

ТЕМА: «Опухоли. Введение в онкопатологию».

Содержание:

Номенклатура опухолей
Классификация доброкачественных и злокачественных опухолей
Эпидемиология
Канцерогенез
Этиология опухолей
Иммунные аспекты опухолевого роста
Клинические аспекты опухолей

НОМЕНКЛАТУРА ОПУХОЛЕЙ

Номенклатура опухолей регламентирована классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ - WHO) и Международного Агентства по Исследованию Рака (IARC). Все опухоли классифицированы в совместных изданиях этих организаций, насчитывающих 12 томов, разделенных по органному и тканевому принципам. В настоящее время существует очень большое количество определений, обобщающих термин «Опухоль». Приведём два из них:

1. Опухоль – это ткань, рост которой превышает и не согласован с ростом нормальных тканей и сохраняется таким же чрезмерным после прекращения стимулов, которые вызвали этот рост.
2. Опухоль – патологический процесс, представленный новообразованной тканью с генетически детерминированными нарушениями пролиферации, дифференцировки и гибели её клеток.

Многие другие определения, часто, направлены на конкретизацию механизмов, реализация которых обеспечивает развитие опухолей (канцерогенез) или автономное существование их в последующем.

В основе развития и существования любой опухоли лежат генетические повреждения (альтерации), которые провоцируют пролиферацию опухолевых клеток и поддерживают их независимость от факторов микро- и макроокружения, способных предотвращать возникновение и развитие опухоли.

Наука, занимающаяся изучением опухолей, называется – онкология (от слов *oncos* – опухоль и *logos* – изучать). Раздел патологической анатомии, посвященный изучению опухолей, называется «онкопатология».

Часто в литературе используется термин «неоплазия», который в большинстве случаев может быть приравнен к термину опухоль.



WHO classification of tumours of soft tissue^{a,b}

ADIPOCYTIC TUMOURS		
Benign		
Lipoma	8850/0	
Lipomatosis		
Lipomatosis of nerve		
Lipoblastoma	8881/0	
Angiolipoma	8861/0	
Myolipoma	8890/0	
Chondroid lipoma	8862/0	
Spindle cell/pleomorphic lipoma	8857/0	
Hibernoma	8880/0	
Intermediate (locally aggressive)		
Atypical lipomatous tumour	8850/1	
Malignant		
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3	
Dedifferentiated liposarcoma	8858/3	
Myxoid liposarcoma	8852/3	
Pleomorphic liposarcoma	8854/3	
FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS		
Benign		
Nodular fasciitis	8828/0*	
Proliferative fasciitis	8828/0*	
Proliferative myositis	8828/0*	
Myositis ossificans		
Fibro-osseous pseudotumour of digits		
Ischaemic fasciitis		
Elastofibroma	8820/0	
Fibrous hamartoma of infancy		
Fibromatosis coli		
Juvenile hyaline fibromatosis		
Inclusion body fibromatosis		
Fibroma of tendon sheath	8813/0	
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0	
Inflammatory myofibroblastic tumour		8825/1
Low-grade myofibroblastic sarcoma		8825/3*
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma/		
Atypical myxoinflammatory fibroblastic tumour		8811/1*
Infantile fibrosarcoma		8814/3
Malignant		
Adult fibrosarcoma		8810/3
Myxofibrosarcoma		8811/3
Low-grade fibromyxoid sarcoma		8840/3*
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma		8840/3*
SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS		
Benign		
Tenosynovial giant cell tumour		9252/0
Localized type		9252/0
Diffuse type		9252/1*
Deep benign fibrous histiocytoma		8831/0
Intermediate (rarely metastasizing)		
Plexiform fibrohistiocytic tumour		8835/1
Giant cell tumour of soft tissues		9251/1
Malignant		
Malignant tenosynovial giant cell tumour		9252/3
SMOOTH MUSCLE TUMOURS		
Benign		
Deep leiomyoma		8890/0
Malignant		
Leiomyosarcoma (excluding skin)		8890/3
PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS		
Glioma tumour (and variants)		8711/0
Gliomatosis		8711/1*
Malignant glioma tumour		8711/3

Все опухоли могут быть поделены на две крупные группы:

1. Доброкачественные опухоли;
2. Злокачественные опухоли.

Обобщая, можно сказать, что доброкачественные опухоли – это опухоли, не обладающие метастатическим потенциалом, растущие на месте. Терминологически эти опухоли чаще имеют в своем названии окончание «...-ома», после корня, определяющего тип ткани. Имеются и исключения, которые можно только запомнить (например, мезотелиома – это злокачественная опухоль из мезотелия, лимфома – злокачественная опухоль лимфоидной ткани и т.п.).

Злокачественные опухоли имеют более сложную номенклатуру, связанную как с гистогенезом, так и с историческим смешением лексики из латинского языка, английского и русского. Ниже изложены основные принципы номенклатуры злокачественных опухолей.

Карцинома (из англ.) = рак (русс.) = злокачественная опухоль из эпителия.

Саркома – термин в равной мере используется и в зарубежной и в отечественной литературе и обозначает группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. Наряду с использованием в качестве отдельного понятия, возможно употребление термина для конкретных нозологических единиц, когда по аналогии слово указывается как окончание «...-саркома». Нужно помнить, что и в этом случае есть исключения. Многие злокачественные опухоли из производных мезенхимы имеют собственные названия, например: «глиобластома» - злокачественная опухоль из глиальных клеток, «злокачественная опухоль из периферических нервов» и др.

Канцер – термин, не используемый в отечественной литературе самостоятельно. Его употребление распространено в составных частях сложных слов, например: канцерогенез, канцерогены, канцерогенный, канцерофобия. В англоязычной литературе – обозначает всю группу злокачественных опухолей вне привязки к гистогенезу и локализации.

Преодолеть такое непостоянство терминообразования в опухолевых процессах позволяют онкологические шифры (ICD-O Code). «ICD-O» – International Code of Disease – Oncology. Это 5-значный шифр, состоящий из 4-х первых знаков (цифр), определяющих нозологию и последнего, ставящегося через «/». Именно последний знак определяет злокачественный потенциал опухоли:

.../0 – доброкачественные опухоли;

.../1 – опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом, пограничные опухоли;

.../2 – карцинома in situ, дисплазия высокой степени;

.../3 – злокачественные опухоли.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Как указывалось ранее, окончание «...-ома» используется чаще для доброкачественных опухолей с приставкой, обозначающей ткань из которой они развились. Например, доброкачественная опухоль из фиброзной ткани – фиброма, из жировой – липома, из гладкомышечной – лейомиома, из сосудов – гемангиома.

Аденома – это более широкое понятие, несмотря на название и объединяет доброкачественные опухоли, формирующие структуры характерные для железистого эпителия или происходящие из железистого эпителия и в таком случае не обязательно формирующие железистые структуры. Например, аденома кишки доброкачественная опухоль из желез кишки. Вместе с этим, папиллярная аденома почки происходит не из железистого эпителия, однако формирует структуры, свойственные железистым опухолям. Аналогии можно найти в надпочечнике (аденомы коры надпочечника), печени и других органах.

Если в составе аденомы определяются кистозные полости часто используется термин «цистаденома».

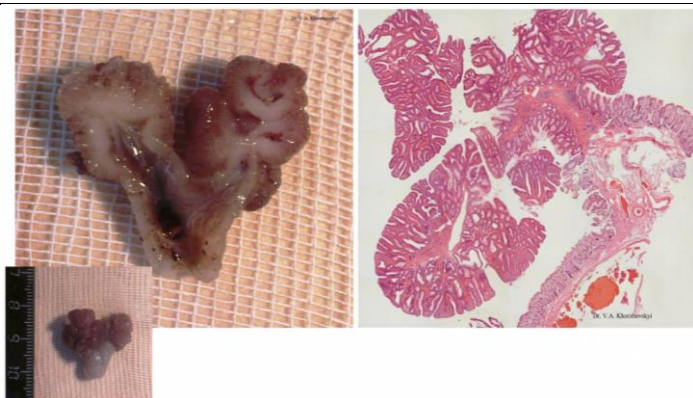
Полип – это макроскопическое понятие, объединяющее все опухоли и опухолеподобные образования, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки или кожи. Т.е. полипом может выглядеть и злокачественная опухоль.

Вместе с этим, классификационно выделяют микроскопическое понятие полипа, которое применяется более узко к доброкачественным и опухолеподобным воспалительным процессам по микроскопическим своим характеристикам, с неперенным соблюдением макроскопического принципа, обозначенного выше.

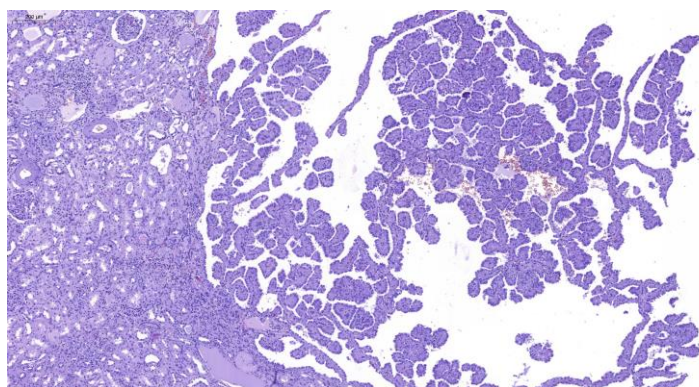
Прогноз доброкачественных опухолей благоприятный. Однако, при крупных размерах опухолей возможно сдавление окружающих структур (сосудов, нервов). Сосудистые опухоли (гемангиомы) часто осложняются кровотечением (при локализации опухоли во внутренних органах – полостные кровотечения могут приводить к тяжелым кровопотерям). Также, при неполном удалении доброкачественной опухоли возможны рецидивы.

Малигнизация = озлокачествление.

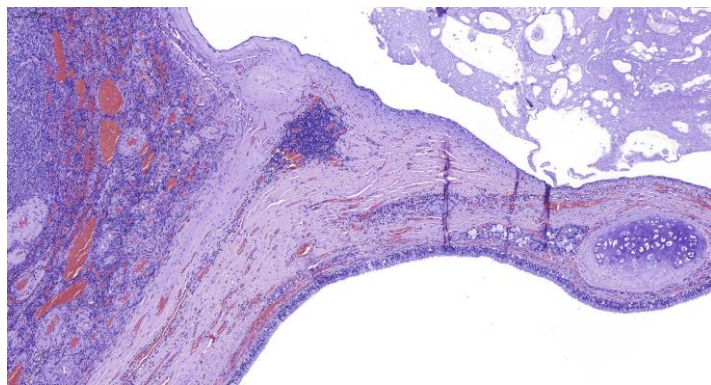
Морфологически малигнизация проявляется появлением в клетках доброкачественной опухоли или опухолеподобного процесса морфологических признаков злокачественной опухоли.



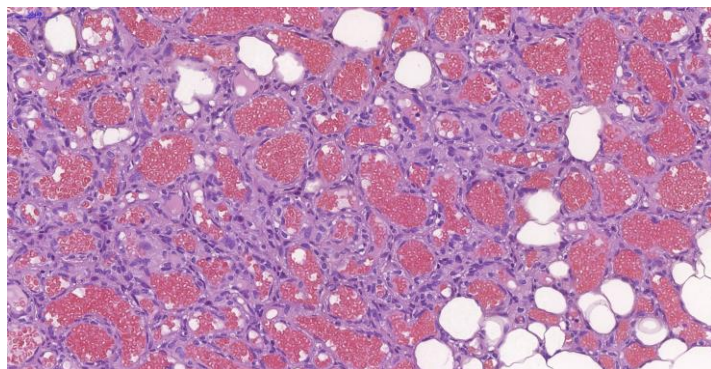
Аденома толстой кишки



Папиллярная аденома почки



Тератома яичника



Гемангиома

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

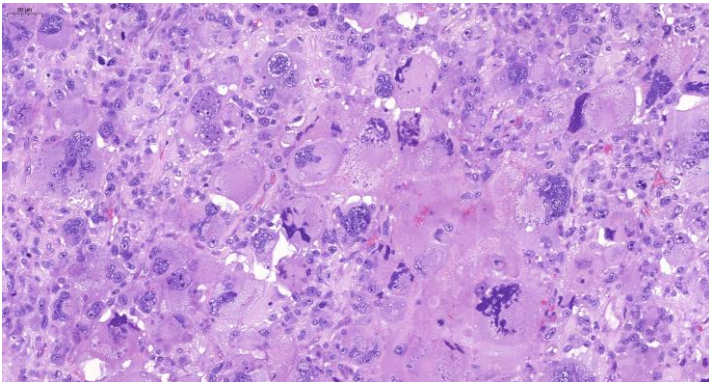
Базовые принципы классификации злокачественных опухолей приведены выше. Следует отметить, что в подавляющем большинстве органов могут возникать как карциномы, так и саркомы. Это обусловлено тем фактом, что большая часть органов имеют в своем составе как производные мезенхимы, так и эндодермы. Например, в кишечнике могут развиваться как аденокарциномы, так и лейомиосаркомы.

