

(для внутрикафедрального пользования)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии

Утверждено на заседании кафедры
протокол № 8 от «31» августа 2020
Заведующий кафедрой патологической
анатомии, доцент

Л.А.Мартемьянова

ОПУХОЛИ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. ОПУХОЛИ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ.

Учебно-методическая рекомендация
для студентов 3 курса всех факультетов
по дисциплине «Патологическая анатомия»

Автор:
ассистент Конопляник О.В.

Гомель, 2020

ОПУХОЛИ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. ОПУХОЛИ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ.

(общее время занятия – 3 академических часа)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Существование злокачественных новообразований было известно человечеству еще в глубокой древности. Гиппократ и другие основатели древней медицины выделяли опухоли среди других заболеваний. Новообразования были найдены у египетских мумий. Вместе с тем до конца XIX века опухоли считали относительно редким заболеванием. На протяжении многих веков подлинным бичом человечества были инфекционные болезни. Значительная распространенность инфекционных болезней и высокая смертность от них снижали среднюю продолжительность жизни населения. Так в XVII веке в странах Европы она не превышала 35 лет. Поскольку злокачественные опухоли встречаются чаще у лиц пожилого возраста, естественно, что распространенность опухолей была невелика, многие люди попросту “не доживали до своего рака”. Кроме того, несовершенство методов диагностики, сравнительная редкость хирургического лечения, отсутствие вскрытий не позволяют даже приблизительно оценить, в каком проценте случаев “водянка”, “желтуха” и тому подобные причины смерти являлись следствием злокачественных опухолей. С конца XIX века инфекционные болезни перестают занимать ведущее положение среди заболеваний и причин смерти населения развитых стран Европы и Америки. Их место наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают злокачественные опухоли. Разрешение проблем онкологии становится важнейшей задачей медицинской науки.

Современная наука об опухолевом росте представляет собой крупный раздел теоретической и практической медицины, теснейшим образом связанной с многими дисциплинами: патологической анатомией, патологической физиологией, биохимией, иммунологией, генетикой.

На основе синтетических данных всех этих дисциплин выясняются закономерности онкогенеза, т.е. причины, механизмы, динамика развития опухолей.

Большую роль в изучении опухолей играют морфологические исследования. В задачу морфологического исследования соответствующих материалов входит определение характера патологического процесса. При обнаружении опухоли устанавливается ее гистологическая принадлежность, степень катаплазии, на основании чего выясняется степень ее зрелости, а также прогноз заболевания.

Лишь детальная характеристика новообразования может полностью удовлетворить клиницистов и дать возможность более обоснованно выбрать метод лечения. Только зная морфологическую характеристику опухоли, врач в современных условиях может избрать наиболее рациональные способы воздействия на нее.

Опухоли из эпителия - наиболее частые среди опухолей. Врачи многих специальностей в своей повседневной клинической практике могут встретиться с данными опухолями. Поэтому изучение данной темы является необходимой

как для студентов в усвоении вопросов онкологии на клинических кафедрах, так и в дальнейшем в практической работе для оценки клинических данных на основании результатов исследования биопсий и операционного материала, а также для клинико-анатомического анализа секционных наблюдений.

ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

Определить понятие опухоли. Разобрать основные свойства опухолей, проявляющиеся в биохимической и морфологической катаплазии. Показать различие между опухолевым ростом и разрастанием ткани в процессе воспаления или регенерации. Отметить разнообразие внешнего вида новообразований и особенности их гистологического строения. Уточнить представление об органоидном и гистиоидном строении опухолей. Охарактеризовать тканевой и клеточный атипизм, разобрать вторичные изменения, развивающиеся в опухолях. Указать на различные типы бластоматозного роста. Дать понятие о метастазах и путях метастазирования, рецидивах.

Особенно следует четко сформулировать различие между доброкачественными и злокачественными опухолями (степень дифференцировки ткани, тип роста, осложнения, влияние на организм). Указать на основные принципы дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований при микроскопическом исследовании, на значение биопсий в диагностике опухолей. Ознакомить с гистогенетической классификацией опухолей, с опухолевыми процессами.

Изучить морфологию органонеспецифических зрелых и незрелых эпителиальных опухолей. Отметить органоидный характер их. Разобрать виды доброкачественных опухолей в зависимости от характера эпителия (аденомы, папилломы). Указать виды аденом и наиболее частую их локализацию. Ознакомиться с типичным строением папиллом, указать, где они чаще встречаются, дать классификацию незрелых эпителиальных опухолей (раков) по характеру эпителия и по соотношению паренхимы и стромы. Подчеркнуть значение раковых опухолей как наиболее частой разновидности злокачественных образований. Указать отличие строения раковых опухолей от доброкачественных эпителиальных новообразований (анаплазия клеток, клеточный атипизм, утрата комплексности и полярности, нарушение базальной мембраны, инфильтративный характер роста). Отметить характер метастазирования. Влияние раковых опухолей на организм.

ЗАДАЧИ

1. Уметь дать определение опухоли.
2. Уметь объяснить структурные особенности опухолевых клеток, объяснить морфогенез их развития.
3. Знать проявления клеточного и тканевого атипизма.
4. Уметь охарактеризовать принципы классификации опухолей.

5. Уметь различать на основании морфологической характеристики зрелые и незрелые опухоли, гистогенез опухолей.

6. Уметь объяснить пути метастазирования опухолей. Знать стадии метастазирования.

7. Изучить классификацию и морфологию органонеспецифических зрелых и незрелых эпителиальных опухолей.

8. Уметь диагностировать на основании микроскопической картины зрелые и незрелые опухоли в зависимости от вида эпителия.

9. Знать морфологическую классификацию папиллом и аденом и их наиболее частую локализацию, особенности строения в различных органах.

12. Знать классификацию незрелых эпителиальных опухолей по виду эпителия, по соотношению паренхимы и стромы, по степени дифференцировки клеток.

13. Знать виды незрелых опухолей, развивающихся из многослойного плоского и переходного эпителия, уметь их дифференцировать на основании микроскопической картины.

14. Знать классификацию незрелых опухолей, развивающихся из железистого эпителия, их определение, уметь дифференцировать на основании микроскопической картины.

15. Знать гистохимические окраски, методы иммуногистохимии, применяемые для выявления эпителиальных опухолей, основные маркеры опухолей.

16. Уметь дать характеристику карциномам. Знать их определение, гистологическое строение, излюбленную локализацию, методы выявления.

ОСНОВНЫЕ УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Опухоли. Определение. Свойства опухолей. Понятие об анаплазии и катаплазии.

2. Строение опухолей. Атипизм опухолей. Особенности клеточного и тканевого атипизма. Рост опухолей. Примеры опухолей с различным типом роста.

3. Понятие о зрелых и незрелых опухолях. Дифференциальная диагностика. Опухоли с местнодеструктивным ростом. Примеры.

4. Понятие об общем и местном влиянии опухоли на организм. Метастазирование. Пути и стадии метастазирования.

