# Тема 8. ОПУХОЛИ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

# Опухоль – патологический процесс, характеризующийся безудержным бесконтрольным ростом.

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

**1. *Химические канцерогены.*** Четко установлена связь между различными химическими агентами и возникновением опухолей. Примерами могут служить:

* табакокурение — рак легкого;
* асбест — мезотелиома, рак легкого;
* пища, богатая нитрозаминами, — рак желудка;
* анилиновые красители, ароматические амины — рак мочевого пузыря;
* афлатоксин В (производное Aspergillus flavus) — рак печени;
* бензол — острый лейкоз;
* поливинилхлорид — ангиосаркома печени.

**2. *Физические канцерогены.*** Примеры:

* солнечная (ультрафиолетовая) радиация — рак кожи, меланома кожи;
* ионизирующая радиация — рак щитовидной железы, лейкозы.

**3. *Вирусы.*** Доказана этиологическая роль следующих вирусов.

а. ДНК-вирусы:

* HPV (вирус папилломы человека) — предрак и рак шейки матки;
* EBV (вирус Эпштейна — Барра) — назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта;
* HBV, НВС (вирус гепатита В, С) — гепатоцеллюлярный рак.

б. Ретровирусы:

* HTLV-1 (лимфотропный вирус человека) — Т-клеточный лейкоз/лимфома.

**4. *Роль наследственных генетических нарушений*** подтверждается:

а) наличием семей с высокой частотой заболеваемости определенными злокачественными опухолями;

б) наличием онкогенетических синдромов (наследст­венные болезни, часто сопровождающиеся возникновением определенных опухолей):

* болезнь Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) — часто возникает острый лимфобластный лейкоз;
* синдром диспластичных невусов (аномалия 1-й хромосомы) — часто развивается меланома кожи.

**II. Патогенез опухолей.** Включает несколько стадий.

1. Изменения в геноме соматической клетки под действи­ем различных канцерогенных агентов или наследствен­ной патологии.

2. Активация клеточных онкогенов и супрессия антионкогенов, нарушение продукции регуляторных генов.

3. Опухолевая трансформация клетки и приобретение ею способности к неограниченному бесконтрольному росту.

***Протоонкогены*** *—* нормальные гены клеток, обычно находящиеся в неактивном состоянии; активация протоонкогенов и превращение их в онкогены, кодирующие определен­ные онкобелки, сопровождается пролиферацией клеток. Про­цесс имеет место в эмбриогенезе, при возрастном росте орга­нов и тканей, регенерации. Антионкогены — гены, обладаю­щие противоположным эффектом (наиболее изучен Р53).

Патологическая активация онкогенов (или супрессия антионкогенов) может привести к опухолевому росту.

**Механизмы активации онкогенов:**

а) инсерционный механизм: встраивание вирусных генов в геном клетки приводит к активации рядом располо­женных протоонкогенов;

б) хромосомные транслокации (обнаружены при многих опухолях):

* транслокация 8—14 характерна для лимфомы Беркитта;
* транслокация 9—22 приводит к образованию гибрид­ного bcr—abl-гена, характерного для хронического миелоидного лейкоза;

в) точечные мутации:

* изменение единственной нуклеотидной последова­тельности в кодоне 12 приводит к мутации ras-онко-гена, которая обнаруживается во многих опухолях;

г) амплификация (увеличение количества копий гена):

* при нейробластоме (одна из злокачественных опу­холей детского возраста) выявляется значительная N-myc-амплификация.

**III. Морфогенез опухолей.** В настоящее время допуска­ются 2 морфогенетических варианта возникновения опухо­лей.

1. Без предшествующих изменений — de novo (“с места в карьер”).

2. Развитие опухоли через качественно различимые пос­ледовательные стадии:

а) предопухоли — гиперплазии и предопухолевой дисплазии;

6) неинвазивной опухоли (“рак на месте”): рост опу­холи в самой себе без разрушения базальной мем­браны и без образования стромы и сосудов; длитель­ность течения может достигать 10 лет и более;

в) инвазивного роста опухоли;

г) метастазирования.

• Некоторые злокачественные опухоли могут проходить также стадию доброкачественной опухоли (например, рак толстой кишки, желудка может развиваться из аде­номы).

• К *предопухолевым процессам* в настоящее время отно­сят дисплазию, которая характеризуется развитием из­менений не только паренхиматозных, но и стромальных элементов. Лучше всего изучена дисплазия эпителия.

***Дисплазия эпителия*** характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием клеточного атипизма (различная величина и форма клеток, увеличение размеров ядер и их гиперхромия, нарастание числа митозов и их атипия) и на­рушением гистоархитектоники (потеря полярности эпителия, его гисто- и органной специфичности, утол­щение базальной мембраны, нарушение соотношения различных ее компонентов и пр.).

