мозг

14. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЙ ПУТЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ САРКОМЫ

- а) лимфогенный
- б) гематогенным
- в) периневральный
- г) имплантационный

15. «ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ» ОПУХОЛЬ НЕЙРОДЕРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) шваннома
- б) астроцитомы
- в) ангиоретикулема
- г) нейрофиброма

16. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

- а) фиброма
- б) лейомиосаркома
- в) липосаркома
- г) рабдомиосаркома

17. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

- а) фибросаркома
- б) мезотелиома
- в) гемангиома
- г) рабдомиома

18. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- а) астробластома
- б) глиобластома
- в) астроцитомы
- г) хорионкарцинома

19. ОПРЕДЕЛЕНИЕ САРКОМЫ

- а) злокачественная опухоль из слизистой оболочки тонкой кишки
- б) злокачественная опухоль из слизистой оболочки толстой кишки
- в) злокачественная опухоль из ткани печени
- г) злокачественная опухоль из мезенхимальной ткани

20. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

- а) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы из места первичной локализации в другие органы и ткани
- б) имплантация опухоли
- в) малигнизация опухоли
- г) повторное возникновение опухоли после удаления в месте первичной локализации

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

1. Г

2. б

3. б

4. б

5. б

6. В

7. В

8. б

9. В

10.б

11. В

12. а

13. б

14. б

15. а

16. а

17. а

18. В

19. Г

20. а

19. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 6-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2015. - 880 с.: ил.
2. Патологическая анатомия: учебник: в 2 т. / под ред. В. С. Паукова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. – Т. 1. Общая патология. – 720 с.: ил.
3. Патологическая анатомия: учебник: в 2 т. / под ред. В. С. Паукова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. – Т. 2. Частная патология. – 528 с.: ил.
4. Патологическая анатомия. В 2 т. Т. 1. Общая патология [Электронный ресурс]: учебник / Под ред. В.С. Паукова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432525.html>
5. Патологическая анатомия. В 2 т. Т. 2. Частная патология [Электронный ресурс]: учебник / Под ред. В.С. Паукова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432532.html>
6. Патологическая анатомия [Электронный ресурс]: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435519.html>
7. "Патологическая анатомия: учебник [Электронный ресурс]: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015."- <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432600.html>
8. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас [Электронный ресурс]: учебное пособие / Быков В.Л., Юшканцева С.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432013.html>
9. Патологическая анатомия: атлас [Электронный ресурс]: учеб. пособие для студентов медицинских вузов и последиplomного образования / [Зайратьянц О. В. и др.]; под ред. О. В. Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970427804.html>
10. Частная патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для лечебных факультетов [Электронный ресурс]: учебное пособие / под общ. ред. О. В. Зайратьянца, Л. Б. Тарасовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - <http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2387.html>
11. "Гистология, цитология и эмбриология: атлас [Электронный ресурс]: учебное пособие / В.В. Гемонov, Э.А. Лаврова; под ред. члена - кор. РАМН С.Л. Кузнецова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013." - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426746.html>

12. Общая патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для стоматологических факультетов [Электронный ресурс]: учебное пособие / под общ. ред. О. В. Зайратьянца. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –

<http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2350.html>

13. Частная патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для стоматологических факультетов [Электронный ресурс]: учебное пособие / под общ. ред. О. В. Зайратьянца. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –

<http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2351.html>

14. Патологическая анатомия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]: Учеб. пособие / С.А. Повзун - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. –

<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970404126.html>