5. Морфогенез и гистогенез опухолей. Облигатный и факультативный предрак.

6. Теории возникновения опухолей. Понятие о канцерогенах.

7. Классификация и морфология опухолей.

8. Зрелые и незрелые опухоли из многослойного плоского эпителия. Определение. Наиболее частая локализация. Морфологическое строение. Виды плоскоклеточных раков. Степень дифференцировки плоскоклеточных раков. Значение для организма.

9. Зрелые и незрелые опухоли из железистого эпителия. Определение. Виды, локализация. Морфологические признаки различных форм, особенности

строения в органах. Аденокарциномы. Классификация. Морфологическая характеристика.

10. Карциноиды. Типичная локализация. Особенности гистологического строения и методы диагностики.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ

МАКРОПРЕПАРАТЫ: 1. Серозная цистаденома яичника.
2. Плоскоклеточный рак надгортанника.
3. Метастаз плоскоклеточного рака в миокард.

МИКРОПРЕПАРАТЫ: 1. Плоскоклеточный рак кожи с ороговением (№ 62).
2. Простая плоскоклеточная папиллома кожи (№ 58).
3. Аденокарцинома прямой кишки (№ 64).
4. Фиброаденома молочной железы (№ 66).
5. Серозная цистаденома яичника (№ 60).

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА УСВОЕНИЕМ ТЕМЫ

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Опухоль, или бластома – это атипическое новообразование ткани, отличающееся от других форм роста (регенерации, гиперплазии, пролиферации, метаплазии) безудержным, нерегулируемым, автономным, неадекватным потребностям организма размножением клеточных элементов.

Опухоль может возникать в любой ткани, любом органе и развиваться как у человека, так и у многих животных и растений. Область медицины, изучающая причины, механизмы развития и клинические проявления опухолей, а также разрабатывающая методы их диагностики, профилактики и лечения носит название «онкология».

Этиология. Возникновение опухолей может быть связано с различными эндогенными и экзогенными, физическими и химическими факторами - канцерогенами, а также с вирусами и наследственными генетическими нарушениями.

К химическому онкогенезу относят: действие канцерогенных веществ; пищевой онкогенез; гормональный онкогенез.

Канцерогенные вещества – это вещества, которые достоверно вызывают образование опухоли или, по крайней мере, вызывают увеличение частоты заболеваемости раком. Важно подчеркнуть, что причина большинства (95%) опухолей у человека неизвестна; в большинстве случаев опухоли имеют многофакторное происхождение; за исключением курения, агенты, обсуждаемые ниже, являются причиной в относительно небольшом количестве случаев опухолей. Одна из главных проблем, связанных с идентификацией канцерогенных химических веществ – это длинный скрытый период, который длится 20 или более

лет. Если вещество не приводит к тяжелым последствиям немедленно, то трудно установить степень его канцерогенности ввиду огромного количества химических веществ, действию которых человек подвергается в течение всей жизни. Большинство канцерогенных химических веществ вызывают изменения в ДНК, включающее повреждение пуриновых и пиримидиновых оснований, делецию хромосом, разрывы цепей и образование перекрестных связей. Небольшое количество канцерогенных химических веществ действуют эпигенетически, то есть вызывают изменения в регулирующих рост белках без нарушений в геноме. Остальные могут действовать синергично с вирусами (дерепрессия онкогенов) или могут служить промоторами для других канцерогенных веществ. Канцерогенные химические вещества, которые действуют локально, то есть в месте поступления в организм, и не подвергаются метаболическим изменениям, называются непосредственными или прямодействующими канцерогенными веществами. Другие вещества вызывают опухоли только после метаболических преобразований в более активные формы внутри организма. Их называют проканцерогены. Активные канцерогенные производные называются канцерогенными окончательными веществами.

Полициклические углеводороды: первым описанным канцерогенным веществом была сажа, которая являлась причиной рака мошонки у трубочистов. Активные канцерогенные вещества в саже и угольной смоле – это группа полициклических углеводов, наиболее активные из которых - бензпирен и дибензантрацен.

Курение сигарет приводит к повышению риска возникновения рака легкого, мочевого пузыря, гортани и пищевода. Курение сигарет с фильтром и более новых сигарет с низким содержанием никотина и смол ненамного уменьшает риск. Имеются также доказательства того, что риск развития рака, связанного с курением, повышается не только у курильщика, но и у некурящих членов семьи и сотрудников. Было рассчитано, что количество смертных случаев от рака из-за курения больше, чем от всех других известных канцерогенных веществ вместе взятых. Сигаретный дым содержит многочисленные канцерогенные вещества, наиболее важными из которых являются полициклические углеводороды (смолы). Вдыхаемые полициклические углеводороды преобразовываются в печени при помощи микросомального фермента – арилгидроксилазы – в эпоксиды. Эти эпоксиды являются активными соединениями, связывающимися с гуанином в ДНК, что ведет к неопластическому преобразованию. У курильщиков с развившимся раком легкого активность арилгидроксилазы была намного выше, чем у некурильщиков и курильщиков, не имеющих рака. Риск развития рака варьирует в различных исследованиях, но было установлено, что у человека, выкуривающего 1 пачку сигарет в день в течение 10 лет (10 лет “накопления”), он приблизительно в десять раз выше, чем у некурильщика. Если курильщик бросает курить, то снижение риска возникновения рака до уровня некурильщика происходит приблизительно через 10 лет.

Ароматические амины: воздействие ароматических аминов типа бензидина и нафтиламина вызывает увеличение частоты возникновения рака мочевого пузыря. В организме они преобразуются в метаболиты, которые экскретиру-

ются почками. Накопление мочи в мочевом пузыре усиливает канцерогенный эффект в слизистой оболочке.

Цикламаты и сахарин являются искусственными подсластителями, которые широко используются больными с сахарным диабетом. Введение больших количеств этих веществ приводит к возникновению рака мочевого пузыря у экспериментальных животных. Четких доказательств канцерогенности их для человека нет, т.к. еще не обнаружили, каким путем они преобразуются в окончательные канцерогенные вещества.

Азокрасители раньше использовались как продовольственные окрашивающие вещества, пока не было доказано, что они вызывают развитие опухолей печени у крыс. С тех пор были запрещены. Менее опасные представители этой группы, такие как трипановый синий и синька Эванса, до сих пор используются для окраски гистологических препаратов.

Афлатоксин – это ядовитый метаболит, производимый грибом *Aspergillus flavus*, который, как предполагается, является основной причиной рака печени у людей. Гриб растет на неправильно хранимом продовольствии, особенно зерне и арахисе. В Африке поступление больших количеств афлатоксина с пищей сопровождается высокой частотой возникновения гепатоцеллюлярного рака. Поступающий афлатоксин окисляется в печени, что приводит к появлению окончательного канцерогенного вещества, которое связывает гуанин в ДНК клеток печени. В больших количествах токсин вызывает острый некроз клеток печени, сопровождаемый регенераторной гиперплазией и, возможно, развитием рака.