• На стадии дисплазии методами иммуногистохимии и молекулярной биологии регистрируют перестройку в работе онкопротеинов, факторов роста, интегриновых рецепторов и адгезивных молекул; генетические перестройки могут значительно опережать морфологичес­кие и служить ранним методам диагностики предопухолевых состояний.

• Выделяют 3 степени дисплазии эпителия: легкую, уме­ренную и тяжелую. Дисплазия — процесс обратимый однако при тяжелой дисплазии отмечается достоверное увеличение риска возникновения злокачественной опу­холи.

Тяжелую дисплазию трудно отличить от карциномы in situ.

В большинстве случаев диспластический процесс возника­ет на фоне предшествующей клеточной гиперплазии в связи с хроническим воспалением и нарушением регенерации, что может сопровождаться появлением мультицентрических оча­гов гиперплазии, дисплазии и опухоли — опухолевого поля.

**IV. Основные свойства опухоли.**

**1. *Автономный рост*** (не зависимый от регуляторных механизмов организма).

**2. *Атипизм*** *—* отклонение от нормы.

а. *Морфологический:*

1. 1) тканевой атипизм:
* нарушение соотношения паренхимы и стромы;
* изменение величины и формы тканевых струк­тур;

2) *Клеточный атипизм:*

* полиморфизм (различная форма и величина) клеток и ядер;
* увеличение ядерно-цитоплазматического соот­ношения;
* увеличение количества ДНК, часто анеуплоидия (нечетное количество хромосом);
* гиперхромия (более интенсивное окрашивание) ядер;
* появление крупных ядрышек;
* увеличение количества митозов, неправильные митозы.

б. *Биохимический:*

* изменение метаболизма;
* отклонения от нормального метаболизма, выявляе­мые с помощью гистохимических методов, носят название гистохимического атипизма.

в. *Антигенный.* В опухолевых клетках могут выяв­ляться 5 типов антигенов:

1) антигены опухолей, связанных с вирусами;

2) антигены опухолей, связанных с канцерогенами;

3) изоантигены трансплантационного типа — опухолевоспецифические антигены;

4) онкофетальные, или эмбриональные, антигены:

* карциноэмбриональный антиген (чаще определя­ется в колоректальных карциномах),
* альфа-фетопротеин (определяется в гепатоцеллюлярной карциноме и герминогенных опухолях);

5) гетероорганные антигены.

Иммуногистохимическое выявление различных антигенов используется в практической деятельности для верификации опухолей.

г. *Функциональный —* снижение или исчезновение функции, свойственной зрелой ткани.

**3. *Опухолевая прогрессия*** (клональная эволюция).

• Большинство опухолей развиваются из одной клетки, т.е. являются изначально моноклоновыми.

• По мере роста опухоль становится гетерогенной: появ­ляются субклоны клеток, обладающие новыми свойст­вами, в частности способностью к инвазии и метастазированию.

• Как правило, селекция вновь появляющихся клонов приводит к большей злокачественности опухоли.

**4. *Инвазия и метастазирование.***

а. ***Инвазия.***

*•* Характеризуется инфильтрирующим ростом опухоли (способностью распространяться в окружающие ткани, в том числе в сосуды).

• Осуществляется вследствие:

а) потери контактной ингибиции (продолжающийся рост при соприкосновении с другими клетками);

б) снижения экспрессии адгезивных молекул, в ре­зультате чего опухолевые клетки могут расти от­дельно друг от друга, не образуя комплексов;

в) изменения (увеличение, уменьшение, извращение функции) рецепторов к компонентам экстрацеллюлярного матрикса. В частности, увеличение экспрессии рецепторов к ламинину (компоненту базальных мембран) на определенном этапе спо­собствует проникновению опухолевых клеток в базальные мембраны;

г) выделения клеточных протеаз (коллагеназы, эла-стазы и пр.), разрушающих экстрацеллюлярный матрикс.

б. Метастазирование.

• Распространение опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы с образованием вторичных опухолевых узлов — метастазов.

• Осуществляется различными путями:

1) лимфогенно;

2) гематогенно;

3) имплантационно (чаще по серозным оболочкам при прорастании опухоли в серозные полости);

4) периневрально (в ЦНС по току цереброспинальной жидкости).