Карциномы, имеющие в своем составе железистый эпителий или его производные, обозначаются термином аденокарцинома; происходящие из плоского эпителия обозначаются как плоскоклеточные карциномы. В случаях, когда клеточная дифференцировка эпителиальных клеток в составе опухоли не ясна, часто используется термин – недифференцированная карцинома.

В ряде случаев, для обозначения злокачественных опухолей используются устоявшиеся термины:

Синовиальная саркома (не имеет отношения к синовиальной ткани), альвеолярная саркома, светлоклеточная саркома мягких тканей...

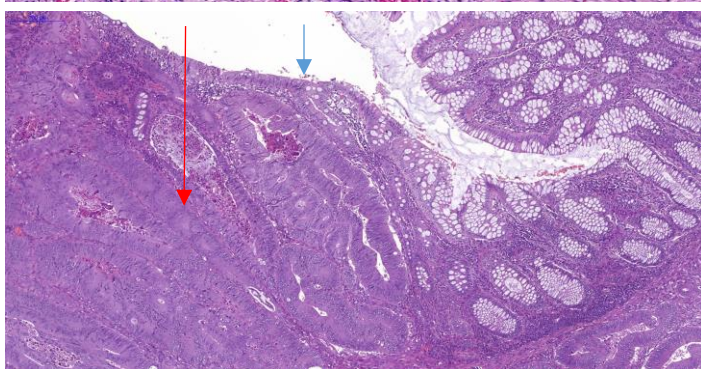
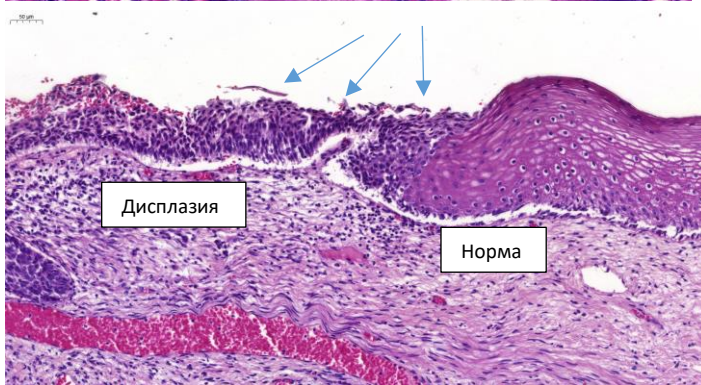
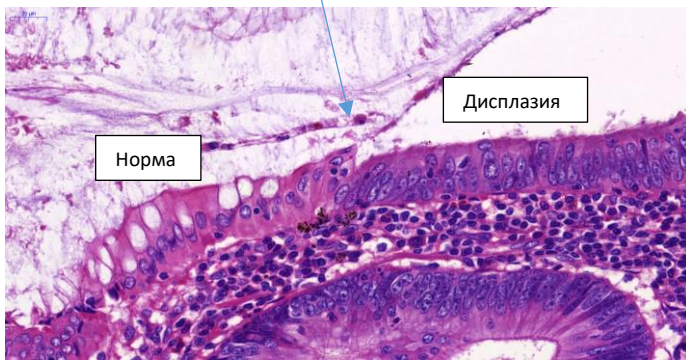
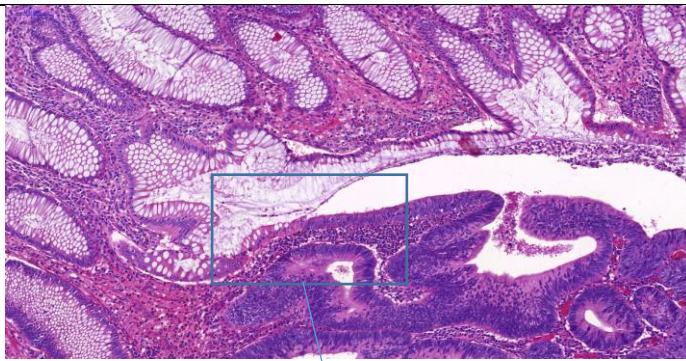
Саркомы с полностью отсутствующими признаками дифференцировки (не определяются ни гистологически, ни иммуногистохимически, ни методами генетики) обозначаются как «недифференцированная саркома».



Анаплазия

Анаплазия – отсутствие дифференцировки. Анаплазия является признаком злокачественного процесса и может быть результатом дедифференцировки ранее более дифференцированной клетки или результатом развития опухоли из некой стволовой клетки, не имевшей признаков дифференцировки изначально. Анаплазированные клетки характеризуются выраженным плеоморфизмом (выраженной вариабельности размеров и формы клеток). Характерно наличие интенсивно гиперхромных (темных при окрашивании гематоксилином) и крупных ядер. Последние могут приобретать уродливые очертания и форму.

Ядерно-цитоплазматическое соотношение в таких клетках достигает 1:1 (в норме 1:4 – 1:6). Гигантские клетки могут содержать многодольчатые ядра. Хроматин ядер обычно грубый, конденсированный. Часто обнаруживаются фигуры митозов, в том числе патологических. Анапластические клетки не формируют сколь-нибудь значимых архитектурных паттернов и не имеют упорядоченности по отношению друг к другу. Анаплазия представляет собой крайнюю форму нарушения клеточной дифференцировки. Наличие анаплазии опухолевых клеток является



основанием проведения иммуногистохимического исследования на предмет выявления гистогенеза опухолевых клеток (экспрессия Desmin-скелетная мускулатура, S100 – жировая ткань, SMA – гладкомышечная ткань...).

Дисплазия

Дисплазия – термин, используемый для отражения нарушения дифференцировки и пролиферации клеток в опухолях и опухолеподобных процессах. Дисплазия встречается только в эпителии (касается морфологии). Дисплазия – это потеря мономорфности отдельных клеток и их архитектурной ориентации. Диспластичные клетки проявляют плеоморфизм и часто имеют гиперхромные увеличенные в размерах ядра. Митозы в таких клетках встречаются чаще чем в норме и в нетипичных местах. При дисплазии нарушается процесс дифференцировки клеток и в случае многослойного плоского эпителия нарушается архитектурное расположение слоев клеток – диспластически изменённые клетки расположены хаотично. При замещении всего эпителиального пласта диспластически изменёнными клетками говорят о интраэпителиальной неоплазии высокой степени (синоним: карцинома in situ).

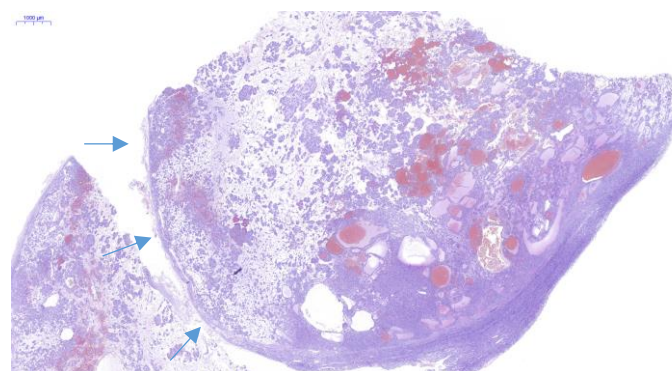
Дисплазия (↑) часто граничит с зонами инвазивной карциномы (↑) и ей предшествует.

Типы роста и скорость роста опухолей

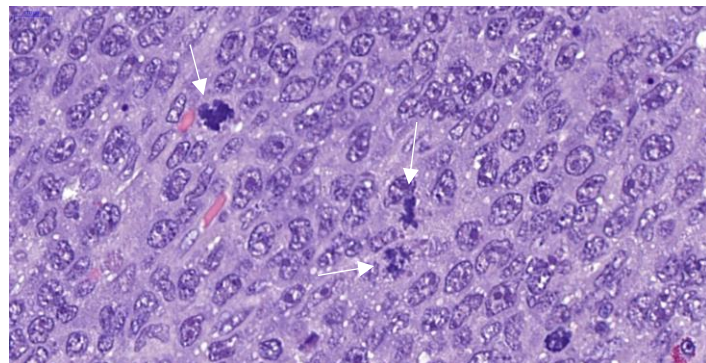
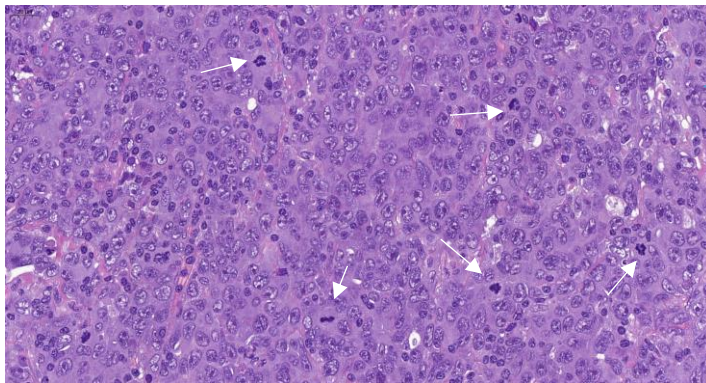
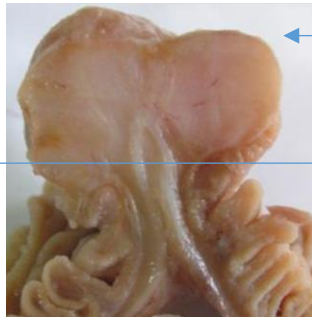
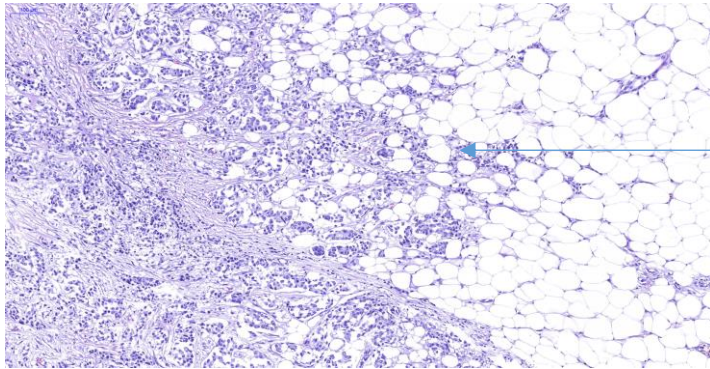
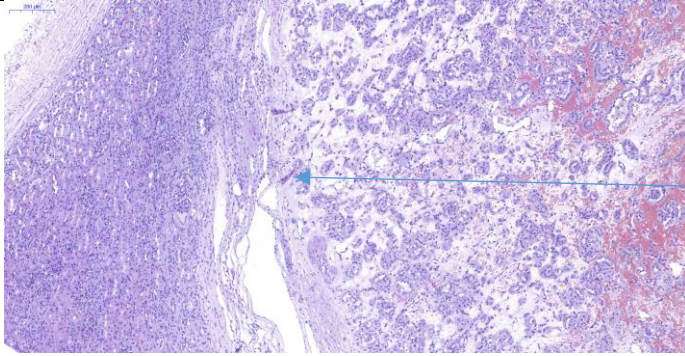
Выделяются следующие варианты роста опухолей.

По отношению к окружающим тканям:

1. Экспансивный;
2. Инфильтрирующий.



Экспансивный рост предполагает пролиферацию опухолевых элементов с формированием опухолевого узла. Т.о. происходит накопление опухолевой массы без распространения опухолевых клеток в окружающие ткани, в которых часто формируется фиброзная псевдокапсула. Обычно это результат ишемии окружающих тканей с развитием фиброза. Хотя в ряде



случаев такая капсула не формируется, как, например, при лейомиоме матки.

Инфильтрирующий рост – рост опухоли при котором пролиферирующие опухолевые клетки распространяются в окружающие ткани, инфильтрируя её. Такой тип роста характерен для злокачественных опухолей. Однако, следует помнить об исключениях из правил. Например, фиброзная гистиоцитома – доброкачественная опухоль кожи, имеет инфильтративный тип распространения, равно как и некоторые виды доброкачественных сосудистых опухолей.

По отношению к просвету полого органа или внешней среде.

1. Экзофитный
2. Эндофитный

Экзофитный рост можно перевести как «рост наружу». При таком типе роста большая часть опухолевой массы выстоит в просвет органа (например, когда речь идет о желудке) или во внешнюю среду (например, когда говорят о новообразованиях кожи).

Эндофитный рост предполагает, что большая часть опухолевой массы распространяется вглубь стенки органа.

Как экзофитным, так и эндофитным типами роста могут обладать и доброкачественные и злокачественные новообразования. Впрочем, эндофитный рост чаще отражает инфильтративный тип распространения опухолевых клеток по отношению к окружающим тканям и встречается преимущественно в злокачественных опухолях.