Нитрозамины образуются путем преобразования нитритов в желудке. Нитриты находятся практически во всех продуктах, т.к. они часто используются как консерванты, главным образом в мясных продуктах – ветчине, колбасе и т.д. Прямое локальное действие нитрозаминов, как полагается, является наиболее важной причиной возникновения рака пищевода и желудка.

Бетельный лист: жевание бетельного листа и бетельного ореха в Шри-Ланке и некоторых областях Индии связано с высокой заболеваемостью раком ротовой полости. Карциногенный агент не был идентифицирован, но как полагают, он присутствует или в бетельном (*Areca*) орехе, или в измельченном известняке или табаке, которые обычно жуют вместе с бетельным листом.

Противоопухолевые лекарства: некоторые лекарства, используемые для лечения опухолей (алкилирующие агенты, типа циклофосфида, хлорамбуцила, бисульфана и тиотефа) воздействуют на синтез нуклеиновых кислот и в опухолевых клетках, и в нормальных клетках и могут вызывать онкогенные мутации. Лейкемия – наиболее частое неопластическое осложнение химиотерапии рака.

Асбест широко использовался как изоляционный и огнеупорный материал. Асбестоз ведет к быстрой фиброзной пролиферации в плевре, что приводит к образованию волокнистых бляшек. Асбест ответственен за возникновение двух типов злокачественных опухолей: *злокачественная мезотелиома и бронхогенная карцинома*.

Другие промышленные канцерогенные вещества: было выявлено множество других агентов, вызывающих развитие опухолей. У шахтеров повыше-

ние заболеваемости раком легкого связано с ингаляцией тяжелых металлов, таких как никель, хром и кадмий. У рабочих в сельском хозяйстве повышение заболеваемости раком кожи и в меньшей степени раком легких связано с мышьяком, который входит в состав некоторых пестицидов. Винилхлорид – газ, используемый в производстве поливинилхлорида, как оказалось, связан с возникновением злокачественных сосудистых новообразований (ангиосарком) печени.

Пищевой онкогенез: имеются доказательства возникновения опухолей под воздействием пищевых продуктов, которые не являются химическими канцерогенами. Беркитт объяснял низкую заболеваемость раком кишечника у африканцев высоким содержанием в пище растительных волокон, что приводит к быстрому прохождению содержимого кишечника. «Западные» диеты с низким содержанием растительных волокон приводят к замедлению пассажа пищи по кишечнику. Медленное движение химуса по кишечнику приводит к увеличению числа и активности анаэробных бактерий, ферменты которых, как предполагается, вызывают дегидрогенацию желчных кислот с образованием канцерогенных веществ. Медленный пассаж также продлевает время действия любых находящихся в пище канцерогенных веществ. Диета с высоким содержанием животных жиров по статистике связана с увеличением частоты возникновения рака кишечника и молочной железы; это наблюдение остается необъясненным. В настоящее время изучается влияние высоких доз β -каротина, витамина С, витамина Е и селена, которые оказывают защитный эффект, возможно в результате их антиоксидантного действия.

Гормональный онкогенез. Эстрогены – у больных с гормонально-активными (эстроген-синтезирующими) опухолями яичника (зернистоклеточная опухоль) или с постоянными нарушениями овуляции (возникающими в результате повышения уровня эстрогенов) часто развивается рак эндометрия. Эстрогены вызывают гиперплазию эндометрия, которая сопровождается сначала цитологической дисплазией, переходящей затем в неоплазию. Современные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов не увеличивают риск развития рака молочной железы.

Стероидные гормоны – использование оральных контрацептивов и анаболических стероидов иногда связывают с возникновением доброкачественных печеночно-клеточных аденом. Также было описано несколько случаев возникновения печеночно-клеточного рака.

Физический (лучевой) онкогенез. Многие виды излучений могут приводить к развитию опухолей, наиболее вероятно в результате прямого эффекта на ДНК или из-за активации клеточных онкогенов. Ультрафиолетовое излучение: солнечное ультрафиолетовое излучение играет роль в возникновении различных видов рака кожи, включая плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и злокачественную меланому. Новообразования кожи особенно часто возникают у светлокожих людей, находящихся длительно на солнце. Рак кожи, который развивается под действием ультрафиолетового излучения, включая меланому, очень редко наблюдается у темнокожих рас из-за защитного эффекта меланина. Ультрафиолетовый свет, как полагают, стимулирует формирование связей между пиримидиновыми основаниями в молекуле ДНК. В норме измененная

молекула ДНК быстро восстанавливается. Рак развивается при неэффективном функционировании механизмов репарации ДНК, что наблюдается у пожилых людей и у людей с пигментной ксеродермой. **Рентгеновское излучение:** после открытия рентгеновского излучения у первых рентгенологов, которые подвергались воздействию излучения с малой проникающей способностью, часто развивался лучевой дерматит, что приводило к увеличению заболеваемости раком кожи. По мере увеличения проникающей способности излучения, у последующего поколения рентгенологов увеличилась заболеваемость лейкемией. Современные рентгенологи имеют высокоэффективные защитные средства против рентгеновского излучения. Одним из осложнений радиотерапии злокачественных опухолей является развитие индуцированных излучением злокачественных новообразований, обычно сарком, через 10-30 лет после лучевой терапии. Диагностические рентген-исследования используют настолько малые дозы радиации, что они не приводят к увеличению заболеваемости раком. Единственное исключение – это рентген-исследование брюшной полости в течение беременности, которое может привести к развитию лейкемии у плода. **Радиоизотопы:** торотраст, радиоактивный препарат, содержащий радиоактивный торий, использовался в радиологической диагностике с 1930 по 1955 годы. Торотраст накапливается в печени и увеличивает риск возникновения нескольких типов рака печени, включая ангиосаркому, печеночноклеточный рак и холангиокарциному (рак из желчных протоков). Радиоактивный йод, который используется для лечения неопухолевых болезней щитовидной железы, приводит к увеличению риска развития рака, который возникает через 15-25 лет после лечения; риск такой терапии оценивается по характеру первичной болезни, терапевтическому эффекту и возрасту пациента.

Вирусный онкогенез. Онкогенные РНК-вирусы: ретровирусы, которые раньше назывались онкорнавирусами (человеческий Т-лимфоцитарный вирус I типа [HTLV-I]). Доказана роль ВИЧ в онкогенезе злокачественных В-клеточных лимфом при СПИДе. Онкогенные ДНК-вирусы: вирусы папилломы, вирус Эпштейн-Барра (EBV) причастен к развитию лимфомы Беркитта и назофарингеального рака. Вирус гепатита В – этот вирус, как полагается, является причиной печеночноклеточного рака в Африке, где наблюдается высокая заболеваемость гепатитом В и имеется большое количество носителей данного вируса.

