

Лекция 7

Опухоли.

Этиология. Гистогенетическая классификация. Критерии злокачественности.

ОПУХОЛИ

Опухоли представляют собой разрастание клеток и тканей организма, не связанное с такими процессами, как гипертрофия, воспаление и регенерация.

Опухолевый рост является следствием нарушения роста и развития ткани. В отличие от неопухолевых разрастаний ткани, опухолевая неоплазия характеризуется неконтролируемым ростом.

С современной точки зрения, рак является генетическим заболеванием, обусловленным изменениями в ключевых генах (протоонкогенах или генах-супрессорах), вызывающими нарушение молекулярной системы передачи сигналов в клетке и ее трансформацию.

Рак «in situ» преинвазивный, внутриэпителиальный

Это полное замещение эпителиального пласта анаплазированными элементами. Достоверное единственное отличие преинвазивного рака от инвазивного - видимая сохранность базальной мембраны.

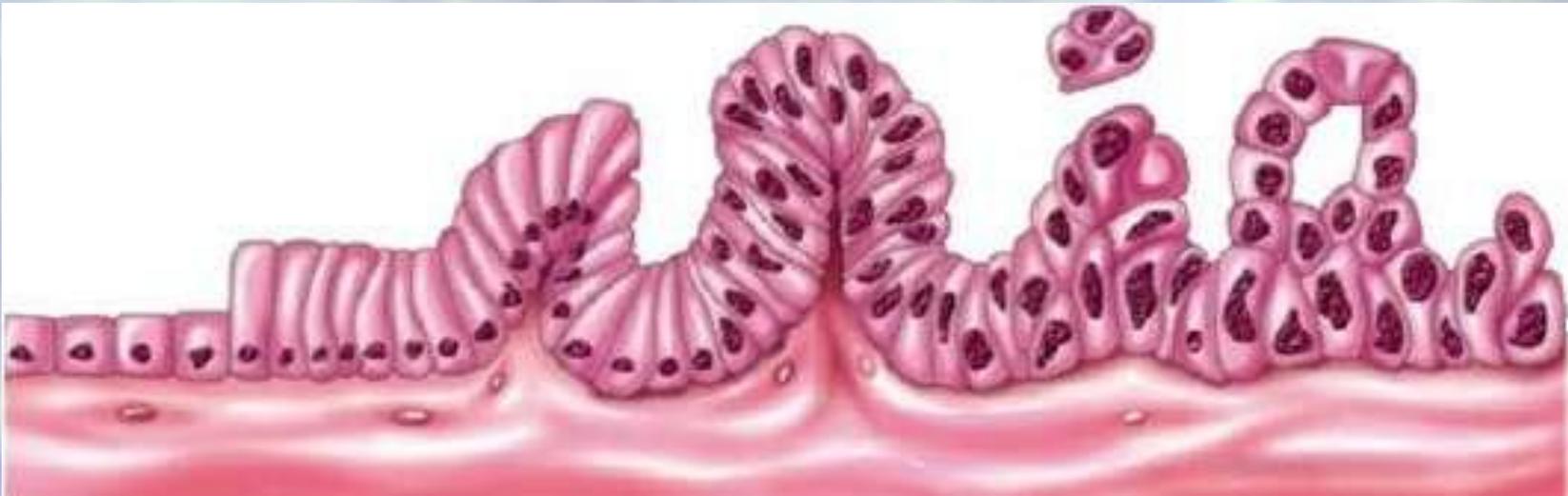
Диспластические пролифераты отличаются значительно более пестрым клеточным составом, чем раковые опухоли в начальных фазах роста. Так, в очагах микроинвазивного рака дифференцировка клеток значительно выше, а число митозов, в том числе патологических, меньше, чем в преинвазивном раке.

Основные группы генов, вовлеченных в канцерогенез:

- **Протоонкогены** - нормальные клеточные гены, участвующие в процессах жизнедеятельности клетки. В случае структурных изменений или повышения уровня экспрессии этих генов нарушается контроль нормального роста и дифференцировки клеток, что приводит к их трансформации. Активированные протоонкогены принято называть онкогенами;
- **Гены-супрессоры** (антионкогены) - гены, кодирующие ключевые регуляторные белки, потеря которых влечет за собой нарушение контроля пролиферации;
- **Гены-модуляторы** - гены, способствующие распространению опухоли в организме, но не отвечающие за злокачественную трансформацию клетки непосредственно.

Повышенная нестабильность генома ведет к накоплению изменений в онкогенах, опухолевых супрессорах и других генах и как следствие:

- ✓ резко увеличивает вероятность возникновения новообразования;
- ✓ обеспечивает в популяции опухолевых клеток появление и отбор все более и более агрессивных клонов, т.е. нарастание клеточной и структурной атипичности, прогрессию новообразований



Морфологическая атипия опухоли может выражаться в нарушении дифференцировки на органном, тканевом и клеточном уровне.