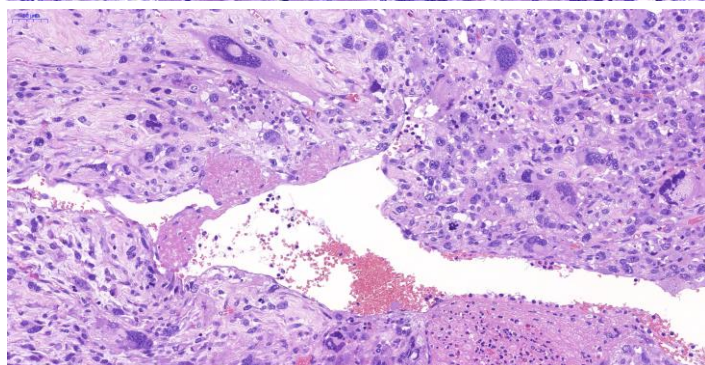
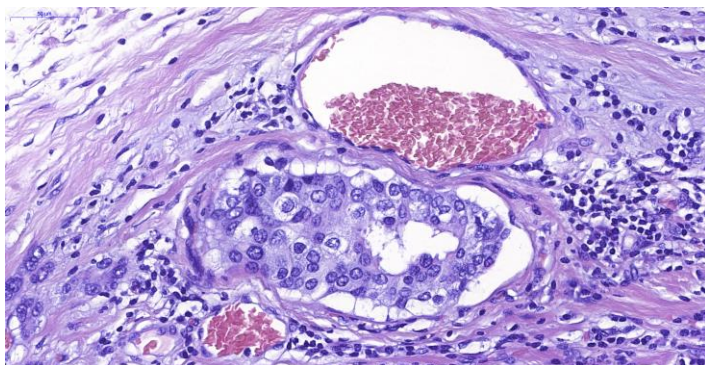
Скорость роста

Скорость роста не является определяющим фактором злокачественного потенциала опухоли. Однако, злокачественные опухоли в большей мере склонны к быстрому росту в сравнении с доброкачественными, что обусловлено типичными генетическими поломками, вовлекающими участки, ответственные за пролиферативную активность. Примером безудержной пролиферации при злокачественных опухолях является лимфома Бёркитта, в которой скорость удвоения опухолевого объема кратно увеличивается в течение одного часа. Морфологическим критерием высокой пролиферативной активности является количество фигур митозов на единицу площади.

Критерии злокачественности и доброкачественности опухоли

- Доброкачественные и злокачественные опухоли могут быть различены на основании степени дифференцировки, скорости роста, способности к локальной инвазии и отдаленному распространению (метастазированию).
- Доброкачественные опухоли напоминают ткань из которой они произошли и высоко-дифференцированы; злокачественные низко-дифференцированы или анаплазированы.
- Доброкачественные опухоли растут медленно, злокачественные – быстро.
- Доброкачественные опухоли имеют четкие границы и имеют капсулу. Злокачественные опухоли – плохо отграничены и прорастают окружающие ткани.
- Доброкачественные опухоли расположены в участке своего возникновения, злокачественные – метастазируют.

* - из всего перечисленного есть исключения.



Метастазирование

Под метастазированием понимают формирование вторичных клеточных имплантов (метастазов) не связанных с первичным опухолевым очагом в тканях и органах. Наряду с инвазивным ростом, метастазирование является критерием злокачественного процесса.

Выделяют следующие пути метастазирования:

1. Имплантационный
2. Гематогенный
3. Лимфогенный

Имплантационный – по своей сути это результат обсеменения полостей тела (брюшной, малого таза, плевральных). Опухолевые клетки, отрываясь от основного высвобождаются в жидкие среды и разносятся по полостям, имплантируясь на поверхности органов и тканей. Яркий пример – это опухоли яичников, при которых метастазы (*опухолевые импланты*) обсеменяют листки брюшины, формируя множество вторичных очагов (метастатических очагов).

Лимфогенный путь – типичный для карцином, однако реализуется чаще как смешанный гематогенный и лимфогенный. При этом варианте метастазирования опухолевые клетки распространяются через лимфатические сосуды, вызывая первичное поражение регионарных лимфатических узлов. Карциномы молочной железы часто метастазируют лимфогенно. При этом увеличение лимфатических узлов, в силу метастатического поражения, часто становится первым клиническим проявлением опухолевого процесса.

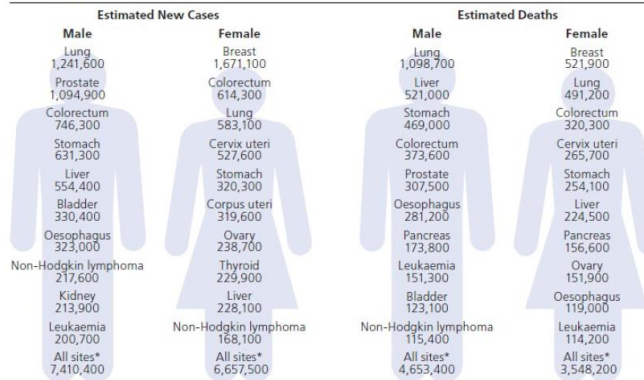
Сторожевой лимфоузел - первый регионарный лимфатический узел на пути лимфооттока от первичной опухоли. Оценка состояния этого узла важна для определения стадии опухоли, от чего зависит лечение.

Гематогенный путь – метастазирование через кровеносные сосуды. Это типичный путь метастазирования сарком. Чаще метастазирование происходит посредством инвазии опухоли в сосуды венозного русла с отрывом опухолевых комплексов (эмболов), которые с током крови разносятся по организму. Очагами имплантации чаще других органов становятся легкие и печень.

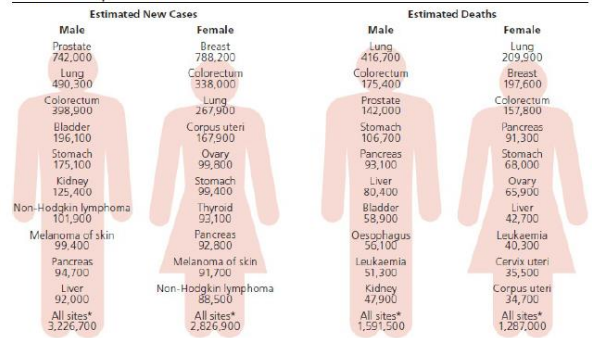
Следует отметить, что анатомическая теория распространения опухолевых клеток с током лимфы и крови не объясняет в полной мере локализацию возникающих метастазов. Например, карциномы простаты чаще метастазируют в позвонки, легких – в головной мозг и надпочечники, нейробластомы – в головной мозг, печень и кости.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

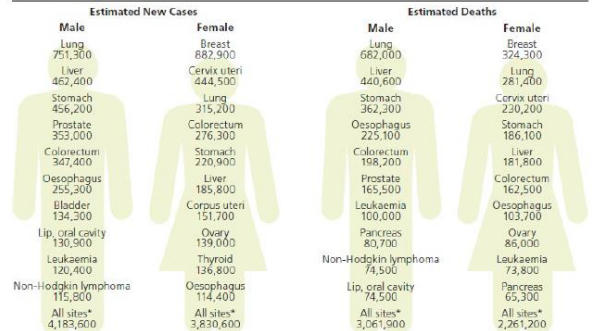
Worldwide



More developed countries

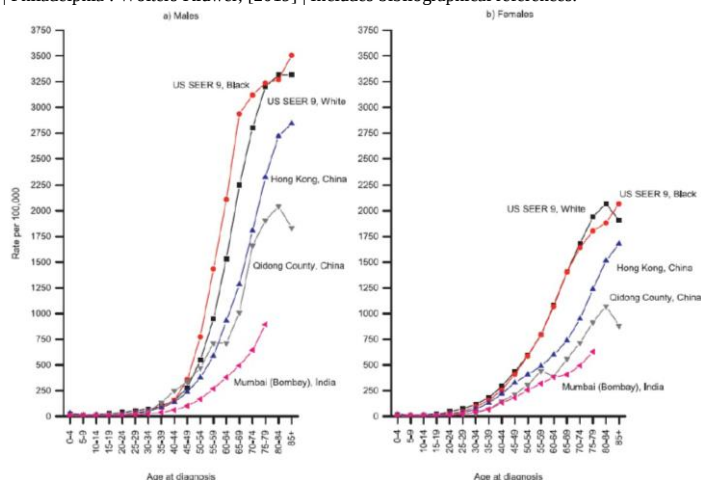


Less developed countries



*Excluding non-melanoma skin cancers. Estimates may not sum to worldwide total due to rounding.

Из: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology / [edited by] Vincent T. DeVita, Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. Description: 11th edition. | Philadelphia : Wolters Kluwer, [2019] | Includes bibliographical references.



Из: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology / [edited by] Vincent T. DeVita, Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. Description: 11th edition. | Philadelphia : Wolters Kluwer, [2019] | Includes bibliographical references.

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) среди населения различных стран, этнических групп различна. Также различная частота встречаемости различных ЗНО характерна для мужского и женского населения. Информация о частоте развития и смертности от ЗНО поступают из регистров различных стран. В России – это «Канцер-регистр».

В 2012 году в мире было диагностировано 14,1 миллион случаев заболевания ЗНО из которых – 48% в странах Азии, 24%- в Европе, 13% в Северной Америке. Ежегодно в мире от различных форм ЗНО умирает 8,2 миллиона человек. Менее экономически развитые страны составляют 57% от всех случаев смерти.

Расчётное количество случаев развития ЗНО в 2035 году составит 24.0 миллиона с уровнем смертности 14,6 миллиона человек (более 60% будут зарегистрированы в странах с низким уровнем экономики).

Фактор географии проживания и окружения.

Неоспоримым условием развития опухоли является генетическая поломка. И среди факторов, вызывающих соматические мутации – фактор окружения является одним из самых значимых. Фактор окружения – это комплексное понятие, включающее целый ряд элементов:

Табакокурение.

В настоящее время в сигаретном дыме выделено 72 вещества с доказанным канцерогенным свойством. Доказана прямая зависимость между табакокурением и развитием злокачественных новообразований: легких, мочевого пузыря, гортани, почек, пищевода, крови и ряда других органов и тканей. Механизм реализации канцерогенного потенциала основан на прямом повреждающем действии на ДНК клетки или опосредованно через метаболиты. Следует отметить, что появление на рынке т.н. легких сигарет сопровождается снижением числа плоскоклеточных карцином легких центральной локализации и увеличением числа возникновения аденокарцином периферической локализации.

Экологическая составляющая и условия труда.

Загрязнение вдыхаемого воздуха приводит к развитию опухолей легких посредством активации воспалительного каскада или посредством прямого воздействия химических канцерогенов на эпителий бронхов).

Питание (особенности питания, обусловленные регионом, этносом, экономической составляющей контингента).

Употребление продуктов т.н. «западного типа питания» доказано ведет к увеличению вероятности развития злокачественных новообразований пищеварительного тракта, мочевого пузыря, почек, молочной железы... Особую роль при этом играет избыток жиров животного происхождения, употребление большого количества красного мяса, повышенная калорийность продуктов, малое количество растительных волокон, фруктов.

Природные условия региона проживания (длительная инсоляция становится причиной развития меланомы, дефицит солнечного света влияет на метаболизм витамина D и как следствие может приводить к развитию новообразований желудка, толстой кишки, поджелудочной железы...).

Возраст.

Частота возникновения ЗНО с возрастом увеличивается. Наибольшая частота смертности наблюдается в возрастной группе 55-75 лет. Среди мужчин кривая частоты диагностики ЗНО нарастает значительно быстрее в сравнении с таковой в женской популяции и достигает значительно больших значений на 100 000 населения. Считается, что это возраст накопления соматических мутаций, достаточных для развития ЗНО. При этом следует помнить о некоторых формах ЗНО, которые практически не встречаются у детей (аденокарцинома кишечника) или наоборот – у взрослых (нефробластома).

Наследственность

Выделяют 3 формы наследственных ЗНО:

1. Наследуемые синдромы злокачественных новообразований. Наследование происходит аутосомно доминантно. Т.е. наличие гена приведет к развитию карциномы. Например, 40% ретинобластом возникают у детей с наследуемой мутацией гена RB. Владельцы этого гена имеют риск развития ретинобластомы в 100 000 раз превышающий общую популяцию. Наследуемая мутация гена APC приводит к развитию наследственного полипоза кишечника, который в 100% случаев приводит к развитию аденокарциномы кишечника в возрасте до 50 лет. Мутации в гене BRCA1 вызывает наследственные карциномы молочной железы, в гене BRCA2 – карциномы яичников.
2. Семейные ЗНО. Практически любое ЗНО может носить семейный характер, даже если оно не связано с наследуемым синдромом. Однако частота таких ЗНО лишь в 2-3 раза выше популяционной.
3. Аутосомно рецессивные синдромы повреждения ДНК. Эти ЗНО возникают как результат нарушения механизмов репарации ДНК.

Приобретённые предопухолевые заболевания

Это заболевания, существование которых предрасполагает к развитию ЗНО. Примерами могут служить:

Хронический атрофический гастрит

Гиперплазия эндометрия с атипией

Хронические язвенные повреждения кожных покровов

Хронический язвенный колит

Виллезные аденомы кишечника.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Развитие опухолей это генетически обусловленный процесс, связанный с повреждением генетического материала, не приводящий к появлению летальных мутаций. Мишенями повреждающего действия становятся 4 основных группы генов:

1. Прото-онкогены промоутеры роста (их активация индуцирует опухолевый рост);
2. Гены-супрессоры опухолевого роста (их инактивация ведет к опухолевому росту);
3. Гены регулирующие апоптоз (их инактивация ведет к опухолевому росту);
4. Гены репарации ДНК (их инактивация ведет к опухолевому росту).