Генетический онкогенез. В большинстве случаев генетическая предрасположенность к развитию новообразований возникает из-за унаследованной потери одного или нескольких генов подавления (супрессии) опухоли. Гены супрессии опухолей кодируют синтез веществ, регулирующих рост тканей. Как правило, потеря обоих генов приводит к развитию опухолей, кроме р53 гена, для которого потеря даже одного гена приводит к нарушению и снижению функции клеток и неоплазии.

ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время существуют две основных теории возникновения новообразований – это теория моноклонального происхождения и теория “опухоле-

вого поля”. Согласно теории **моноклонального происхождения**, первоначальный канцерогенный агент (фактор, вызывающий опухоль) вызывает мутации одиночной клетки, при делении которой затем возникает опухолевый клон, составляющий новообразование. Моноклональное происхождение новообразований было доказано на примере опухолей из В-лимфоцитов (В-клеточные лимфомы и плазмноклеточные миеломы), клетки которых синтезируют иммуноглобулины одного класса, а также на некоторых других типах опухолей. Доказано также, что по мере прогрессирования опухоли из начального клона опухолевых клеток могут развиваться субклоны в результате дополнительных продолжающихся генетических изменений.

Теория “опухолевого поля”: канцерогенный агент, воздействуя на большое количество сходных клеток, может вызывать образование поля потенциально неопластических клеток. Новообразование может затем развиваться в результате размножения одной или большого количества клеток внутри этого поля. Для объяснения механизмов возникновения как опухолевого моноклона, так и “опухолевого поля” в настоящее время предложен ряд других концепций.

Теория генетических мутаций. Нарушения в геноме, обусловленные наследственностью, спонтанными мутациями или действием внешних агентов, могут вызывать неоплазию, если повреждаются регулирующие рост гены. Опухолевая трансформация происходит в результате активации (или дерепрессии) специфических последовательностей ДНК, известных как рост-регулирующие гены, или протоонкогены. Эти гены кодируют ряд факторов роста и рецепторов для факторов роста. Увеличение продукции стимулирующих факторов роста или их рецепторов, или уменьшение ингибирующих (супрессорных) факторов роста, или продукция функционально ненормальных факторов может привести к неуправляемому росту клеток. Таким образом, на молекулярном уровне неоплазия представляет собой нарушение функции регулирующих рост генов (прото-онкогенов и супрессорных генов опухолей).

Теория вирусных онкогенов. Некоторые РНК-вирусы содержат последовательности нуклеиновых кислот, которые являются комплементарными к прото-онкогену и могут (при действии обратной транскриптазы) синтезировать вирусную последовательность ДНК, которая является по существу идентичной. Эти последовательности названы вирусными онкогенами (v-onc). Многие, возможно, все онкогенные РНК-ретровирусы содержат такие последовательности и они найдены в соответствующих новообразованиях. В настоящее время предполагается, что онкогенные РНК-вирусы приобретают v-onc последовательности путем вставки клеточного онкогена из клетки животного или человека с помощью механизма, подобного участвующему в рекомбинации. Онкогенные ДНК-вирусы также содержат последовательности, которые функционируют как онкогены и встраиваются непосредственно в геном клетки.

Эпигенетическая теория. Согласно эпигенетической теории, основное клеточное повреждение происходит не в генетическом аппарате клетки, а в механизме регуляции активности генов, особенно в белках, синтез которых кодируют рост-регулирующие гены. Различные уровни активности генов, которые ответственны за дифференцировку тканей, как предполагается, определяются

наследуемыми эпигенетическими механизмами. Основное доказательство роли эпигенетических механизмов в процессах онкогенеза обнаруживается при образовании опухолей под воздействием некоторых химических веществ, которые не оказывают никакого эффекта на генетический аппарат клетки. Действие некоторых из этих веществ состоит в связывании цитоплазматических белков, а изменения в них, как предполагается, способствуют возникновению некоторых новообразований, т.е. эти вещества выступают в роли промоторов.

Теория отказа иммунного надзора. Согласно этой теории неопластические изменения довольно часто происходят в клетках организма. В результате повреждения ДНК неопластические клетки синтезируют новые молекулы (неоантигены, опухолевые антигены). Иммунная система организма распознает эти неоантигены как “чужие”, что приводит к активации цитотоксического иммунного ответа, который уничтожает неопластические клетки. Клинически обнаруживаемые новообразования возникают только в том случае, если они не распознаются и не разрушаются иммунной системой. Доказательством этой теории является то, что большая частота возникновения опухолей наблюдается при иммунодефицитах и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов. Объяснением того, что рак в основном является болезнью пожилых, может быть то, что в старости наблюдается прогрессивное снижение иммунной реактивности на фоне увеличения частоты неопластических изменений, возникающих из-за дефектов репарации ДНК, которые наблюдаются при старении. Против данной теории говорят следующие факты: у мышей с недостаточностью Т-клеточного иммунитета частота новообразований не повышается; у людей с иммунодефицитами развиваются главным образом лимфомы, а не полный спектр различных опухолей; у людей с удаленным тимусом частота возникновения опухолей не увеличивается; хотя многие опухоли синтезируют опухолевые антигены и иммунный ответ на них развивается в достаточной мере, но этот ответ часто оказывается неэффективным.

Патогенез.

Очень важно распознать предопухолевые повреждения, т.к. при удалении измененной ткани предупреждается развитие опухолей. Несмотря на то, что гиперплазия и метаплазия не опасны в плане развития опухоли, постоянное воздействие патогенного фактора может привести к трансформации их в дисплазию, которая имеет высокий риск преобразования в опухоль.

Предопухолевые состояния

Предопухолевые состояния	Опухоль	
Гиперплазия		¹ Первичная дисплазия; дисплазия обычно предшествует развитию злокачественной опухоли во всех приведенных случаях. ² Собственно метаплазия не является пред-
Эндометрия	Рак эндометрия	
Молочной железы – дольковая и протоковая гиперплазии	Рак молочной железы	
Печень – цирроз печени	Печеночноклеточный рак	

Дисплазия Шейка матки Кожа Мочевой пузырь Эпителий бронхов	Плоскоклеточный рак Плоскоклеточный рак Переходноклеточный рак Рак легких	опухолевым состоянием, но она может переходить в дисплазию, являющуюся предопухолевым состоянием.
Метаплазия Железистая метаплазия пищевода	Аденокарцинома пищевода	
Воспалительные процессы Язвенный колит Атрофический гастрит Аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)	Рак кишечника Рак желудка Злокачественная лимфома, рак щитовидной железы	

Признаки дисплазии. Термин «дисплазия» должен использоваться ограниченно при наличии нарушений роста клеток, что проявляется в виде изменения ядер:

1) увеличение абсолютных размеров ядра и относительных (относительно цитоплазмы) – увеличение ядерно-цитоплазматического отношения;

2) увеличение содержания хроматина (гиперхромия);

3) нарушение структуры и расположения хроматина (образование крупных глыбок);