✓ *Нарушения свойственных данному органу тканевых взаимоотношений более характерно для доброкачественных опухолей.*

✓ *Основой злокачественных опухолей является, в первую очередь, нарушение клеточной дифференцировки, отражающее проявление опухолевого роста на уровне клетки.*

Морфологические признаки атипии опухолевых клеток выражаются в их полиморфизме. Характерны выраженное различие размеров и формы клеток, ядер, ядрышек и гиперхромия ядер, часто с «комковатым» нерегулярным хроматином, полиплоидия, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в связи с укрупнением ядер, часто обилие митозов с преобладанием среди них патологических.

Наряду с атипией определяются и признаки дифференцировки опухолевых клеток с образованием в них специфических структур.

➤ В опухоли есть две противоположные тенденции - к атипии («дедифференцировке», анаплазии, катаплазии) и к дифференцировке.

➤ Дифференцировка опухолевых клеток всегда неполная, атипичная и афункциональная, но продукты дифференцировки позволяют установить тканевую принадлежность опухоли, а часто и ее гистогенез.

➤ Если дифференцировка не происходит, говорят о недифференцированных опухолях.

- Для покровного эпителия при малигнизации сохраняется способность к образованию пластов.
- Для железистого эпителия характерно формирование железистых структур (папиллярные, тубулярные, розеткоподобные и др.).
- В органоспецифических опухолях (в частности, щитовидной железе) не утрачивается способность к формированию фолликулярных структур.
- В опухолях, гистогенетически связанных с соединительной тканью, сохраняется способность к образованию межклеточного вещества и волокон.

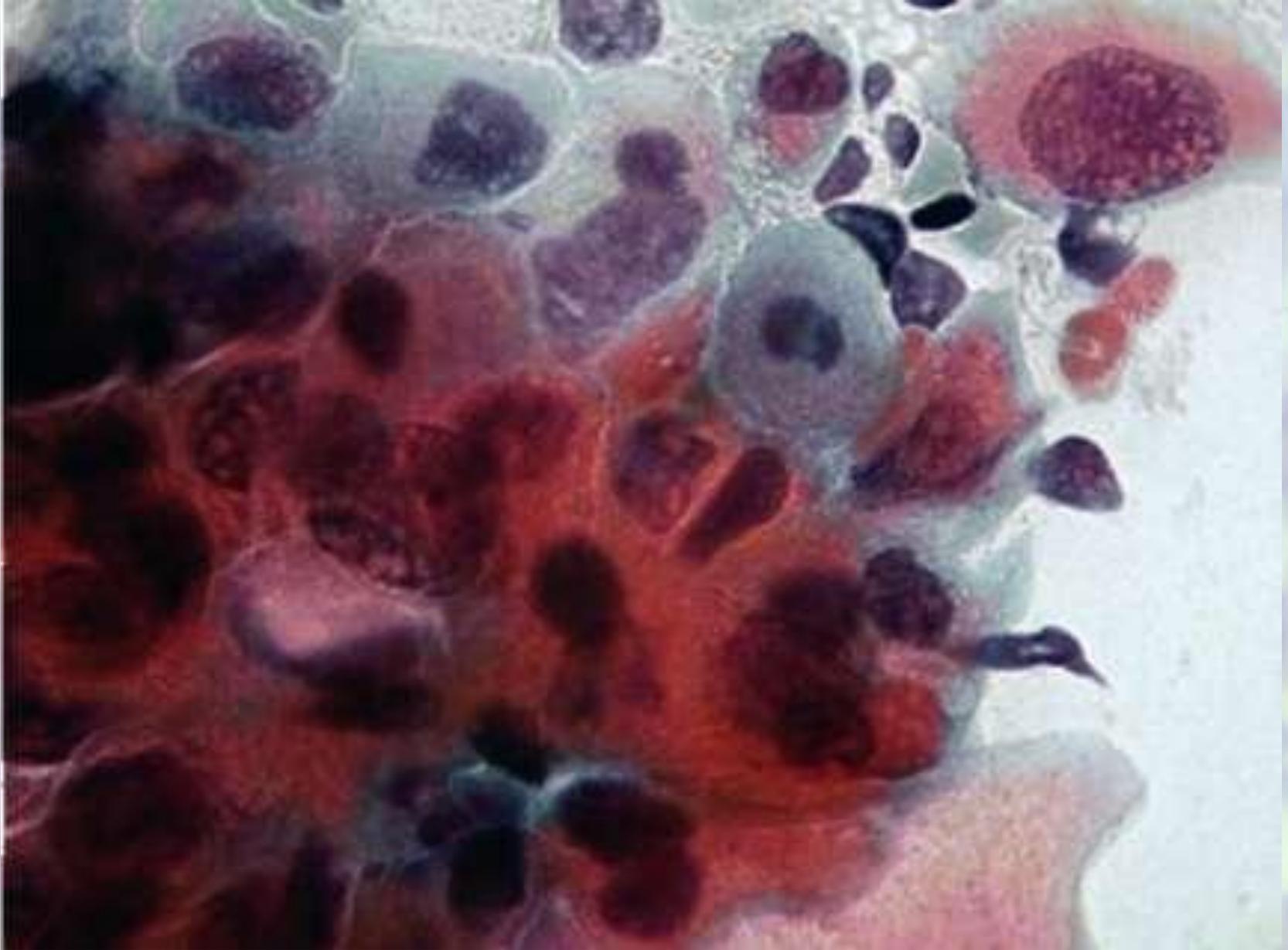
Признаки злокачественности:

Клетка:

а) размер клетки превосходит размеры клеток той ткани, которая явилась источником опухолевого роста: клетки могут быть гигантских размеров;

б) изменение формы клеток. Форма не полностью или мало соответствует свойственной клеткам нормальной ткани и может быть самой причудливой. Может определяться отчетливый клеточный полиморфизм, т.е. клетки разных размеров и формы:

- изменяется ядерно-цитоплазматическое соотношение и, как правило, в пользу ядра (за счет увеличения последнего);
- появляются многоядерные клетки с отчетливым ядерным полиморфизмом;
- ядро располагается атипично;
диссоциация между созреванием ядра и цитоплазмы (молодое ядро в зрелой клетке или зрелое ядро в незрелой цитоплазме).



@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Мазок из шейки матки. Рак. Клетки плоского эпителия среднего и мелкого размера; ядра разные по размерам, неправильной формы; хроматин распределен неравномерно. Окрашивание по Папаниколау. Увеличение - 1000

Ядро:

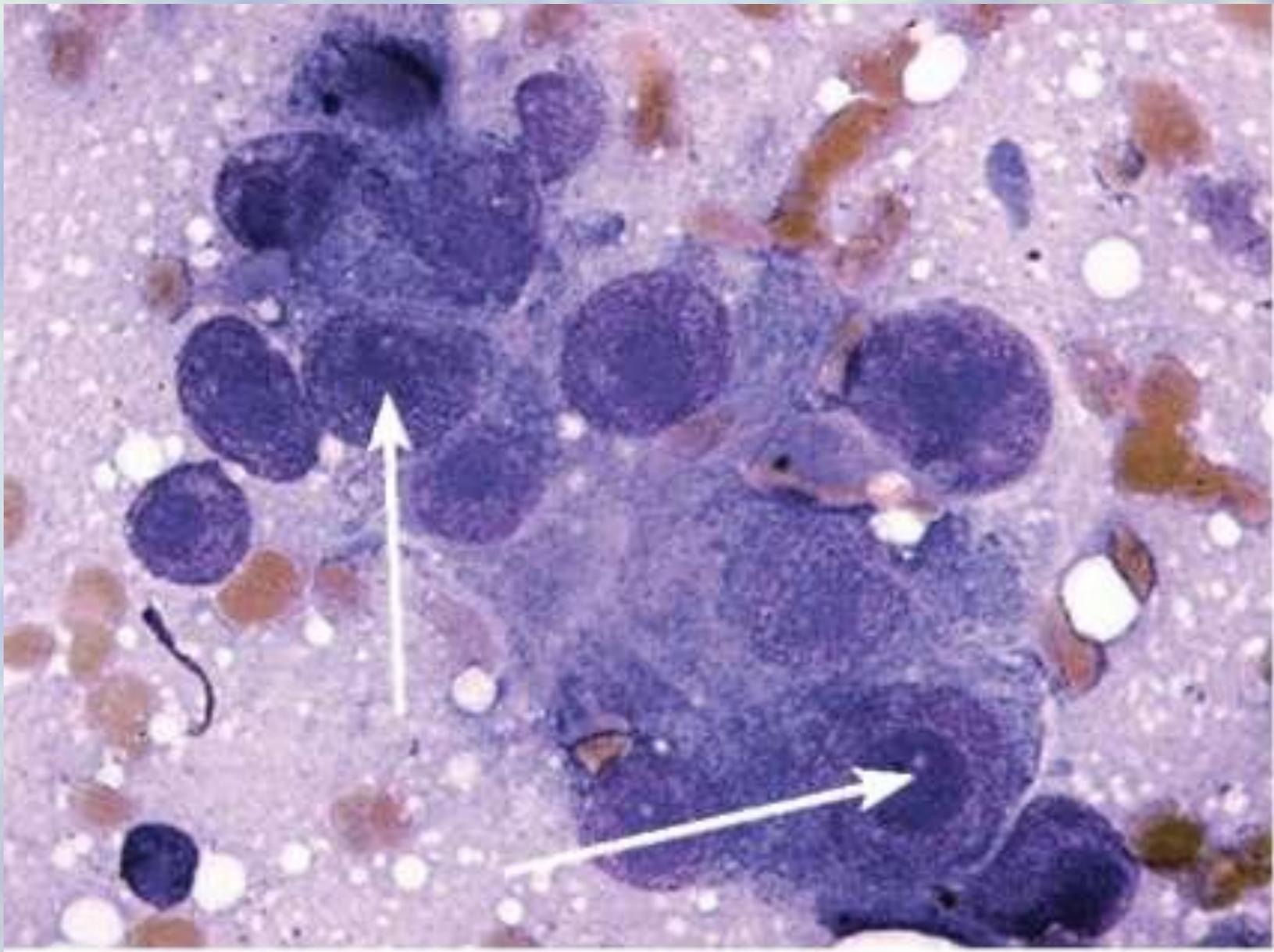
- увеличение размера ядра;
- изменение формы ядра (иногда ядра приобретают самую причудливую форму), ядерный полиморфизм;

Строение хроматина:

- неравномерный, грубый, разреженный;
- тонкодисперсный, гиперхромия.