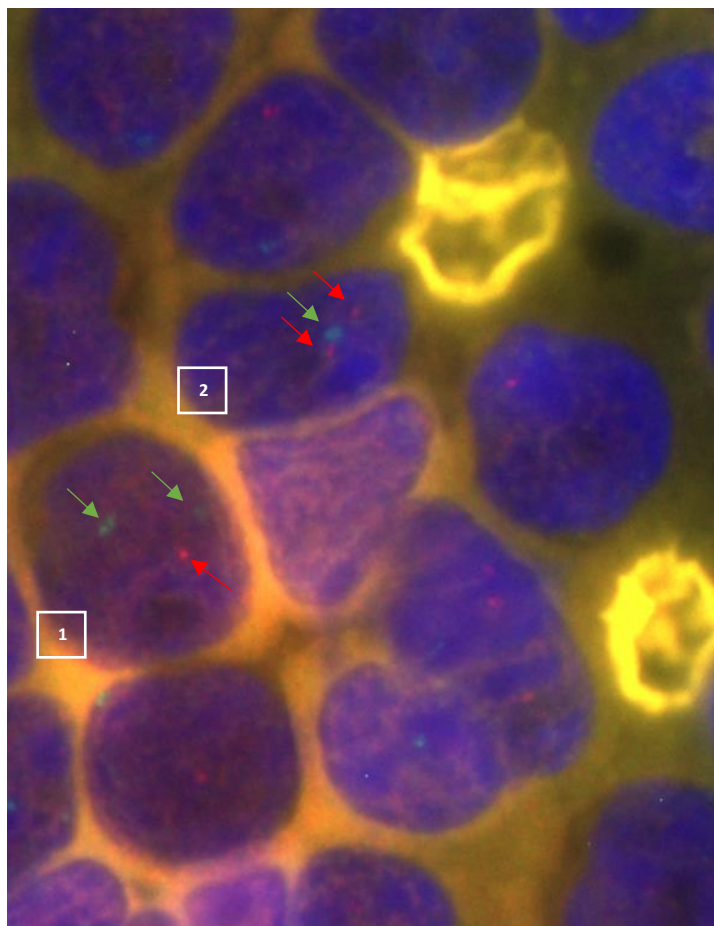
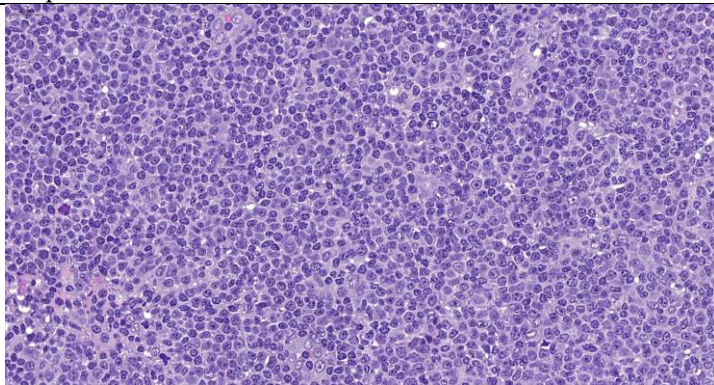
Мутантные аллели прото-онкогенов называются онкогенами. Наличие мутации даже в одной аллели гена приводит к появлению мутантного клеточного клона.

Гены, регулирующие апоптоз могут быть доминантными, как прото-онкогены, или могут выступать как гены-супрессоры опухолевого роста.

Гены-супрессоры опухолевого роста делятся на две большие группы: промоутеры и сторожевые гены. Яркие представители генов промоуторов опухолевого роста является p53 и ген ретинобластомы – RB. Генетические альтерации в этих генах приводит к развитию опухоли. Сторожевые гены отвечают за интеграцию ДНК в геном и процессы репарации ДНК. Сама мутация в этих генах не ведет к опухолевым событиям, однако возникающие мутационные события в последовательности ДНК генов не исправляются, что становится субстратом канцерогенеза.

Важно понимать, что наличие триггерной мутации в клетке-предшественнице опухолевого клона при опухолевой прогрессии может поддерживаться появлением дополнительных мутаций в связи с генным несовершенством опухолевых клеток в пролиферирующем клоне. В этой связи, со временем может появляться гетерогенная по мутационному статусу популяция клеток опухоли. Некоторые опухоли остаются довольно однородными по мутационному статусу.

Ниже будут рассмотрены 2 примера генетических аномалий, приводящих к опухолевому росту – повреждения гена P53 и MSI.



P53

P53 – ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на коротком плече 17-й хромосомы. Повреждения этого гена очень часто обнаруживается в ЗНО самого разного гистогенеза и локализации. Активация гена P53 происходит под влиянием целого ряда повреждающих факторов, включающих гипоксию, активацию генов промоторов онкогенеза, повреждениями ДНК. Цель активации гена P53 состоит в активации генов, ответственных за арест клеточного цикла, репарацию ДНК, старение клетки и апоптоз. Повреждение ДНК ведет к активации гена P53 посредством фосфорилирования. Активированный P53 запускает транскрипцию CDKN1A (p21) гена который блокирует фосфорилирование гена ретинобластомы RB, что приводит к блокированию клеточного цикла. Эта пауза клеточного цикла дает время для репарации поврежденного участка ДНК. Если ДНК восстановить не удастся, ген P53 индуцирует старение клетки или активацию апоптоза.

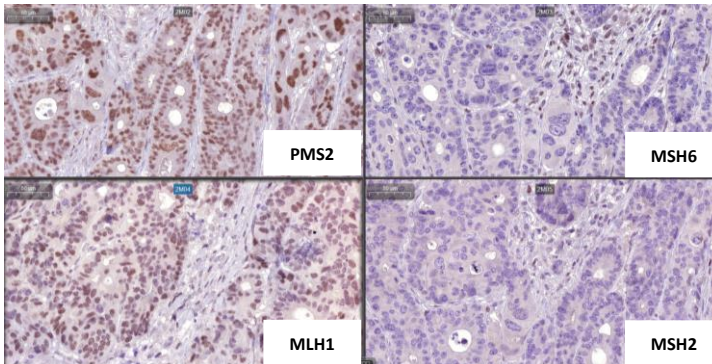
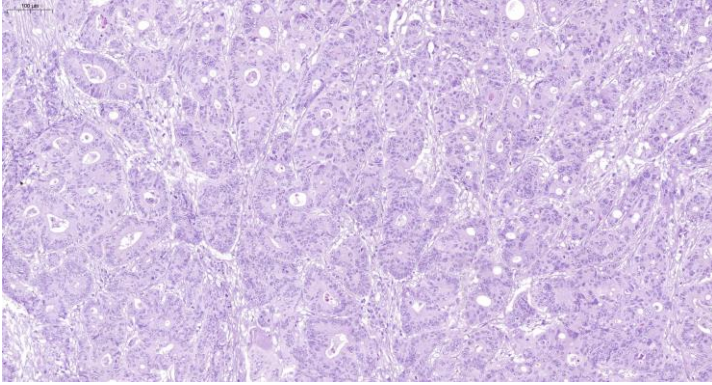
В 70% опухолей человека удается обнаружить гомозиготную потерю p53. Как и ген ретинобластомы, p53 может инактивироваться при связи с вирусной ДНК (EBV, HPV, HBV).

На снимке представлен случай хронического лимфоцитарного лейкоза. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки, имеющие морфологические черты малого лимфоцита и пролимфоцита формируют диффузный опухолевый пролиферат. При FISH исследовании мазка костного мозга грудины определяются опухолевые клетки. Их ядра окрашены в синий цвет. На фоне ядер видны цветные метки – результат связывания зонда с центромерой хромосом (**зеленая метка**) и геном P53 (**красная метка**). В норме в клетке должны обнаруживаться 2 зеленые метки (две центромеры – по одной на хромосому) и 2 сигнала от генов P53 (на метафазном препарате 4 гена воспринимаются как 2). В представленном материале:

В клетке №1: центромеры **зеленый** – 2 сигнала (2 хромосомы), ген **красный** – 1 – определяется делеция гена P53.

В клетке №2: центромеры **зеленый** – 1 сигнал (отсутствует одна хромосома), ген **красный** – 2 сигнала – определяется делеция хромосомы.

Мутации в «сторожевых» генах системы проверки несоответствия



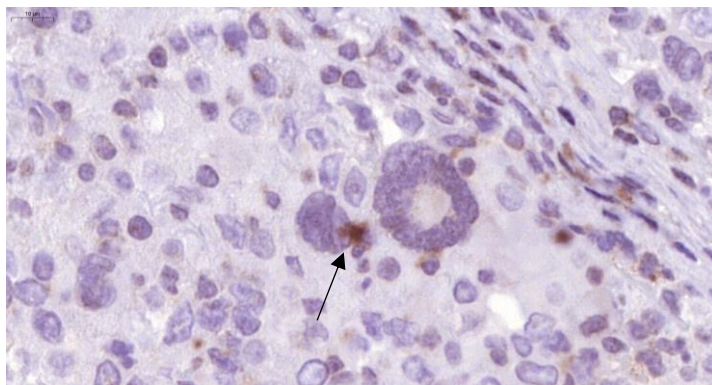
При повреждении генов проверки соответствия не происходит исправление повреждений ДНК, неизбежно возникающих со временем, и, как следствие, развитие гипермутационного состояния клетки. При таком состоянии происходит повреждение простых повторяющихся последовательностей ДНК (микросателлитов) – явление называется микросателлитная нестабильность (MSI). Обнаружение таких дефектных микросателлитов является прямым указанием на повреждение генов, ответственных за исправление ошибок сборки ДНК. К таким генам относят: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2. Большая часть микросателлитных последовательностей ДНК расположены в некодирующей части ДНК, однако часть находятся в зонах, кодирующих факторы роста. Повреждение последних ведет к нарушению клеточного цикла с постоянной пролиферацией клеток и блокированию апоптоза. Классическим примером реализации описанного пути является MSI при наследственной неполипозной аденокарциноме толстой кишки. Обычно она возникает в правых отделах толстого кишечника у молодых взрослых.

В настоящее время MSI оценивают методом ИГХ (отсутствие белков, кодируемых MSI) или методом ПЦР. На снимках представлен пример такой аденокарциномы. При

иммуногистохимическом исследовании отмечается выпадение экспрессии MSH2 и MSH6. Это последовательная цепь событий в которой повреждение гена MSH2 ведет к повреждению гена MSH6, а повреждение MLH1 – PMS2.

Это явление имеет особое значение для пациента, т.к. не только определяет прогноз заболевания (благоприятный), но и определяет терапию (опухоли не чувствительны к препаратам 5-фторурацила).

Этиология злокачественных опухолей: факторы канцерогенеза.



EBV (LMP1) в опухолевых клетках при лимфоме Ходжкина (ИГХ реакция – коричневое позитивное окрашивание).

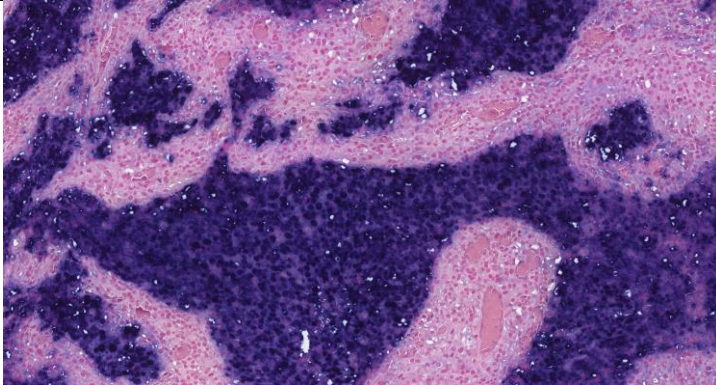
Все канцерогенные факторы можно разделить на группы:

1. Химические
2. Радиационные
3. Микробные агенты

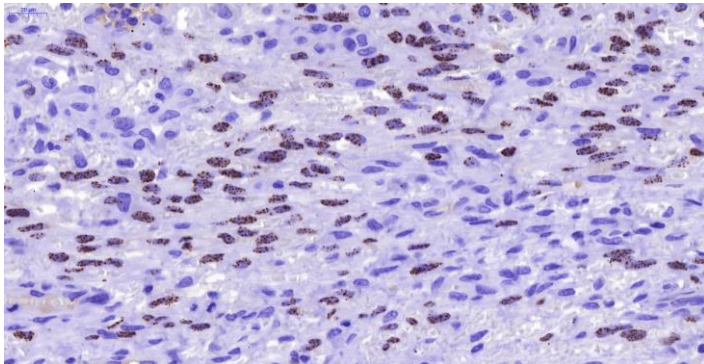
Химические факторы.

Выделяют факторы прямого и непрямого влияния.