4) нарушения строения ядерной мембраны (утолщение и сморщивание). Изменения цитоплазмы из-за нарушения нормальной дифференцировки, например, недостаточная кератинизация в ороговевающих клетках и недостаток слизиобразования в железистом эпителии. Увеличение скорости деления клеток: в ороговевающем эпителии увеличение скорости деления клеток характеризуется присутствием митотических фигур в большом количестве слоев эпителия (в нормальном состоянии митозы обнаруживаются только в базальном слое). Морфологически при дисплазии митозы нормальные. Эпителиальная дисплазия является предопухолевым состоянием, связанным с повышенным риском возникновения рака. Проще говоря, от дисплазии до рака – один короткий шаг. В шейке матки синонимом выраженной дисплазии является термин “цервикальное внутриэпителиальное новообразование” (CIN). Необходимо заметить, что *carcinoma in situ* – это истинная опухоль со всеми особенностями злокачественных новообразований, кроме инвазивности. Тяжелая дисплазия шейки матки и *carcinoma in situ* имеют одинаковое клиническое значение и лечатся одинаково. **Различия между дисплазией и раком** - дисплазия и *carcinoma in situ* отличаются от истинного рака двумя важными свойствами: инвазивностью и реверсивностью (обратимостью).

Основные свойства опухолей.

1. Автономный рост (не зависимый от регуляторных механизмов организма).
2. Атипизм (отклонение от нормы).
 - а) Морфологический:
 - I. Тканевой:
 - нарушение соотношения между паренхимой и стромой;
 - изменение величины и формы тканевых структур.
 - II. Клеточный:
 - полиморфизм (различная форма и величина) клеток и ядер;
 - увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения;
 - увеличение количества ДНК, часто анеуплоидия;
 - гиперхромия ядер;
 - появление крупных ядрышек;
 - увеличение количества митозов, неправильные митозы.
 - б) Биохимический (изменение метаболизма).
 - в) Гистохимический.
 - г) Антигенный.
 - д) Функциональный.
3. Опухолевая прогрессия (клональная эволюция).
4. Инвазия и метастазирование.
5. Вторичные изменения в опухолях:
 - очаги некроза и апоптоза;
 - кровоизлияния;
 - ослизнение;
 - петрификация.

Классификация опухолей:

- 1. В зависимости от соотношения паренхимы и стромы выделяют:**
 - а) гистиоидные (представлены практически паренхимой, стромы нет).
 - б) органоидные (различное соотношение паренхимы и стромы).
- 2. В зависимости от формы роста к просвету органа:**
 - а) экзофитный (в просвет органа);
 - б) эндофитный (в стенку органа)
- 3. По соотношению к окружающим тканям:**
 - а) экспансивный;
 - б) инфильтрирующий;
 - в) аппозиционный.
- 4. По возникновению первичных опухолевых очагов:**
 - а) уницентрический;
 - б) мультицентрический.
- 5. В зависимости от клинико-морфологических особенностей:**
 - а) зрелые (доброкачественные);
 - б) незрелые (злокачественные);
 - в) опухоли с местно-деструктивным ростом.

Зрелые опухоли:

- растут преимущественно экспансивно;

- характеризуются медленным ростом;
- обладают признаками тканевого атипизма;
- не метастазируют;
- обычно не рецидивируют;
- вторичные изменения в опухолях возникают редко, обычно в больших опухолях (чаще представлены петрификацией и ослизнением);
- обладают местным влиянием на организм (сдавление прилежащих тканей, обструкция).

Незрелые опухоли:

- обладают преимущественно инфильтрирующим ростом;
- растут быстро;
- имеют признаки как тканевого, так и клеточного атипизма;
- степень дифференцировки клеток может быть различной (высокой, умеренной или низкой), но клетки не достигают полной зрелости;
- метастазируют;
- рецидивируют;
- часто выражены вторичные опухолевые изменения;
- обладают местным и общим (кахекия, паранеопластический синдром) влиянием на организм.
- исход, как правило, неблагоприятный.

Опухоли с местнодеструктивным ростом. Занимают промежуточное положение между зрелыми и незрелыми опухолями: они имеют признаки инфильтрирующего роста, но не метастазируют.

6. В зависимости от гистогенеза выделяют следующие группы опухолей:

- 1) Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органонеспецифические).
- 2) Опухоли экзо- и эндокринных желез, а также эпителиальных покровов (органоспецифические).
- 3) Мезенхимальные опухоли.
- 4) Опухоли меланинообразующей ткани.
- 5) Опухоли нервной системы и оболочек мозга.
- 6) Опухоли системы крови.
- 7) Тератомы

7. Онкоонкологический принцип классификации – согласно Международной классификации болезней.

8. По распространенности процесса – международная система TNM, где T(tumor) – характеристика опухоли, N(nodus) – наличие метастазов в лимфатические узлы, M(metastasis) – наличие отдаленных метастазов.

ОПУХОЛИ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ.

Опухоли из эпителия являются наиболее частыми среди опухолей. В зависимости от гистогенеза различают опухоли из плоского эпителия (многослойного и переходного) и железистого. По течению, которое в основном определяется степенью дифференцировки, эпителиальные опухоли могут быть доброка-

чественными (зрелыми) и злокачественными (незрелыми). Зрелая доброкачественная опухоль из покровного эпителия называется папиллома. Зрелая доброкачественная опухоль из железистого эпителия называется аденома. Незрелые злокачественные эпителиальные (и из железистого, и из покровного эпителия) опухоли называют карциномами или раком.

Зрелые эпителиальные опухоли

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 папилломе может придавать характер строения паренхимы, например, папилломы, в которых паренхима имеет строение плоскоклеточного ороговевающего эпителия, всегда по консистенции плотные. В мягких папилломах преобладает по объему паренхима, строма образована рыхлой волокнистой соединительной тканью с множеством тонкостенных сосудов. Размеры опухоли, возвышающейся над поверхностью кожи или слизистой, варьируют от нескольких миллиметров до сантиметров. 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 слоев. 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 мелких кровеносных сосудов. Локализуются папилломы на коже, слизистых оболочках, выстланных плоским или переходным эпителием (слизистая оболочка полости рта, истинные голосовые связки, лоханки почек, мочеточники, мочевой пузырь). Наибольшее клиническое значение имеют папилломы гортани и мочевого пузыря. На основании клинических и морфологических особенностей различают папилломы детского возраста и папилломы взрослых.