Ядрышки:

- чаще всего определяются;
- размеры увеличены;
- нередко увеличено их число.



@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Пунктат опухоли молочной железы. Рак. Комплекс неопределенной формы из клеток разных размеров, располагающихся на разном расстоянии друг от друга; ядра различных размеров и формы; хроматин распределен неравномерно, видны крупные ядрышки (отмечены стрелками). Окрашивание по Романовскому. Увеличение -1000.

✓ Степень выраженности этих признаков может быть различна, у анаплазированных опухолей она чрезвычайно велика. Вместе с тем у высокозлокачественных низкодифференцированных новообразований признаки атипии (полиморфизм в строении ядра и цитоплазмы, нарушение регулярности строения хроматина и др.) могут быть минимальными.

✓ Следует обратить внимание на тот факт, что по многим показателям признаки злокачественности совпадают с признаками дистрофии. Учитывая это обстоятельство, оценка признаков злокачественности должна производиться только на сохранных клеточных элементах.

Классификация опухолей

- Неопластические процессы обладают исключительным разнообразием морфологических и клинических проявлений.
- В номенклатуре опухолей отражено их тканевое происхождение: суффиксе- **«ома»**, который присоединяют к корням слов, обозначающих ту или иную ткань.
- Так, опухоль из жировой ткани называют липомой, из хрящевой - хондромой, из мышечной - миомой, из гладких мышц - лейомиомой, из поперечно-полосатых мышц - рабдомиомой и т.д.

➤ Некоторые опухоли сохраняют особые, исторически закрепившиеся за ними названия. Так, злокачественную опухоль из соединительной ткани называют **саркомой** потому, что на разрезе ее ткань напоминает рыбье мясо (по-греч. «sarkos» - мясо).

➤ ***Все опухоли разделяют на доброкачественные и злокачественные.***

➤ **К доброкачественным** относят опухоли, самые различные по морфологии, но обладающие одним, прогностически благоприятным, свойством - они медленно растут и не дают метастазов, они только отодвигают, раздвигают или сдавливают окружающие ткани, не прорастая внутрь и не разрушая их.

➤ **Злокачественные** опухоли отличаются, как правило, быстрым, прогрессирующим ростом. Они дают метастазы, инфильтрируют и разрушают окружающие ткани. Среди заведомо злокачественных новообразований одни более, другие менее агрессивны.

Классификация по гистогенетическому принципу :

- I. Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органонеспецифические).
- II. Опухоли экзо- и эндокринных желез, а также эпителиальных покровов (органоспецифические).
- III. Мезенхимальные опухоли.
- IV. Опухоли меланинообразующей ткани.
- V. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.
- VI. Опухоли системы крови.
- VII. Тератомы.

Цитологические заключения:

- 1. Картина воспаления - элементы воспаления (лейкоциты нейтрофильные и эозинофильные, лимфоидные элементы, гистиоциты, клетки фибробластического ряда, плазматические клетки).**
- 2. Пролиферирующие клеточные элементы.**
- 3. Диагностическое заключение о доброкачественном процессе или опухоли (цитологическая картина саркоидоза, цитограмма соответствует хондроме и др.).**

4. **Клетки с признаками атипии** - это, как правило, доброкачественные элементы, а признаки атипии могут быть обусловлены быстрым ростом, воспалением.

5. **Подозрение по принадлежности к элементам злокачественного образования** - заключение дается при обнаружении клеток с выраженными признаками атипии или с выраженными дистрофическими изменениями. Чаще всего при этом заключении есть серьезное основание подозревать злокачественный процесс.

6. Диагностическое заключение о злокачественной опухоли (плоскоклеточный с ороговением рак, лимфогранулематоз, остеогенная саркома)

7. Описательный ответ - может быть дан при малом количестве материала, или если материал предоставлен, в основном, элементами воспаления или периферической крови, отдельными клеточными элементами с выраженными дистрофическими или дегенеративными изменениями, затрудняющими идентификацию клеток.

8. Отрицательный ответ - клеток злокачественного новообразования не обнаружено. В таких случаях можно указать, какие элементы обнаружены (периферическая кровь, элементы воспаления и др.).

➤ О характере патологического процесса судят по степени выраженности отклонения от нормального клеточного состава. Учитывают при этом также фон препарата (элементы крови, бесструктурное вещество, коллоид, жир и пр.).