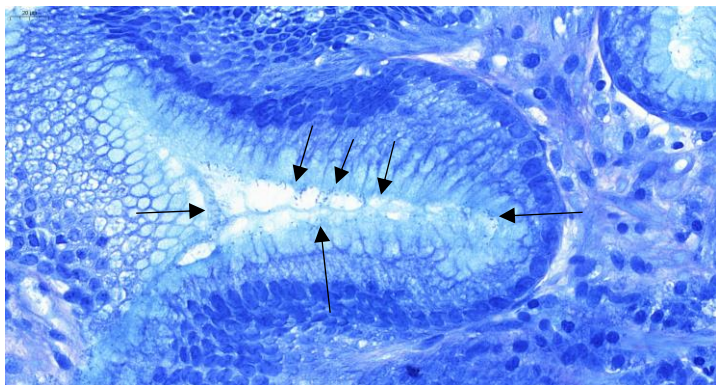
Факторы прямого воздействия не требуют метаболических промежуточных звеньев и напрямую влияют на ДНК (к ним относят алкилирующие препараты, используемые в том числе для лечения неопухолевых заболеваний). Факторы непрямого воздействия реализуют свой канцерогенный потенциал через свои метаболиты (например, бензопирен сигаретного дыма).



EBV (EBER) в опухолевых клетках назофарингеальной карциномы (in situ Гибридизация – позитивное интенсивно-синее окрашивание).



Вirus Герпеса 8-го типа (HHV8) при саркоме Капоши у ВИЧ-инфицированного больного (позитивное коричнево-красное окрашивание – ИГХ реакция)



Helicobacter pylori на апикальной поверхности эпителия желез желудка при гастрите (Окраска по Романовскому-Гимзе).

Радиация

Ионизирующее излучение приводит к прямому повреждению хромосом, транслокациям, реже – точечным генным мутациям, ведущим к запуску генетических механизмов канцерогенеза.

Ультрафиолет вызывает образование пиримидиновых димеров в ДНК, вызывающих мутации. Типично развитие меланомы и плоскоклеточных карцином под влиянием ультрафиолета.

Вирусные агенты

Канцерогенными свойствами могут обладать и РНК-вирусы и ДНК-вирусы.

Пример РНК вируса – человеческий вирус Т-клеточного лейкоза 1 (HTLV1). Он является эндемичным для Японии и стран Карибского бассейна. Этот вирус продуцирует вирусный ТАХ-протеин, который активирует гены цитокинов и их рецепторов в инфицированных Т-клетках. Это аутокринно и паракринно стимулирует пролиферацию Т-клеток, которые на ранних стадиях остаются поликлональными, но с со временем постоянная пролиферация вызывает появление опухолевого клона с мутациями ДНК. В результате развивается Т-клеточный лейкоз (агрессивная опухоль из Т-клеток).

Из ДНК вирусов наибольшее число исследований относятся к Эпштейн-Барр вирусу (EBV), Вирусу герпеса 8-го типа (HHV8) – вызывает развитие саркомы Капоши (обычно у пациентов с иммуносупрессией), папилломавирусу человека (HPV).

Реализация опухолевого потенциала HPV происходит за счет выработки вирусом онкопротеинов – E6 и E7, которые инактивируют гены P53 и RB.

EBV посредством образуемых онкопротеинов и интерлейкинов внедряется в клеточный цикл активируя процессы пролиферации и дифференцировки.

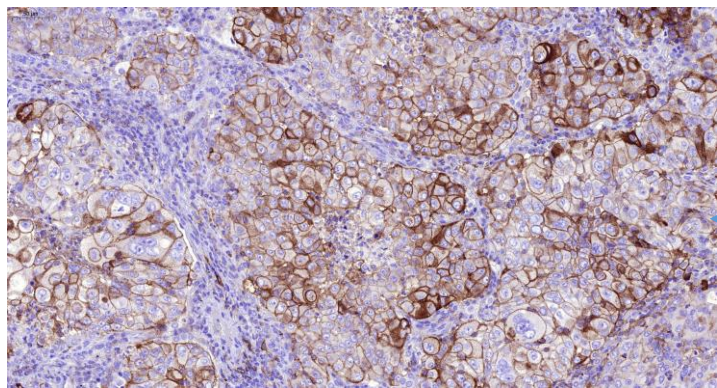
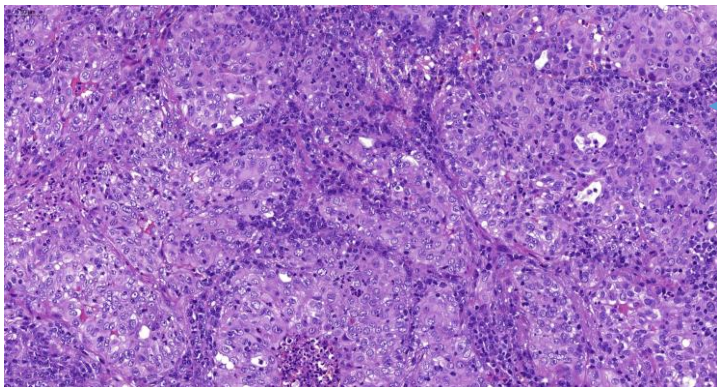
Бактериальные агенты

Наиболее изученной бактерией является *Helicobacter pylori* (HP). На снимке представлен биоптат слизистой оболочки желудка при HP-индуцированном гастрите. Использована селективная гистохимическая окраска по Романовскому-Гимзе. Бактерии определяются в виде палочек, расположенных на апикальной поверхности эпителиоцитов среди слизи.

Доказана роль HP в развитии аденокарциномы желудка и лимфомы из лимфоидных клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома). Механизм реализации канцерогенного потенциала HP сложен. Он включает активацию воспалительного каскада, стимулирование пролиферации эпителия, продукцию свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК клеток.

ОПУХОЛЬ И ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Опухолевые клетки по своим антигенным характеристикам могут распознаваться клетками иммунной системы как чужеродные. Противоопухолевая активность иммунной системы чаще реализуется через Т-клеточное звено иммунитета. Опухолевые антигены представлены молекулой МНС-I (комплекс гистосовместимости 1 класса) и распознаются CD8⁺ цитотоксическими Т-клетками. В этой связи риск развития и прогрессии опухолей выше у больных с иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция). У пациентов с неизменным иммунным статусом опухоль может избежать иммунной селекции посредством активной защиты: выработка клонов клеток без антигенной активности, снижения или блокировки образования молекулы МНС-I.



Понимание механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунных клеток приобрело особое значение в связи с открытием молекулы PD-L1. Было установлено, что значительная часть опухолей самых разных локализаций, несмотря на выраженную инфильтрацию цитотоксическими Т-клетками не разрушаются. Объяснение было найдено в способности опухолевых клеток образовывать на поверхности своей мембраны особого лиганда – PD-L1. Его связывание с антигеном PD1 на поверхности Т-клеток приводит к блокированию их активности. В результате опухоль остается незаметной для иммунных механизмов. Такое открытие сделало возможным развитие нового направления в лечении злокачественных опухолей – иммунотерапии. Создано несколько препаратов, направленных на блокирование лиганда PD-L1 на опухолевых клетках, что позволяет Т-клеткам реализовать иммунный ответ на опухоль, разрушая последнюю. В клинике эти препараты позволили добиться значимых результатов у ранее некурабельных пациентов. В настоящее время используется иммуногистохимический метод выявления таких опухолей. На снимке представлена опухоль легкого – аденокарцинома. При окраске гематоксилином-эозином отчетливо определяются комплексы опухолевых клеток, окружённые инфильтратом из иммунных клеток, не распространяющихся в опухоль. При ИГХ исследовании с антителом в отношении PD-L1 – все опухолевые клетки на своей поверхности экспрессируют PD-L1 (все мембраны окрашены в продукт ИГХ реакции коричневого цвета). Это, своего рода, «маскировка» опухолевых клеток от иммуноцитов.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Несмотря на деление опухолей на доброкачественные и злокачественные любая из них может стать не только причиной серьезного страдания пациента, но и привести к смерти. Доброкачественная опухоль может сдавливать жизненно важные сосуды (забрюшинные липомы могут сдавить крупные сосуды), вызывать летальные кровотечения при травмировании (например, гемангиома печени может стать причиной массивного внутрибрюшного кровотечения), эндокринные опухоли могут секретировать гормоны грубо нарушая гомеостаз (инсулинома – может вызывать тяжелые гипогликемические состояния, феохромоцитома вызывать кризовый подъем артериального давления...).

Оценка злокачественного потенциала опухоли основывается на базовом компоненте – TNM-классификации (или эквиваленты) и дополнительных морфологических, генетических, клинических, биохимических показателях.

Система TNM

Это универсальная система, позволяющая оценить практически любую опухоль (за исключением опухолей крови) по трем признакам:

T – Tumor = отражает размеры и распространенность первичного опухолевого очага.

N – Node = вовлечение регионарных лимфатических узлов в метастатический процесс.

M – Metastasis = наличие отдаленных метастазов.

В этой системе T1, T2, T3, T4 – последовательно отражает увеличение размеров и распространенность опухоли; N0-N3 – отражает прогрессивное поражение регионарных лимфоузлов метастазами; M0, M1 – отсутствие или наличие отдаленных метастазов соответственно. В зависимости от типа и локализации опухоли каждый показатель может иметь дополнительные буквенные или цифровые приставки, позволяющий более точно указать характеристики опухолевого процесса.

Также существует система стадий злокачественных новообразований по AJC (American Joint Committee) согласно которой опухоли по распространенности делятся на 4 стадии (0, I, II, III, IV). Как и в TNM системе, после римской цифры могут присутствовать дополнительные обозначения, вносящие пояснения к стадии.

Существуют специальные таблицы перевода одной системы в другую.

Представленные системы стадирования очень удобны для быстрой оценки состояния пациента, подбора эффективной терапии, проведения рандомизированных исследований.

Специальные системы градаций и дополнительных показателей обсуждаются в соответствующих темах частной патологической анатомии.

Дополнительным критерием системы TNM является показатель R. Этот показатель отражает состояние краев резекции опухоли и может быть:

R0 – опухоль удалена по здоровым тканям (т.е. в краях резекции и ближайшем окружении опухолевого роста нет). Это наиболее благоприятный тип резекции как для доброкачественной, так и злокачественной опухоли.

R1 – резекция проведена по опухолевой ткани (т.е. край резекции содержит опухоль). В таких случаях при доброкачественных опухолях можно ожидать рецидив или малингизацию. В случае злокачественной опухоли наряду с вероятным продолженным ростом повышается вероятность метастазирования.

RX – края резекции оценить невозможно. Обычно это касается фрагментированного материала, анатомию которого восстановить невозможно.

Приставка «р» от «*pathology*» перед TNM обозначает, что показатели определены на основании морфологического исследования. Стадирование на основании морфологических исследований (pTNM) обладает наибольшей доказательной силой.

ВОПРОСЫ

Ткань, рост которой превышает и не согласован с ростом нормальных тканей и сохраняется таким же чрезмерным после прекращения стимулов, которые вызвали этот рост. Это определение соответствует:

1. Опухоль
2. Дисплазия
3. Метоплазия
4. Анаплазия
5. Карцинома in situ

Правильный ответ: 1

Опухоли, не обладающие метастатическим потенциалом, растущие на месте это:

1. Саркомы
2. Доброкачественные опухоли
3. Карциномы
4. Эпителиальные опухоли
5. Злокачественные опухоли

Правильный ответ: 2

Мезотелиома:

1. Доброкачественная опухоль
2. Злокачественная опухоль
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Местноинвазивная опухоль
5. Опухоль из мезенхимальной ткани

Правильный ответ: 2

Лимфома:

1. Доброкачественная опухоль лимфоидной ткани
2. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом лимфоидной ткани
3. Злокачественная опухоль лимфоидной ткани
4. Местноинвазивная опухоль
5. Опухоль из эпителия

Правильный ответ: 3

Карцинома:

1. Злокачественная эпителиальная опухоль
2. Доброкачественная эпителиальная опухоль
3. Карциноидная опухоль
4. Опухоль с нейроэндокринной дифференцировкой
5. Злокачественная мезенхимальная опухоль

Правильный ответ: 1

Саркома:

1. Злокачественная эпителиальная опухоль
2. Доброкачественная эпителиальная опухоль
3. Карциноидная опухоль
4. Опухоль с нейроэндокринной дифференцировкой
5. Злокачественная мезенхимальная опухоль

Правильный ответ: 5

Глиобластома это:

1. Злокачественная опухоль из глиальных клеток
2. Доброкачественная опухоль из глиальных клеток
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Опухолевая пролиферация меланоцитов
5. Меланоцитарная опухоль с низким злокачественным потенциалом

Правильный ответ: 1

ICD-O код опухоли это:

1. Морфологический код, определяющий нозологию и злокачественный потенциал
2. Код, определяющий локализацию опухоли и злокачественный потенциал
3. Код, идентичный шифру по МКБ-10
4. Код, используемый для шифрования опухолеподобных процессов
5. Клинический код, определяющий стадию опухолевого процесса

Правильный ответ: 1

ICD-O код 8140/3 соответствует:

1. Злокачественная опухоль
2. Доброкачественная опухоль
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Дисплазия
5. Карцинома in situ

Правильный ответ: 1

ICD-O код 8140/1 соответствует:

1. Злокачественная опухоль
2. Доброкачественная опухоль
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Дисплазия
5. Карцинома in situ

Правильный ответ: 3

ICD-O код 8140/0 соответствует:

1. Злокачественная опухоль
2. Доброкачественная опухоль
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Дисплазия
5. Карцинома in situ

Правильный ответ: 2

Доброкачественная опухоль из жировой ткани:

1. Липома
2. Липосаркома
3. Тератома
4. Аденома
5. Хондрома

Правильный ответ: 1

Аденома это:

1. Группа доброкачественных опухолей, формирующих структуры характерные для железистого эпителия или происходящие из железистого эпителия и в таком случае не обязательно формирующих железистые структуры
2. Группа доброкачественных опухолей из железистого эпителия
3. Групповое понятие, объединяющее доброкачественные эпителиальные опухоли
4. Групповое понятие, объединяющее доброкачественные опухоли из желез желудочно-кишечного тракта
5. Доброкачественная опухоль из многослойного плоского неороговевшего эпителия

Правильный ответ: 1.