Папилломы детей и подростков, или ювенильные папилломы, чаще всего бывают множественными (папилломатоз гортани). Наиболее частая локализация – передняя треть голосовых связок. Нередко они могут локализоваться на вестибулярных складках и слизистой гортанных желудочков. Макроскопически имеют вид бородавчатых образований розовато-красного цвета с мелкозернистой поверхностью на тонкой ножке. Чаще всего – это мягкие папилломы. Микроскопически паренхима этих новообразований образует сосочковые разрастания многослойного плоского неороговевающего, реже с явлениями ороговения эпителия. Строма сосочков представлена рыхлой нежно-волокнистой соединительной тканью, хорошо васкуляризирована. Они легко травмируются, кровоточат. Клинически папилломы гортани проявляются осиплостью, охриплостью голоса, вплоть до афонии (полной потери голоса). Папилломы на длин-

ной ножке, при попадании в просвет голосовой щели, могут вызвать внезапную смерть ребенка от асфиксии. Лечение – удаление опухоли хирургическим путем. После удаления папилломы гортани у детей очень часто рецидивируют, склонны к распространению по всей слизистой гортани. Однако озлокачествление папиллом у детей наблюдается исключительно редко. В период полового созревания папилломы иногда подвергаются спонтанной регрессии. Папилломы, возникающие у взрослых, как правило, бывают одиночными. Макроскопически и микроскопически они чаще всего имеют характер плотных папиллом. Паренхима их представляет собой разрастания многослойного плоского ороговевающего эпителия. Строма представлена плотной волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством сосудов. Локализация папиллом гортани у взрослых та же, что и у детей. Отличительной особенностью является то, что папилломы гортани у взрослых растут медленно, рецидивы возникают реже и через более длительный срок после удаления. Озлокачествление папиллом у взрослых наблюдается чаще, по данным некоторых авторов, до 20% случаев, особенно курящих. Чаще всего подвергаются малигнизации папилломы с выраженным погружным ростом, явлениями гиперкератоза и дисплазией эпителия третьей степени.

Папиллома мочевого пузыря. В большинстве стран встречаются переходноклеточные папилломы мочевого пузыря. В некоторых странах Азии и Африки, в которых широко распространен мочеполовой шистосомоз, могут доминировать плоскоклеточные папилломы (также как и плоскоклеточные раки). Папилломы мочевого пузыря чаще всего встречаются у мужчин пожилого возраста. Это связано с тем, что у мужчин этого возраста чаще, чем у женщин, развивается застой мочи, обусловленный особенностью строения мужской уретры, сдавлением ее увеличенной предстательной железой (гормональная гиперплазия). Локализуются папилломы чаще всего в области треугольника Лье-то, который ограничен устьями мочеточников и мочеиспускательным каналом. Однако, независимо от локализации, эти опухоли имеют однотипное строение. Макроскопически – это обычно одиночная экзофитная опухоль на ножке или широком основании с сосочковой, бархатистой поверхностью, мягкой консистенции, розовато-беловатого цвета. Изредка бывает диффузный папилломатоз. Иногда встречаются множественные папилломы, располагающиеся в различных отделах мочевыводящих путей. Микроскопически папиллома мочевого пузыря состоит из множества тонких сосочковых ветвящихся выростов. Стромы очень мало, она представлена нежноволокнистой соединительной тканью с обилием тонкостенных капиллярного типа сосудов. Строма покрыта несколькими слоями переходного эпителия. Клеточный атипизм выражен слабо. Лишь один слой базальных клеток отличается гиперхромией ядер и наличием единичных митозов. В остальных слоях ядра светлые с мелкодисперсным хроматином, без митозов. Базальная мембрана цела на всем протяжении. Лечение – удаление опухоли хирургическим путем. Папилломы нередко рецидивируют вследствие обширности опухолевого поля и ограниченных возможностей удаления опухоли при помощи цистоскопа. По мере увеличения числа рецидивов, возрастает риск озлокачествления папиллом мочевого пузыря. Разрастаясь, па-

пиллома нередко становится причиной нарушения оттока мочи. Все это способствует проникновению инфекции и развитию таких осложнений как цистит, восходящий уретеро-пиелонефрит. При разрастании опухоли в области устья мочеточника возможно его сдавление и развитие гидронефроза. Двусторонний гидронефроз может осложниться почечной недостаточностью. Вероятность малигнизации папиллом мочевого пузыря велика, особенно у курильщиков. Наличие папилломы мочевого пузыря является прямым противопоказанием для работы в промышленности, где используются ароматические амины, которые являются прокарциногенами. Ароматические амины типа бензидина и нафтиламина проникают в организм через кожу, легкие и кишечник, и их карциногенный эффект проявляется, в основном, в мочевом пузыре.

АДЕНОМА

Аденома (от греч. aden – железа) – зрелая доброкачественная опухоль из железистого эпителия. Растет экспансивно, макроскопически имеет вид хорошо отграниченного узла мягко-эластичной консистенции, розовато-белого цвета. Иногда в опухоли обнаруживаются кисты, в этих случаях говорят о кисто- или цистоаденоме. Величина аденом различная – от нескольких миллиметров до нескольких десятков сантиметров. Аденомы встречаются во всех железистых органах, а также в слизистых оболочках (например, в желудочно-кишечном тракте, 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 в клинике эти новообразования. Наибольшее значение в клинике имеют аденомы молочной железы и яичника. 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. Вопрос о характере стромального компонента в аденомах остается открытым. Так, например, большинство исследователей полагает, что в фиброаденоме молочной железы только эпителиальный компонент является опухолевым, а волокнистая ткань представляет собой некоторую форму реакции организма на клетки аденомы. В зависимости от гистологического строения эпителиального компонента различают следующие **варианты аденом**:

- альвеолярная (ацинарная), копирующая концевые отделы желез;
- тубулярная, сохраняющая протоковый характер эпителиальных структур;
- трабекулярная, имеющую балочное строение; солидная, у которой отсутствует просвет железистых структур;
- кистозная с резко выраженной эктазией (раширением) просвета желез 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).

Цистаденома яичника.

Среди доброкачественных эпителиальных опухолей яичника цистаденомы являются наиболее частыми. Они встречаются в любом возрасте, однако чаще они выявляются в возрасте от 30 до 60 лет. Макроскопически они имеют вид кисты. Размеры опухоли различны – от нескольких мм до нескольких десятков см. Капсула опухоли представлена плотной волокнистой соединительной тканью. Выстилающий внутреннюю стенку эпителий чаще всего однорядный кубический или уплощенный, реже – цилиндрический. Различают кисты: однокамерные (однополостные); многокамерные (многополостные). **В зависимости от состояния внутренней выстилки кисты бывают:** гладкостенные; сосочковые, или папиллярные (сосочковые выпячивания эпителиальной выстилки внутрь полости). Различают истинные сосочки и ложные. Истинные сосочки – это эпителиальные выпячивания, имеющие строму и сосуды. Ложные – представлены пролиферирующим эпителием. Сосочкообразование – это показатель интенсивности пролиферативных процессов в эпителии цистаденомы. Это морфологически неблагоприятный признак, который свидетельствует о возможности малигнизации опухоли.

По характеру содержимого кисты делят на:

- серозные;
- муцинозные, которые вырабатывают слизь (муцин).

В клинике возможен ряд осложнений. Наиболее опасным является перекрут кисты с развитием некроза стенки, разрывом ее и выходом содержимого в брюшную полость. Эти изменения могут сопровождаться развитием болевого шока, иногда со смертельным исходом. При относительно благоприятном течении возможно развитие межпетельных кишечных спаек, что может осложниться развитием спаечной болезни. Разрыв кисты может сопровождаться кровотечением. Возможно нагноение кист. Серьезным, относительно редким, осложнением муцинозных опухолей является псевдомиксоматоз брюшины. Он возникает при разрыве кисты, когда желеобразное содержимое вместе с фрагментами опухоли имплантируется на брюшине. Лечение цистаденом яичника состоит в их хирургическом удалении.