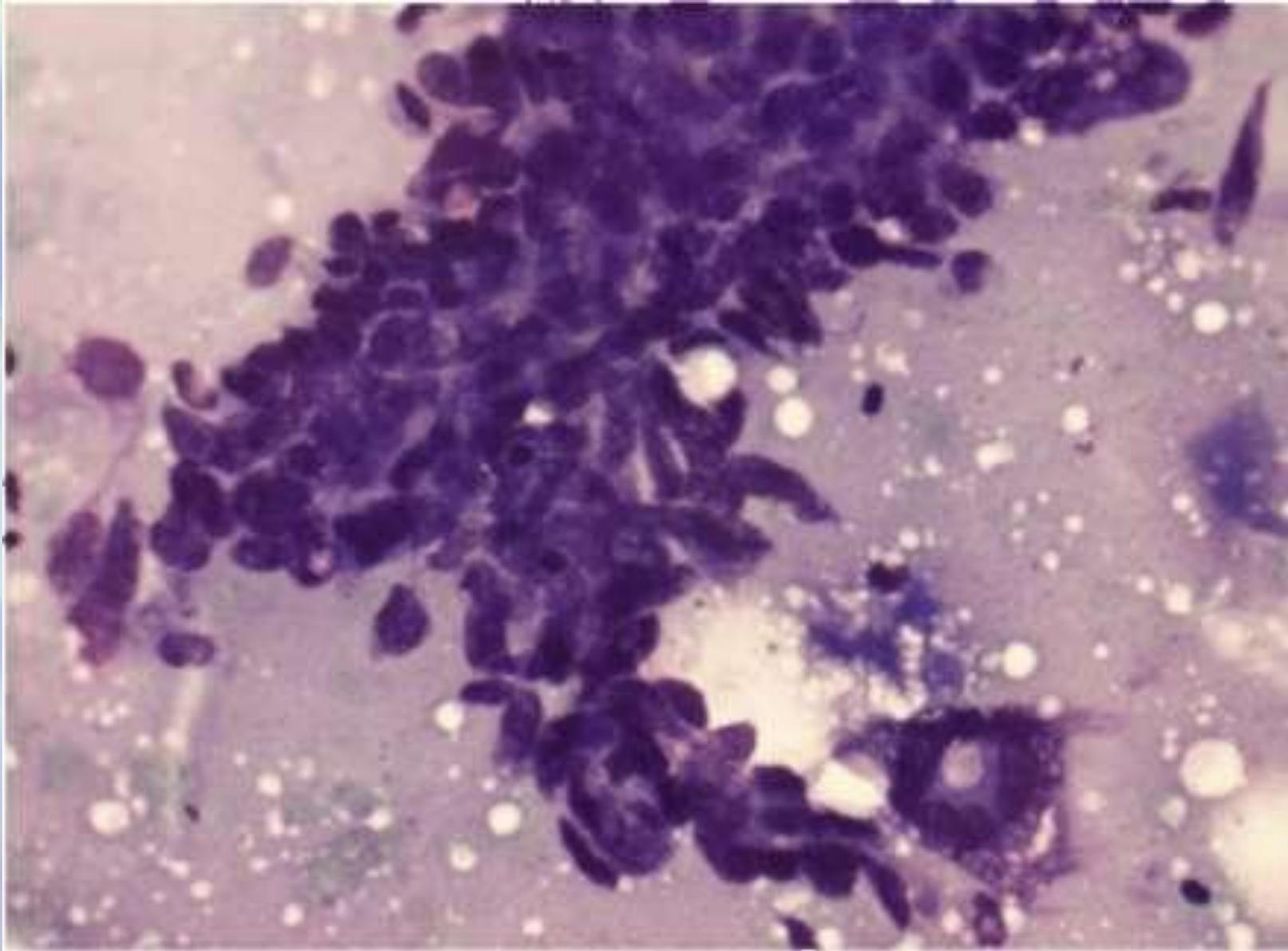
➤ Количество клеток в мазке определяется прочностью межклеточных связей, обилием стромы.

Расположение клеток, образование комплексов или структур является одним из важных диагностических признаков.