Полип это:

1. Доброкачественная опухоль из железистого эпителия
2. Воспалительное образование с явлениями дисплазии
3. Опухолевидное образование, возвышающееся над поверхностью слизистой оболочки или кожи
4. Опухолеподобный процесс с неопределенным злокачественным потенциалом
5. Аденома с явлениями дисплазии

Правильный ответ: 3

Аденокарцинома:

1. Злокачественная эпителиальная опухоль
2. Злокачественная опухоль из плоского эпителия
3. Злокачественная эпителиальная опухоль из железистого эпителия
4. Опухоль из сосудов
5. Аденома с очагами дисплазии высокой степени

Правильный ответ: 3.

Потеря мономорфности отдельных клеток и их архитектурной ориентации:

1. Анаплазия
2. Плеоморфизм
3. Дисплазия
4. Атипия
5. Политипия

Правильный ответ: 3

Укажите типы роста опухолевой ткани по отношению к окружающим тканям:

1. Экспансивный
2. Мультифокальный
3. Экзофитный
4. Эндофитный
5. Периневральный

Правильный ответ: 1.

Инфильтрирующий тип роста характерен в большей мере:

1. Доброкачественным опухолям
2. Злокачественным опухолям
3. Опухолям с экспансивным распространением
4. Высокодифференцированных опухолей
5. Опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом

Правильный ответ: 2.

Укажите тип роста по отношению к просвету полого органа:

1. Экзофитный
2. Инфильтрирующий
3. Экспансивный
4. Интенсивный
5. Мультицентрический

Правильный ответ: 1.

Высокая пролиферативная активность характерна для:

1. Доброкачественных опухолей
2. Злокачественных опухолей
3. Опухолей с экспансивным распространением
4. Высокодифференцированных опухолей
5. Опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом

Правильный ответ: 2.

Формирование вторичных имплантов, не связанных с первичным опухолевым очагом в тканях и органах это:

1. Метастазирование
2. Анаплазия
3. Эмболия
4. Дисплазия
5. Дедифференцировка опухоли

Правильный ответ: 1

Пути метастазирования опухоли:

1. Эмболический
2. Экспансивный
3. Инфильтрирующий
4. Имплантационный
5. Эндофитный

Правильный ответ: 4

Лимфогенный путь метастазирования характерен для:

1. Сарком
2. Карцином
3. Опухолей головного мозга
4. Опухолей органов брюшной полости
5. Опухолей костей

Правильный ответ: 2

Гематогенный путь метастазирования характерен для:

1. Сарком
2. Карцином
3. Опухолей головного мозга
4. Опухолей органов брюшной полости
5. Опухолей костей

Правильный ответ: 1

Наследственный полипоз толстого кишечника относится к:

1. Семейным злокачественным новообразованиям
2. Наследуемым синдромам злокачественных новообразований
3. Аутосомно рецессивным синдромам повреждения ДНК
4. Спорадическим опухолям
5. Эндемическим опухолям

Правильный ответ: 2

Протоонкогены промоутеры роста реализуют свой опухолевый потенциал посредством:

1. активации
2. инактивации
3. вирусной индукции
4. гибернации
5. не имеют опухолевой активности

Правильный ответ: 1

Гены супрессоры опухолевого роста реализуют свой опухолевый потенциал посредством:

1. активации
2. инактивации
3. вирусной индукции
4. гибернации
5. не имеют опухолевой активности

Правильный ответ: 2

Гены репарации ДНК реализуют свой опухолевый потенциал посредством:

1. активации
2. вирусной индукции
3. инактивации
4. экспрессии
5. не имеют опухолевой активности

Правильный ответ: 3

Укажите ген супрессор опухолевого роста:

1. P53
2. MSH5
3. BRCA1
4. BRCA2
5. EGFR

Правильный ответ: 5

Гены, подлежащие оценке при микросателлитной нестабильности:

1. P53
2. CDK1A
3. MSH6
4. ALK
5. ROS1

Правильный ответ: 3

Наследственная непוליпозная аденокарцинома характеризуется:

1. Мутацией гена p53
2. Аберрацией гена ALK
3. Микросателлитной нестабильностью
4. Гиперэкспрессией гена RB
5. Отсутствием MSI

Правильный ответ: 3

MSI выявляется методами:

1. FISH
2. ИГХ и ПЦР
3. Хромосомным анализом
4. Проточной цитофлюориметрией
5. mFISH

Правильный ответ: 2

Факторы канцерогенеза:

1. Температурные
2. Химические
3. Радиационные
4. Простейшие организмы
5. Химические, радиационные, микробные агенты

Правильный ответ: 5

Вирусный агент канцерогенеза при саркоме Капоши:

1. EBV
2. CMV
3. HHV8
4. HIV
5. HPV

Правильный ответ: 3

Helicobacter pylori связана с развитием:

1. MALT-лимфомы
2. Саркомы Капоши
3. Лимфомы Ходжкина
4. CIN
5. Ретинобластомы

Правильный ответ: 1

Иммунный механизм реализуется посредством лиганда:

1. PD1
2. CD8
3. PD-L1
4. CD4
5. MHC-1

Правильный ответ: 3

Система TNM направлена на кодирование:

1. Нозологии опухоли

2. Распространенности опухоли
3. Определения злокачественного потенциала опухоли
4. Стадирование лимфом
5. Определение метастатического потенциала

Правильный ответ: 2

В системе TNM, N - это:

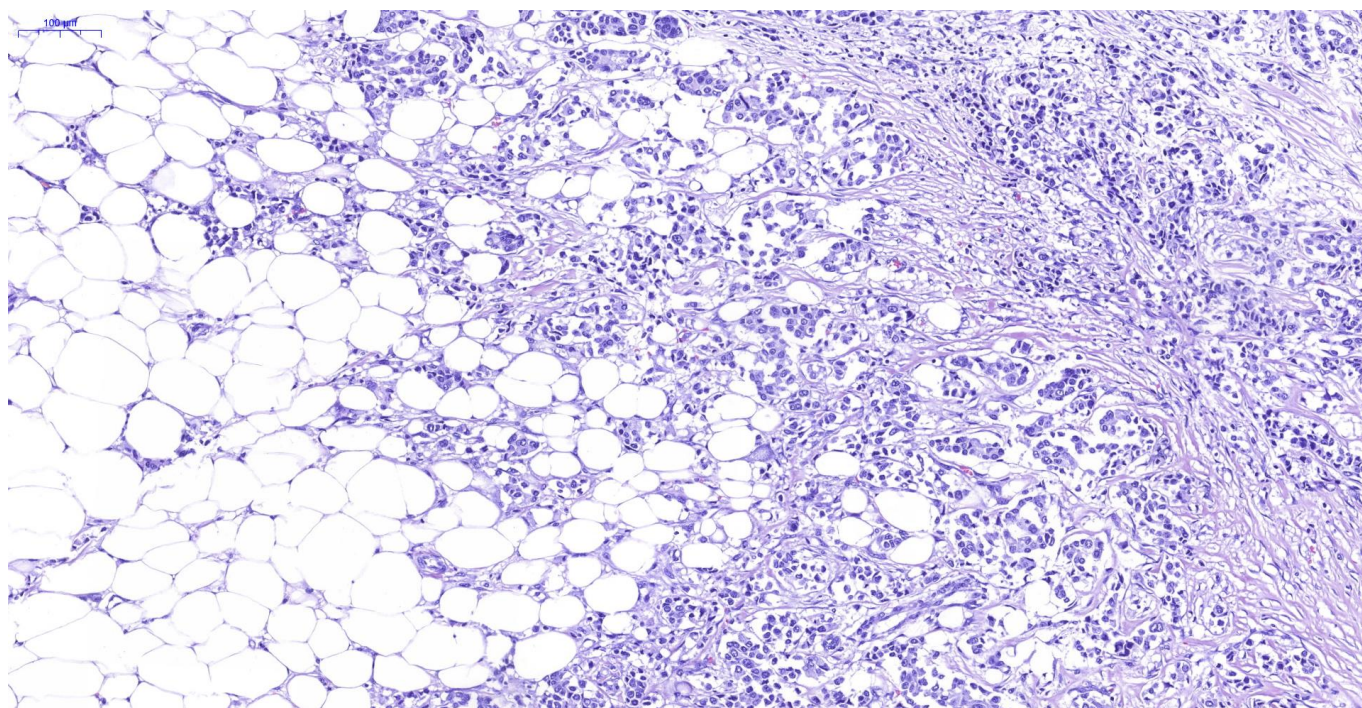
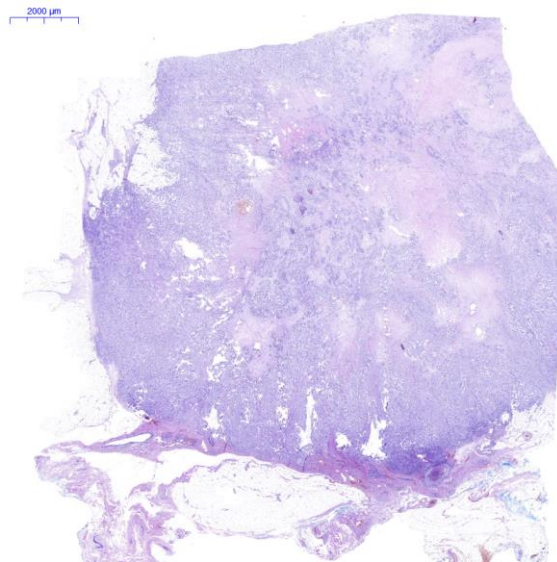
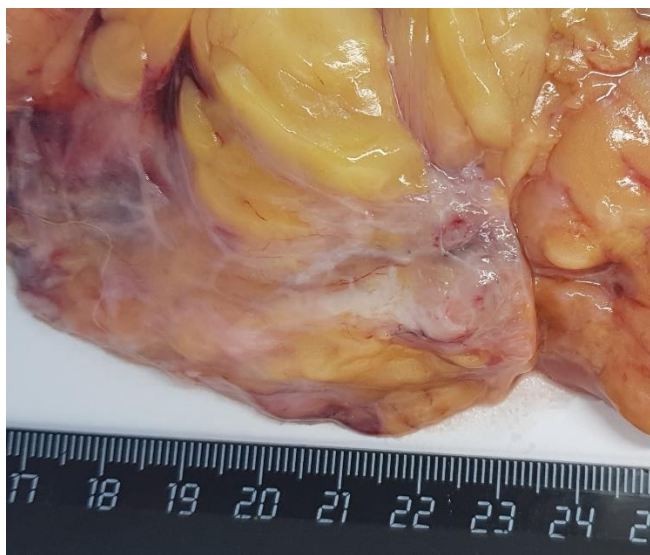
1. Показатель опухолевого узла
2. Показатель регионарных лимфоузлов
3. Показатель отдаленных метастазов
4. Показатель глубины инвазии
5. Показатель распространенности основного опухолевого узла

Правильный ответ: 2

ЗАДАЧИ

Задача 1.

В патолого-анатомическое отделение поступил материал – резецированная молочная железа. Из направления известно, что оперирована женщина 32-х лет с диагнозом – «образование молочной железы». Из анамнеза известно, что образование впервые обнаружено 4 месяца назад в ходе проф.осмотра по результату маммографии. Из анамнеза известно, что матери пациентки также была опухоль молочной железы (какая не знает). Ниже приведена макроскопическая картина присланного материала и результат гистологического исследования.