РАК, или КАРЦИНОМА

Рак – 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 – перстневидноклеточный 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.

Раки из покровного эпителия

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 орогованию. По периферии комплекса клетки менее дифференцированные округлые с узким ободком цитоплазмы и гиперхромными ядрами. В центре они плоские светлые, содержат в избытке кератогиалин. При выраженном ороговании роговые массы накапливаются в центре комплексов в виде ярко-розовых концентрических образований. Эти скопления называются раковыми жемчужинами. Свое название они получили на основании макроскопической картины. На разрезе они видны в виде мелких зерен 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.

Плоскоклеточный неороговевающий рак – отличается от плоскоклеточного ороговевающего рака отсутствием тенденции опухолевых клеток к созреванию и орогованию. В нем отсутствуют “раковые жемчужины”. 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 растет быстро, отличается менее благоприятным прогнозом.

Базальноклеточный рак – характеризуется образованием полиморфных опухолевых эпителиальных комплексов, состоящих из клеток, которые напоминают клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. 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 растет медленно, часто изъязвляется с формированием глубокой язвы (*ulcus rodens*). Отличается медленным течением, выраженным деструктивным ростом, поздно дает метастазы. При локализации во внутренних органах прогноз менее благоприятен.

Мелкоклеточный рак – форма недифференцированного рака, который состоит из мономорфных лимфоцитоподобных клеток, не образующих каких-либо структур. Стромы мало. В опухоли много митозов, обширные участки некрозов. Растет быстро, отличается ранним и распространенным метастазированием.

Полиморфноклеточный рак – отличается наличием крупных полиморфных клеток, формирующих псевдожелезистые комплексы, расположенные среди пучков коллагеновых волокон стромы. Полиморфноклеточный рак рассматривают как высокозлокачественную опухоль, при которой наблюдаются распространенные лимфогенные и гематогенные метастазы.

Переходноклеточный рак – это, как правило, высокодифференцированный рак, по гистологической картине нередко очень трудно отличим от переходноклеточной папилломы. 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.

Раки из железистого эпителия

Аденокарцинома – незрелая злокачественная опухоль из призматического эпителия, которая формирует железистые структуры различной формы и величины, врастающие в окружающие ткани и разрушающие их. 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 желез разрушена. Железы могут быть сформированы многорядным эпителием, однако просвет их всегда сохранен. Иногда просвет желез расширен и в них имеются сосочковые выпячивания – это сосочковая, или папиллярная аденокарцинома. Еще различают ацинарную и тубулярную аденокарциному. Аденокарцинома имеет разную степень дифференцировки, что может определять ее клиническое течение и прогноз.

Солидный рак (от лат. *solidum* – плотный) – это форма железистого недифференцированного рака. Микроскопически отличается от аденокарциномы тем, что в псевдожелезистых комплексах отсутствуют просветы, которые заполнены пролиферирующими опухолевыми клетками. Выражен клеточный и

тканевой атипизм. В клетках опухоли довольно часты митозы. Растет солидный рак быстро и рано дает метастазы.

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 перстневидноклеточным раком. Из покровного эпителия чаще раки локализуются на коже, на губах, в бронхах, в пищеводе, во влагалищной порции шейки матки, в мочевом пузыре. Из железистого эпителия наиболее частая локализация рака в желудке, кишечнике, молочной железе, поджелудочной железе, печени, теле матки, бронхах, слюнной железе. Наиболее частые и ранние метастазы при раке осуществляются **лимфогенным путем**. Первые метастазы выявляются в регионарных лимфатических узлах. В дальнейшем рак может метастазировать **гематогенным путем**. Наиболее частые гематогенные метастазы выявляются в печени, легких, изредка – в костном мозге. Некоторые локализации раков могут метастазировать в головной мозг, почки, надпочечники. Контактные (имплантационные) метастазы наблюдаются в брюшине, плевре, при локализации на губах.

МАКРОПРЕПАРАТ «Серозная кистаденома яичника». Препарат представлен однокамерным кистозным образованием округлой формы, с тонкими стенками и прозрачным желтоватым содержимым. Внутренняя поверхность кисты гладкая.

МИКРОПРЕПАРАТ «Серозная цистаденома яичника» (окраска гематоксилином и эозином). Стенка кисты представлена фиброзной тканью. Эпителий представлен призматическими реснитчатыми клетками, более крупными светлыми слегка зернистыми секреторными клетками, базально расположенными индифферентными клетками. В отдельных участках отмечается уплощение эпителия в кубический. Стенка кисты богато васкуляризирована.

МИКРОПРЕПАРАТ «Фибroadенома молочной железы» (окраска гематоксилином и эозином). Паренхима опухоли представлена железистыми комплексами различной формы и величины, а строма - разрастанием внутридольковой соединительной ткани, которая преобладает над железистым компонентом.

МАКРОПРЕПАРАТ «Плоскоклеточный рак надгортанника». В области надгортанника определяется образование до 2 см с нечеткими контурами. На разрезе ткань опухоли сероватого цвета, увеличена.

МАКРОПРЕПАРАТ «Метастаз плоскоклеточного рака в сердце». В ткани миокарда определяется образование сероватого цвета, не имеющее четких границ.

Плоскоклеточный рак может быть высоко-, умеренно- и низкодифференцированным.

Для высокодифференцированного рака (с ороговением) характерно образование внеклеточного кератина в виде «раковых жемчужин».

МИКРОПРЕПАРАТ «Плоскоклеточный рак кожи с ороговением» (окраска гематоксилином и эозином). Опухоль состоит из тяжей и пластов атипичного плоского эпителия, которые прорастают в подлежащую ткань с врастанием в них. Клетки опухоли полиморфны, ядра их гиперхромны, обнаруживаются фигуры патологических митозов, встречаются двуядерные клетки. Встречаются очаги гиперкератоза, светло окрашенные, округлой формы («раковые жемчужины»), что говорит о способности опухоли к ороговению.

При низкодифференцированном раке (без ороговения) гиперпродукция кератина отсутствует.

МИКРОПРЕПАРАТ «Аденокарцинома прямой кишки» (окраска гематоксилином и эозином). В препарате видны элементы опухоли, которые представлены железистыми комплексами различной формы и величины, образованные атипичными клетками с гиперхромными ядрами, фигурами патологических митозов. Опухоль прорастает в подслизистый слой и врастает в мышечную оболочку кишки (инвазивный рост).

Апудомы. Карциноиды.