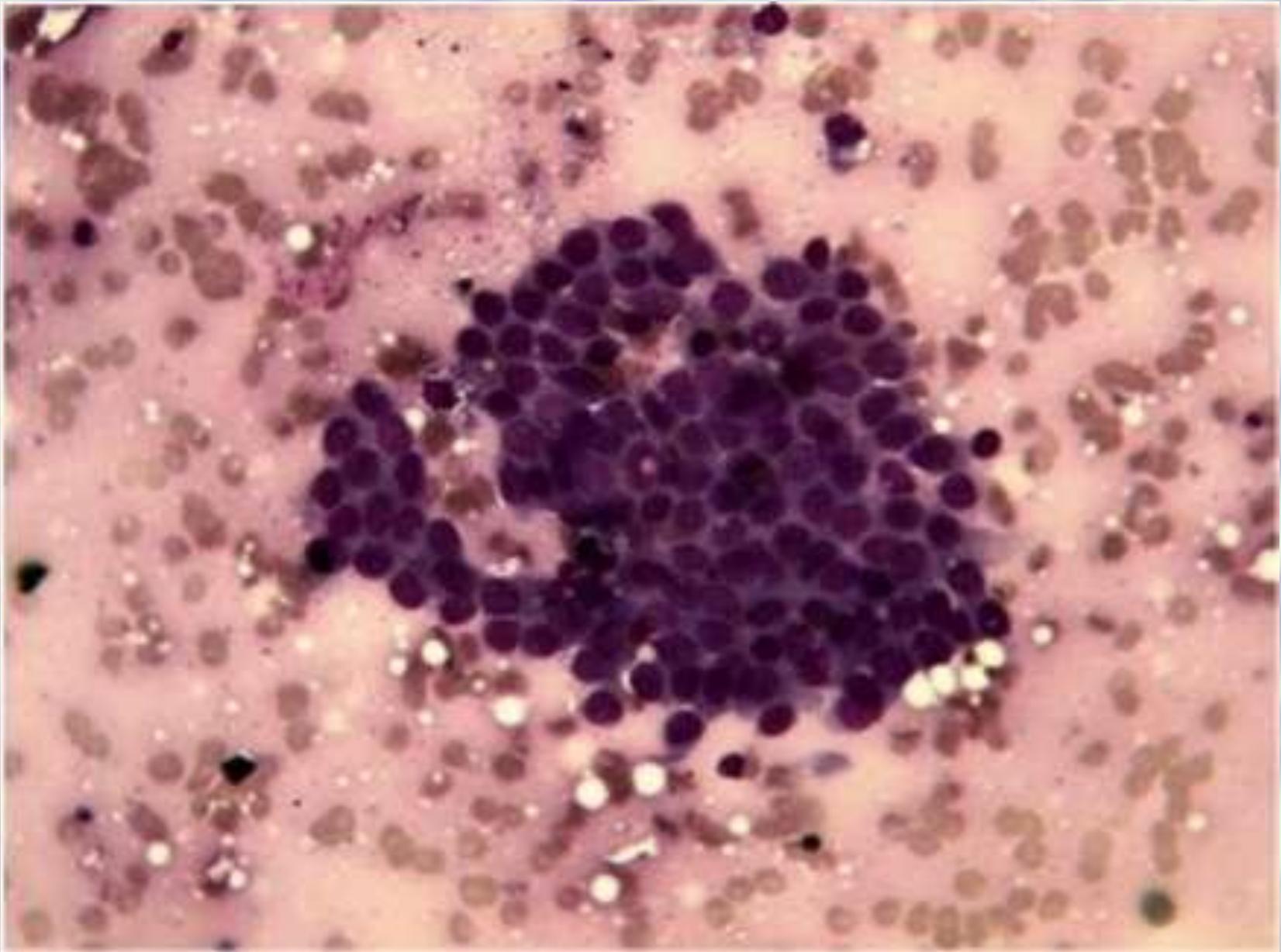
➤ Так, для рака характерно образование самых различных комплексов, наряду с разрозненно расположенными клетками.

➤ В опухолях мезенхимальной природы клеточные элементы располагаются преимущественно разрозненно,

➤ В саркомах клетки располагаются иногда в виде пучков.



@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Пунктат молочной железы. Злокачественная листовидная опухоль (саркома). Клетки веретенообразной формы, расположены в виде «пучков». Окрашивание по Романовскому. Увеличение -400