Вопросы:

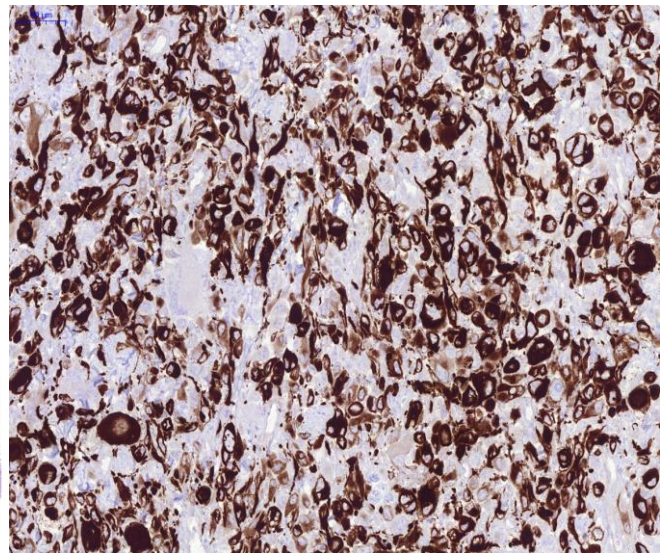
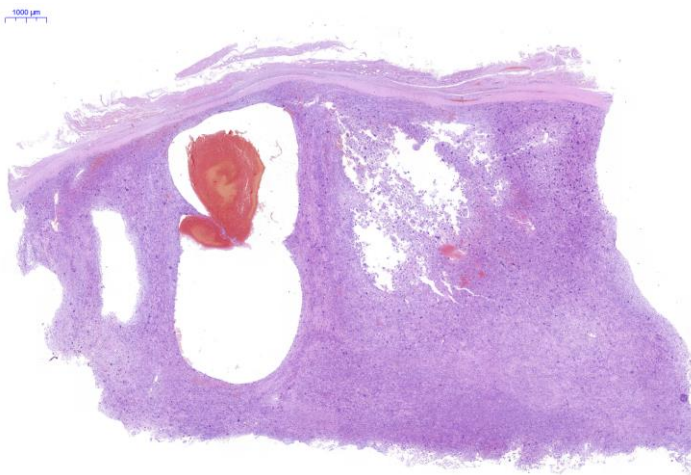
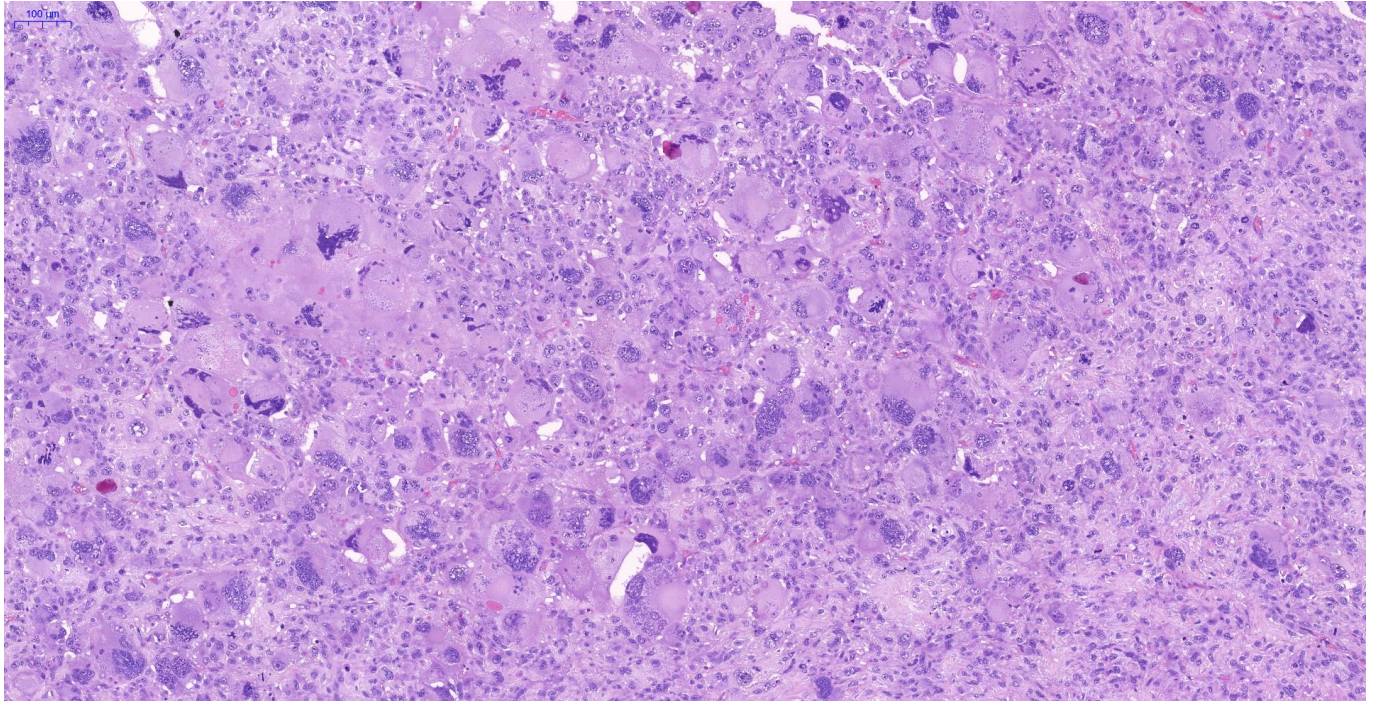
1. Какая опухоль по своему злокачественному потенциалу у пациентки? Обоснуйте свой ответ исходя из макроскопической и микроскопической картины.
2. Какие виды роста опухолей вам известны по отношению к окружающим тканям? Раскройте значение терминов.
3. Какой пятый знак будет стоять в ICD-O коде в данном случае? Что обозначает пятый знак ICD-O кодов?
4. Какое дополнительное исследование следует провести пациентке исходя из семейного анамнеза? Обоснуйте свой ответ.
5. Для прогноза в отношении данной пациентки какой еще показатель следует оценить? Поясните свой ответ.

Ответ:

1. Злокачественная опухоль. Макроскопически определяется разрастание белесовато-серой ткани с нечеткими внешними контурами, инфильтрирующими окружающую жировую ткань. Инфильтративный характер роста подтверждается гистологическим исследованием – опухоль в виде цепочек и мелких желез распространяется в жировую клетчатку, инфильтрируя ее. Инфильтративный тип роста опухоли указывает на её злокачественность.
2. Инфильтративный и экспансивный тип роста. Экспансивный рост предполагает пролиферацию опухолевых элементов с формированием опухолевого узла. Т.о. происходит накопление опухолевой массы без распространения опухолевых клеток в окружающие ткани, в которых часто формируется фиброзная псевдокапсула. Инфильтрирующий рост – рост опухоли при котором пролиферирующие опухолевые клетки распространяются в окружающие ткани, инфильтрируя её. Такой тип роста характерен для злокачественных опухолей.
3. В ICD-O коде на пятом месте будет стоять цифра «3», что указывает на злокачественность процесса. Пятый знак в морфологических кодах обозначает степень злокачественности опухоли.
4. У пациентки семейном анамнезе есть указание на опухоль молочной железы, что вместе с молодым возрастом пациентки позволяет рекомендовать тестирование на мутацию генов BRCA1. Эта мутация относится к мутациям, вызывающим наследуемые опухолевые синдромы. У носителей этой мутации резко повышается вероятность развития опухолей. При позитивных результатах необходимо уведомить о возможном наследовании этой мутации потомками.
5. Как и для других злокачественных опухолей, фактором прогноза является распространенность опухолевого процесса по классификации TNM.

Задача 2.

Мужчина 72-ти лет предъявляет жалобы на опухолевидное образование бедра, увеличивающееся в последние 2 месяца. При осмотре в средней трети бедра определяется каменной плотности образование, расположенное в глубоких тканях, не смещаемое без четких границ, максимальным размером до 17 см. При ревизии образования хирург обнаружил опухоль многоузловой вида серо-желтого цвета, расположенную непосредственно в мышечном массиве, инфильтрирующую мышцу, обрастающую сосуды и нервные пучки. Выполнена биопсия образования. Патологоанатом установил диагноз: плеоморфная рабдомиосаркома. Для установления диагноза проведено ИГХ исследование с антителом к белку скелетной мускулатуры – Desmin (результат оценен как позитивный). Ниже приведены результаты гистологического исследования.



Вопросы:

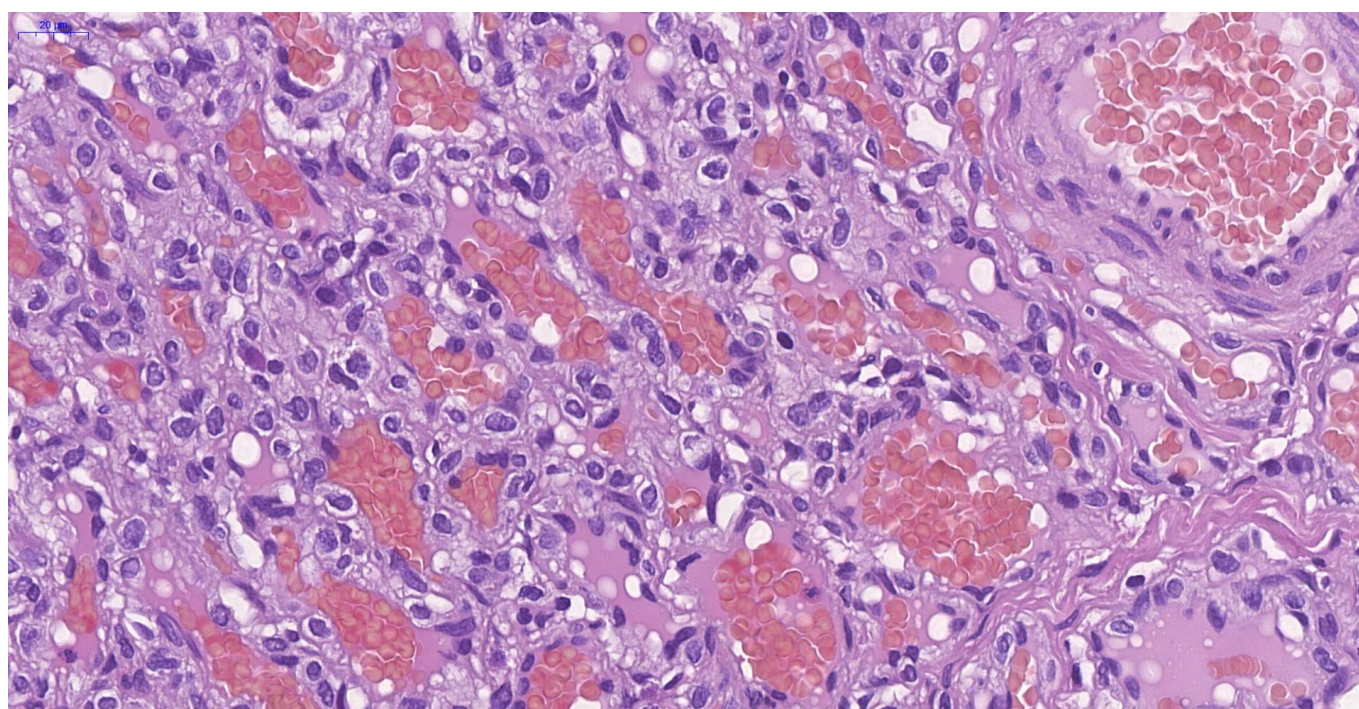
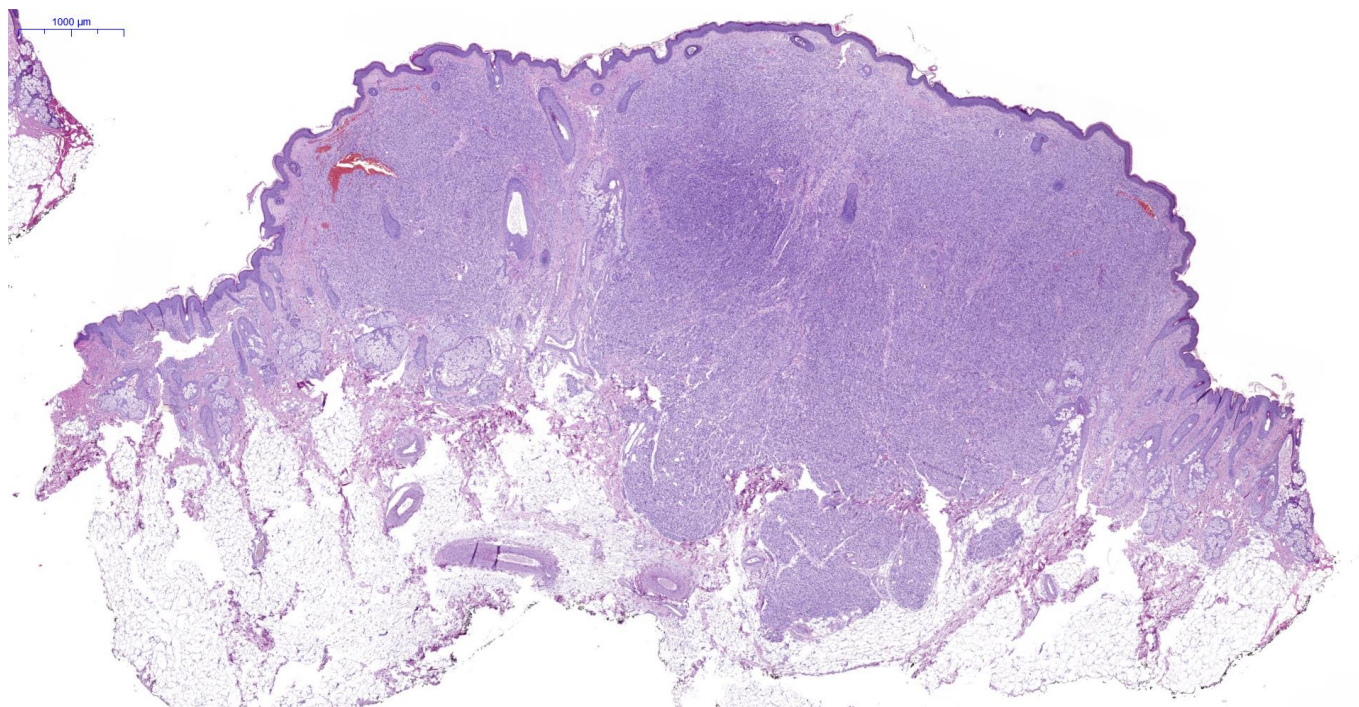
1. Что, по вашему мнению, позволило патологоанатому установить диагноз злокачественного новообразования?
2. Объясните термин рабдомиосаркома. Какой тип роста характерен для этой опухоли по отношению к окружающим тканям и какие еще типы роста опухолей вам известны?
3. Зачем патологоанатом использовал иммуногистохимический метод?
4. Каким термином обозначаются цитологические характеристики представленной опухоли? Объясните термин.
5. Какой путь метастазирования характерен для этой опухоли? Какие еще пути метастазирования вам известны?