Карциноид – опухоль желудочно-кишечного тракта, которая развивается из клеток APUD-системы и потому относится к апудомам. Термин АПУД (аббревиатура английских слов: **A**mine — амин, **P**recursor — предшественник, **U**ptake — поглощение, утилизация, **D**ecarboxylation — декарбоксилирование) был предложен H.G.E. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств разнообразных нейроэндокринных клеток. Совокупность этих клеток была названа системой АПУД. Все клетки системы АПУД способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка системы АПУД потенциально способна синтезировать многие пептидные гормоны. Большая часть клеток системы АПУД происходит из нервного гребня. Многие энтодермальные и мезенхимные клетки могут приобретать свойства клеток системы АПУД под влиянием внешних стимулов.

Классификация АПУДом. Термин АПУДома (APUDoma) был впервые использован I.Szjij в 1969 г. для описания медуллярного рака щитовидной железы, секретирующего АКТГ. Различают два типа АПУДом.

1. Ортоэндокринные. Опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте и секретируют избыточные количества медиаторов или гормонов, свойственных нормальным клеткам с той же локализацией. Примеры:

1.1. Карциноид.

1.2. Гастронома из G-клеток — происходит из слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, локализуется там же, секретирует избыточные количества гастрин.

1.3. Инсулинома — происходит из бета-клеток островков, локализуется в поджелудочной железе, секретирует избыточные количества инсулина.

2. Параэндокринные

2.1. Опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте, но секретируют **медиаторы или гормоны, не свойственные нормальным клеткам с той же локализацией**. Примеры:

2.1.1. Овсяноклеточный рак легкого — нередко секретирует АКТГ и вызывает синдром Кушинга.

2.1.2 Гастринома из островковых клеток — происходит из дельта-клеток, локализуется в поджелудочной железе, но секретирует гастрин, в норме не свойственный дельта-клеткам.

2.2. Опухолевые клетки секретируют «нормальные» медиаторы или гормоны, но локализуются **не на своем месте**. Примеры:

2.2.1. Секреция кальцитонина аденомой паращитовидных желез, расположенной в средостении.

2.2.2. Секреция катехоламинов внемозочечниковой феохромоцитомой.

Карциноиды. Эти АПУДомы встречаются чаще всего. Впервые они были описаны S.Oberndorfer в 1907 г. Карциноиды развиваются в любом месте ЖКТ, включая пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, аппендикс, толстую кишку, прямую кишку, желчные протоки, поджелудочную железу и печень. Кроме того, карциноиды могут возникать в дивертикуле Меккеля, гортани, тимусе, легких, молочных железах, яичках, яичниках и мочепускательном канале. У больных с этими опухолями развивается карциноидный синдром.

Карциноиды секретируют главным образом серотонин. В меньших количествах секретируются брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, ВИП и гистамин.

Классическая триада признаков карциноидного синдрома:

1. Приливы и гиперемия, обусловленные периодическими выбросами больших количеств брадикинина, 5-гидрокситриптофана и простагландинов.

2. Понос вызван прежде всего избытком серотонина, в меньшей степени — избытком простагландинов и брадикинина.

3. Поражения клапанов сердца. Чаще всего наблюдается трикуспидальная недостаточность (створки постоянно приоткрыты), реже — стеноз трехстворчатого клапана. Поражения клапанов обусловлены их фиброзом (прямое действие серотонина).

Другие частые проявления карциноидного синдрома:

1. Бронхоспазм из-за избытка брадикинина, гистамина и простагландинов.

2. Пеллагроподобные поражения кожи вызваны дефицитом триптофана. Опухоль поглощает более 50% триптофана, циркулирующего в крови. В результате нормальные клетки получают недостаточное количество триптофана для синтеза никотиновой кислоты.

Первичные карциноиды клинически проявляются всего лишь у 5—10%. Это объясняется очень быстрым разрушением серотонина в печени ($T_{1/2}$ серо-

тонина < 1 мин). При метастазах карциноидов в печень симптомы появляются у 40—45% больных.

ТЕМЫ СУРС

1. «Базально-клеточный рак».
2. «Роль доброкачественных опухолей в развитии рака».
3. «Предраковые изменения кожи».

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие для студ. учрежд., обеспечивающих получение высш. мед. образ. / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. - Витебск, 2014. - 179 с. - Допущено Министерством образ. РБ.
2. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия : учеб. для студ. учрежд. высш. образ. по мед. спец. / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. - Минск : Вышэйшая школа, 2015. - 678 с., [16] цв. вкл. : ил., табл. - Утверждено Министерством образ. РБ.
3. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 878 с. : ил., цв. ил.
4. Klatt, E. C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology : [with Student Consult Online Access] / Edward C. Klatt. - third edition. - Philadelphia : Elsevier, 2015. - 587 p. : il.
5. Robbins Basic pathology / [ed. by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. - 9th ed. - [Philadelphia] : Elsevier ; Saunders. - 910 p. : ill., scheme, tab.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жандаров, М. Ю. Болезни системы кроветворения : учеб. - метод. пособие для студ. лечеб. и мед.диагност. фак. мед. вузов, врачей стажёров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 29 с.
2. Крылов, Ю. В. Краткое практическое руководство по патологической анатомии с элементами судебной медицины : для врачей-клиницистов (хирургов, онкологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения) / Ю. В. Крылов, С. В. Малащенко, А. Ю. Крылов. - Изд. 3-е, доп. - Витебск : ВГТУ, 2016. - 346 с. : ил., цв. портр., табл.
3. Нимер, С. Н. Клинические задачи по патологической анатомии=Clinikal cases for pathological anatomy : учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 53 с. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ".
4. Нимер, С. Н. Основы общей патоморфологии=Basis of general pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 120 с. : табл. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ"
5. Нимер, С.Н. Основы системной патоморфологии = Basic of systemic pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. подготовке спец. для зарубеж. стран. мед. вузов. / С. Н. Ни-

мер ; УО "ГомГМУ" ; Каф. патлогической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 165 с.

6. Патоморфология туберкулеза : учеб.-метод. пособие для студ. 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-интернов патологоанатомов / УО"ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [С.Ю. Турченко [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 29 с.

7. Ситуационные задачи по патологической анатомии : учеб. - метод. пособие для студ. 3 курса лечеб., мед. - диагност. фак. мед. вузов и врачей - стажёров патологоанатомов / Министерство здрав. РБ, УО "ГомГМУ" , ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ», Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ; авт. : И. Ф. Шалыга, М. Ю, Жандаров, С. Ю. Турченко, Л, А. Мартемьянова. – Гомель : ГомГМУ, 2015. - 66 с.

8. Тестовые задания по патологической анатомии : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-стажеров патологоанатомов / М-во здравоохранения РБ, УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [Т. В. Козловская [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 84 с.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 111 от 01.06.1993 года «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы Республики Беларусь»

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 09.05.2017

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Oxford Medicine Online [Electronic resource] / Oxford University Press. – Access mode: www.oxfordmedicine.com. – Date of access: 09.05.2017.

5. Springer Link [Electronic resource] / Springer International Publishing AG. – Access mode: <https://link.springer.com>. – Date of access: 09.05.2017.