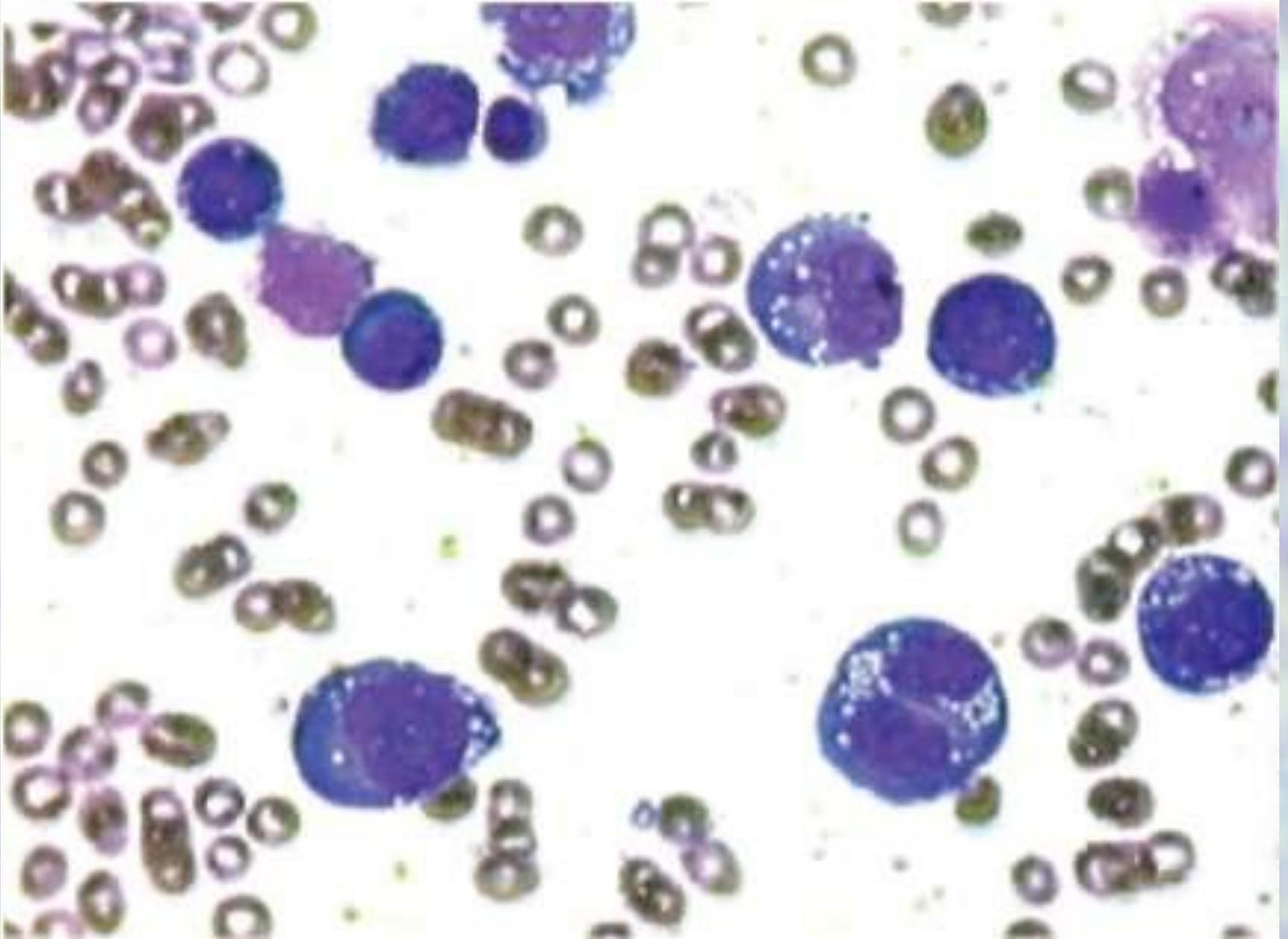
@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Структура сотоподобная. Упорядоченное расположение клеток в виде пчелиных сот - клетки в форме шестигранников. Пунктат молочной железы - фиброно-кистозная болезнь.

Клетки в препаратах могут располагаться:

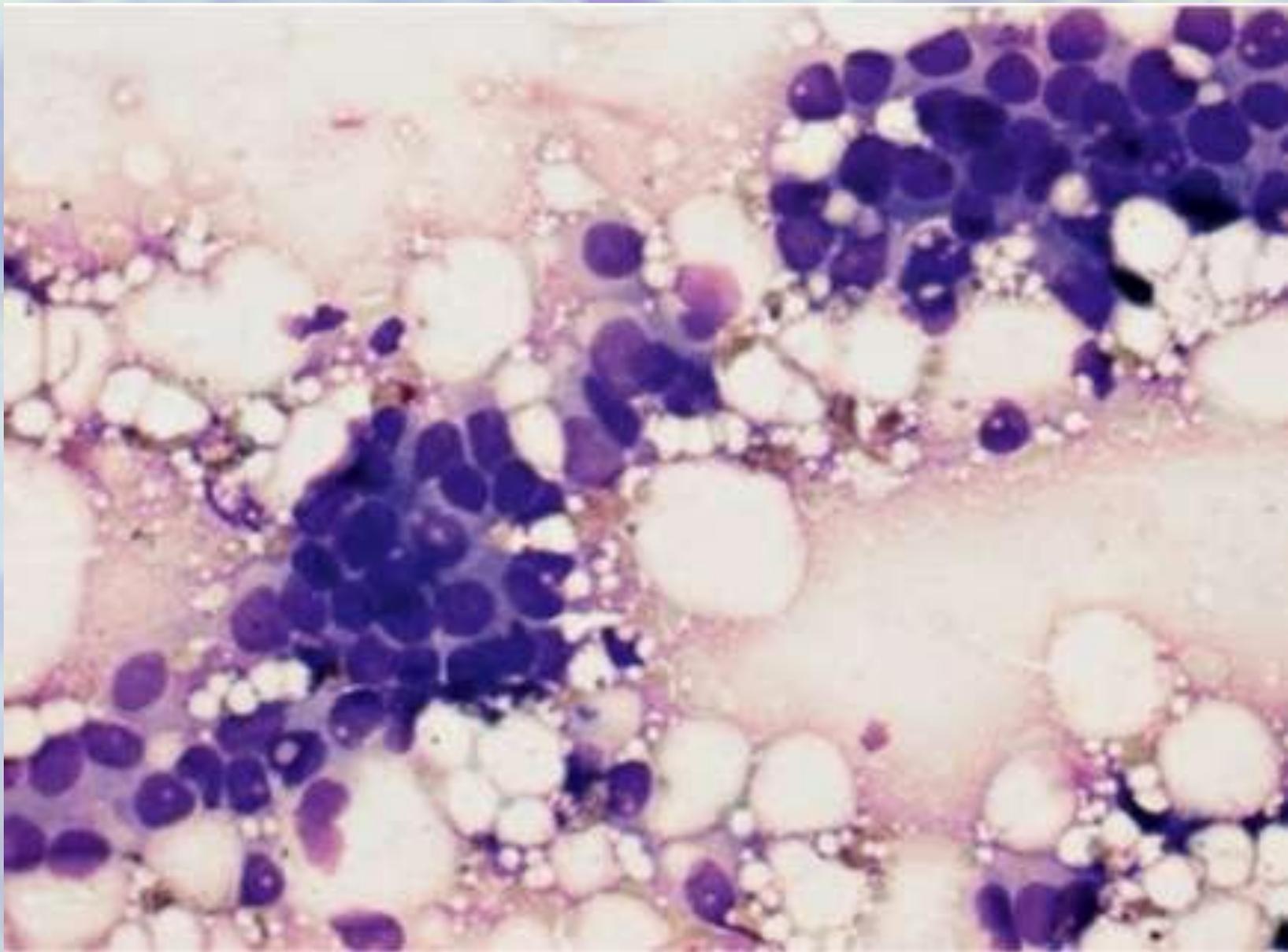
- Разрозненно.
- В скоплениях.
- В структурах.
 - Пласты.
 - Сотоподобные структуры.
 - Палисадообразные структуры
 - Железистоподобные структуры
 - Фолликулярные (фолликулоподобные)