Ответ:

1. Из протокола операции известно, что опухоль имеет инфильтративный тип роста, обрастает сосуды и нервные пучки, также в пользу злокачественного процесса говорит быстрый рост опухоли (в течение месяцев достигла больших размеров). Пестрый макроскопический вид указывает о наличии внутриопухолевых кровоизлияний, что также характерно для злокачественных опухолей. При микроскопическом исследовании опухоль не имеет типичных черт ни одной из тканей, т.е. имеет низкую дифференцировку. Клетки опухоли с выраженными явлениями цитологической атипии.
2. Рабдомиосаркома – злокачественная опухоль (мезенхимальная) из скелетной мускулатуры. Тип роста – инфильтрирующий. Существует еще экспансивный рост – типичный для доброкачественных опухолей.
3. Этот метод используется, когда клетки опухоли не проявляют морфологических черт, позволяющих заключить о гистогенезе опухоли. В данном случае было установлено происхождение из клеток поперечно-полосатой мускулатуры.
4. Анаплазия. Анаплазированные клетки характеризуются выраженным плеоморфизмом (выраженной вариабельности размеров и формы клеток). Характерно наличие интенсивно гиперхромных (темных при окрашивании гематоксилином) и крупных ядер. Последние могут приобретать уродливые очертания и форму. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в таких клетках достигает 1:1 (в норме 1:4 – 1:6). Гигантские клетки могут содержать многодольчатые ядра. Хроматин ядер обычно грубый, конденсированный. Часто обнаруживаются фигуры митозов, в том числе патологических. Анапластические клетки не формируют сколь-нибудь значимых архитектурных паттернов и не имеют упорядоченности по отношению друг к другу. Анаплазия представляет собой крайнюю форму нарушения клеточной дифференцировки.
5. Для сарком характерен гематогенный путь метастазирования. Также существуют лимфогенный и контактный пути метастазирования.

Задача 3.

У ребенка 1,5 лет на коже щеки с рождения определяется образование максимальным размером 0,7 см., незначительно возвышающееся над поверхностью кожи бордово-синюшного цвета с четкими внешними границами. Опухоль удалена и направлена на гистологическое исследование. Заключение патологоанатома: Гемангиома. Резекция по неизмененным тканям.



Вопросы:

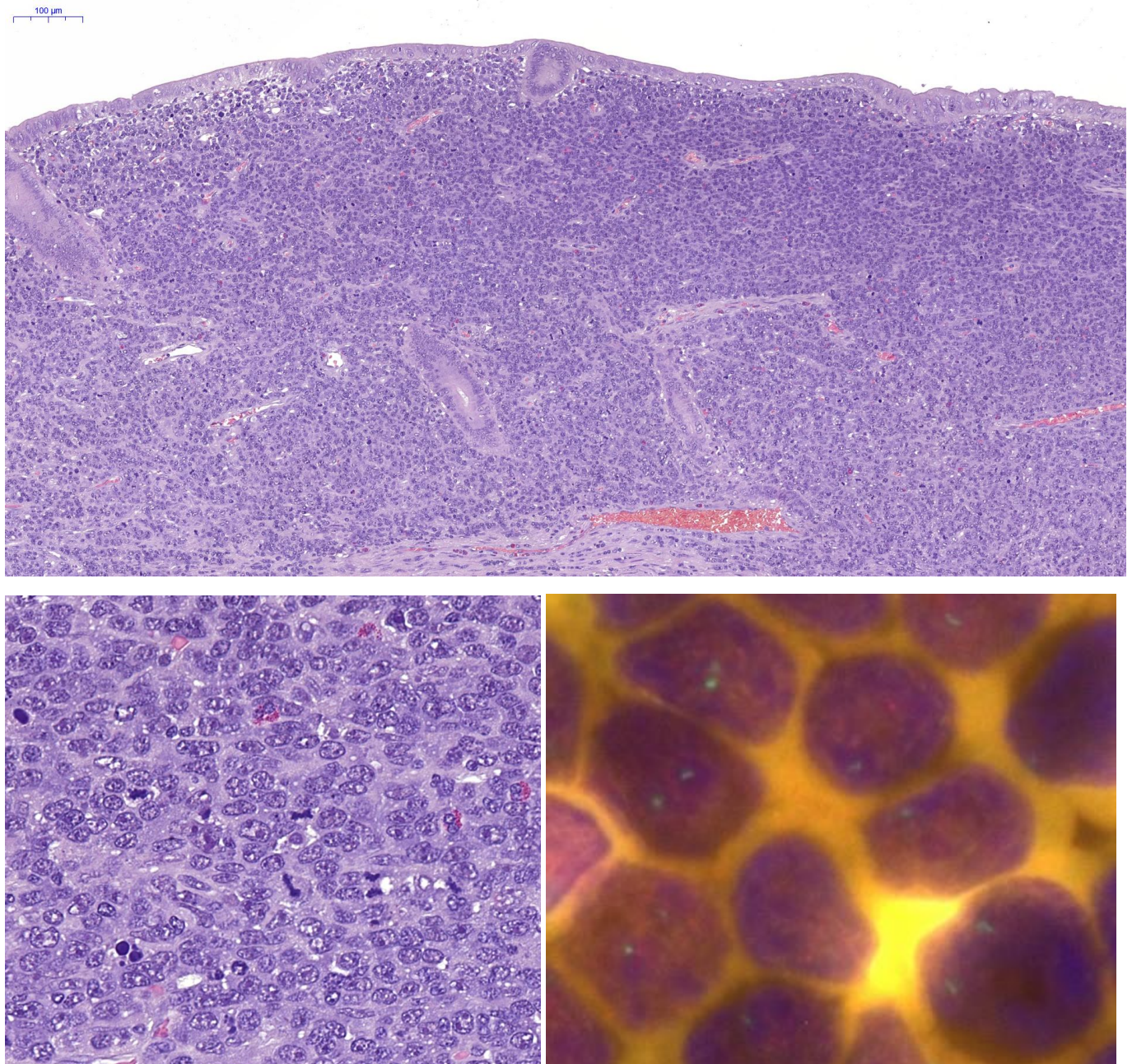
1. К какой группе опухолей относится нозология, указанная патологоанатомом в заключении?
2. Что стало основанием для заключения исходя из представленных снимков.
3. Что обозначает запись в заключении врача-патологоанатома: «удаление по неизмененным тканям»?
4. От чего будет зависеть прогноз для данного пациента?
5. Какие осложнения типичны для описанной патологии?

Ответ:

1. Доброкачественная опухоль мягких тканей из кровеносных сосудов.
2. Опухоль доброкачественная так как: существует с рождения длительное время без динамики, имеет четкие макроскопические границы, отсутствуют явления цитологической типии, инфильтративный рост, состоят из хорошо развитых полнокровных сосудов.
3. О том, что при микроскопическом исследовании в краях резекции и в ближайшем удалении от них опухолевая ткань отсутствует.
4. При доброкачественных опухолях критерием прогноза является возможность их малигнизации и полнота удаления. В данном случае опухоль удалена в пределах здоровых тканей и признаков малигнизации не обнаружено.
5. Гемангиома сосудистая опухоль и для нее характерна кровоточивость при повреждении. Также для этой опухоли характерна склонность к рецидивам при неполном удалении.

Задача 4.

Мужчине 52 лет, была выполнена операция гастрэктомия по поводу опухоли желудка, инфильтративно распространяющейся на 2/3 большой кривизны. Макпрепарат был отправлен в патолого-анатомическое отделение для гистологического исследования. При макроскопическом исследовании отмечается диффузное утолщение стенки желудка в области большой кривизны – на разрезе слои не различимы в силу разрастания бело-серой ткани. По результату гистологического исследования врач-патологоанатом установил диагноз: Крупноклеточная лимфома, центробластный цитологический вариант, рекомендовано ИГХ исследование. Врач-гематолог, назначил проведение дополнительного цитогенетического исследования на предмет выявления мутации гена P53. По результату цитогенетического FISH исследования выявлена делеция гена P53 в 70% опухолевых клеток. Ниже представлены фотографии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином-эозином и результат FISH исследования (зеленый сигнал – центромера, красный – ген P53).



Вопросы:

1. К какой группе опухолей относится лимфома? Какой гистогенез этой опухоли?
2. Что стало основанием диагноза? Какие признаки стали ключевыми исходя из приведенных снимков?
3. Расшифруйте результат FISH исследования.
4. Объясните механизм, через который мутация гена P53 приводит к развитию злокачественного процесса.
5. Какие генетические механизмы развития опухолей вам известны – перечислите группы.

Ответ:

1. Злокачественная опухоль из лимфоидной ткани.
2. 1. Опухоль имеет инфильтративный рост. 2. Опухолевая масса вытесняет железы желудка, разрушая их. 3. На снимке в опухолевых клетках содержится очень большое количество патологических митозов, что с одной стороны говорит о ее злокачественности, а с другой – указывает на высокую пролиферативную активность, что также является признаком злокачественности.
3. В ядрах опухолевых клеток содержатся только зеленые сигналы, соответствующие центромерах хромосом. Однако отсутствуют красные сигналы, соответствующие гену p53, что указывает на его делецию.
4. Повреждение ДНК ведет к активации гена P53 посредством фосфорилирования. Активированный P53 запускает транскрипцию CDKN1A (p21) гена который блокирует фосфорилирование гена ретинобластомы RB, что приводит к блокированию клеточного цикла. Эта пауза клеточного цикла дает время для репарации поврежденного участка ДНК. Если ДНК восстановить не удастся, ген P53 индуцирует старение клетки или активацию апоптоза. В случае делеции гена P53 этот механизм не запускается и возникающие повреждения ДНК становятся основой появления опухолевого клона.
5.
 1. Прото-онкогены промоутеры роста;
 2. Гены-супрессоры опухолевого роста
 3. Гены регулирующие апоптоз
 4. Гены репарации ДНК

Задача 5.

Мужчина 28 лет, страдающий ВИЧ-инфекцией в течение 3-х лет обратился с жалобами на появление на коже ног бляшковидных образований, увеличивающихся в размере. При осмотре на коже передней поверхности обеих голени определяются неправильной формы возвышающиеся образования в виде серо-коричневых бляшек с корочками на поверхности. Известно, что в последнее время пациент пропускал прием антиретровирусных препаратов. Для уточнения диагноза была выполнена биопсия образований кожи. Врач-патологоанатом с применением ИГХ метода установил диагноз: саркома Капоши.

Вопросы:

1. К какой группе относится эта опухоль?
2. Что является неблагоприятным фактором развития опухоли у этого пациента и какой механизм канцерогенеза реализован в этом случае?
3. Какие еще опухоли вам известны с подобным механизмом развития злокачественного процесса? Какие еще факторы канцерогенеза вам известны?
4. Какой путь метастазирования характерен для этой опухоли и почему? Где вы ожидаете обнаружить первые метастазы?
5. Какие другие пути метастазирования вам известны?

Ответ:

1. Злокачественная опухоль мягких тканей (мезенхимальная).
2. Саркома Капоши обычно развивается у пациентов иммуносупрессией. В данном случае ВИЧ-инфекция у пациента, не регулярно принимающего специфические препараты. У пациента реализован инфекционный фактор канцерогенеза посредством вируса герпеса человека 8 типа (HHV8).
3. Лимфома Ходжкина – EBV, Лимфома Бёркитта – EBV, плоскоклеточный рак шейки матки – HPV, Т-клеточный лейкоз взрослых - HTLV1. Химические, радиационные.
4. Для сарком характерен гематогенный путь метастазирования. Саркомы чаще всего метастазируют в легкие и печень.
5. Лимфогенный и контактный пути.