➤ Для **доброкачественных** поражений характерно правильное, упорядоченное расположение клеток, примерно одинаковое расстояние между ними, сходные размеры клеток и ядер, образующих структуру.

➤ Для **злокачественных** новообразований характерны структуры, которые называются комплексами (встречаются при раке, опухоли из эпителиальной ткани) или пучками (встречаются при саркоме, опухоли из неэпителиальной ткани - соединительной, мышечной, нервной).



@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю.. Плевральная жидкость (злокачественная лимфома). Злокачественные лимфоидные клетки расположены разрозненно. Увеличение -1000



@ Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Комплексы в виде пластов неопределенной формы. Клетки располагаются беспорядочно, нагромождаются друг на друга. Пунктат молочной железы - рак. Окрашивание по Романовскому. Увеличение -400

РАЗМЕРЫ КЛЕТОК И ЯДЕР

➤ **Размеры клеток** обычно оценивают в сравнении с размерами нормальных клеток того же типа. Так, размер зрелой клетки плоского эпителия примерно в 10 раз больше клетки эпителия желудка или молочной или щитовидной железы.

➤ **Размеры ядер** обычно сравнивают с размером эритроцита (в норме достаточно стабильным, приблизительно 7 мкм). Если размер ядер меньше эритроцита, они считаются мелкими, если в 1-1,5-2 раза больше эритроцита - средними, 3-6 - крупными, 7 и более - гигантскими.

КРИТЕРИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Наиболее часто в цитологической диагностике имеют дело с клетками эпителия.

При **реактивных и фоновых** поражениях чаще всего увеличивается число клеток (пролиферация), размер ядер, ядра окрашиваются более интенсивно (гиперхромия ядер). Хроматин распределен сравнительно равномерно. В некоторых ядрах, что особенно характерно для железистого эпителия, увеличиваются ядрышки. При некоторых состояниях увеличивается или уменьшается размер клеток, изменяется характер окрашивания цитоплазмы.

При **злокачественных поражениях** отмечаются следующие изменения в клеточном составе мазка.

1. Клеточный и ядерный полиморфизм - различие характеристик разных клеток:

- Увеличение и уменьшение размеров клеток (анизоцитоз).
- Увеличение и уменьшение размеров ядер (анизокариоз).
- Изменение формы ядер.
- Неровные контуры ядерной мембраны.
- Неравномерное распределение хроматина.
- Изменение структуры хроматина (грубые глыбки, гранулы разных размеров, нагромождения хроматина, тяжистый, петлистый хроматин, борозды).
- Отличие характера распределения хроматина от распределения в соответствующих доброкачественных клетках.
- Наличие многоядерных клеток, фигур деления (атипичные митозы).
- «Голые» ядра разрушенных клеток разного размера и формы.
- Изменение характера окрашивания цитоплазмы (неравномерное окрашивание разных участков).

2. Образование комплексов из клеток - структур,
отличных от нормальных:

- Разное расстояние между клетками.
- Нагромождение клеток.
- Потеря полярности - ядра клеток ориентированы в разных направлениях.

3. Изменение фона препарата; для многих злокачественных опухолей характерен так называемый опухолевый диатез - реакция соединительной ткани на инвазию (прорастание опухоли). Эта реакция выражается в появлении зернистых масс, лейкоцитов, эритроцитов, что создает вид «грязного» фона.