• Многоступенчатый процесс (метастатический кас­кад), этапы которого (при основных формах метастазирования) представлены:

а) ростом и васкуляризацией первичной опухоли (опухоли менее 0,1—0,2 см собственных сосудов не имеют), появлением опухолевого субклона, способного к метастазированию;

б) инвазией в просвет сосуда (интравазация);

в) циркуляцией и выживанием опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке);

г) прикреплением к стенке сосуда на новом месте и выходом в ткани (экстравазация); осуществляется с помощью рецепторных механизмов;

д) преодолением тканевых защитных механизмов и формированием вторичной опухоли.

**5. *Вторичные изменения в опухолях.***

• очаги некроза и апоптоза (связаны с действием факто­ров иммунной защиты, цитокинов, в частности ФНО, ишемии в плохо васкуляризированных опухолях) и пр.;

• кровоизлияния (связаны с несовершенным ангиогенезом в опухолях и инвазивным ростом);

• ослизнение;

• отложения извести (петрификация).

**Классификация опухолей и термино­логия.** При классификации опухолей учитывают: особен­ности клинико-морфологического поведения опухоли, гисто­генез (тканевое происхождение), степень злокачественности опухоли и стадию опухолевого процесса.

**I. В зависимости от особенностей клинико-морфологи­ческого поведения** (которое в основном определяется степе­нью дифференцировки) все опухоли подразделяются на две основные группы: доброкачественные (дифференцирован­ные) и злокачественные (недифференцированные). Кроме того, выделена группа опухолей с местно-деструирующим ростом (пограничные опухоли).

• Название доброкачественных опухолей обычно имеет окончание “ома” (липома, глиома, ангиома).

• Злокачественные мезенхимальные опухоли называются саркомами.

• Злокачественные эпителиальные опухоли называются карциномами, или раком (нужно иметь в виду, что в зарубежной литературе под названием “рак — cancer” объединияются вообще все злокачественные опухоли).

• Опухоли, возникающие из зародышевых клеток и представленные тканевыми компонентами различных зародышевых листков, называются тератомами.

• Опухоли, возникающие из тканей плода или их произ­водных, называются бластомами.

• Существуют многочисленные исключения из этих пра­вил. Например, лимфома и семинома — злокачествен­ные опухоли; многие опухоли названы именами авто­ров, их описавших: саркома Капоши (ангиосаркома), опухоль Вильмса (нефробластома), болезнь Ходжкина (одна из злокачественных лимфом) и др.

а. Доброкачественные опухоли.

*•* Растут преимущественно экспансивно в виде узла, ок­руженного соединительнотканной капсулой.

• Характеризуются медленным ростом.

• Обладают признаками тканевого атипизма.

• Клеточный атипизм, как правило, отсутствует: клетки зрелые, очень похожи на клетки нормальной ткани:

• Не метастазируют.

• Не рецидивируют.

• Вторичные изменения возникают редко, обычно в боль­ших опухолях и чаще представлены петрификацией, ослизнением.

• Клинические проявления по отношению к общему числу опухолей возникают относительно редко, чаще на поздних стадиях.

1) *Местные проявления доброкачественных опухолей.*

• Сдавление прилежащих тканей (например, менингиома сдавливает ткань мозга).

• Обструкция (например, обструкция бронха аденомой с развитием ателектаза, обструкция IV желудочка мозга эпендимомой с последующей гидроцефалией и пр.).

• Изъязвление и кровотечение из опухоли (например из аденомы толстой кишки). '

• Перекрут ножки опухоли (например, субсерозной миомы матки) с развитием некроза.

• Разрыв кистозных опухолей (например, цистаденомы яичника).

• Малигнизация (озлокачествление) опухоли (напри­мер, аденомы желудка или толстой кишки).

2) *Общие проявления доброкачественных опухолей* связа­ны с продукцией гормонов опухолями эндокринных органов и APUD-системы и развитием соответствующих эндокринных синдромов (например, акромегалия при соматотропной аде­номе гипофиза).

**Исход,** как правило, благоприятный.

**б. *Злокачественные опухоли.***

• Обладают преимущественно инфильтрирующим рос­том.

• Растут быстро.

• Имеют признаки как тканевого, так и клеточного атипизма.

• Степень дифференцировки клеток может быть различ­ной (высокой, умеренной и низкой), но клетки не достигают полной зрелости.

• Метастазируют.

• Рецидивируют (появление опухоли на прежнем месте после хирургического удаления, лучевого или какого-либо другого лечения); источником опухоли являются оставшиеся опухолевые клетки либо расположенные вблизи лимфатические узлы с метастазами.

• Обычно выражены вторичные опухолевые изменения: некроз, кровоизлияния.

• Клинические проявления, как правило, возникают рано и связаны:

1) с местным действием первичной опухоли или мета­стазов (сдавление, деструкция окружающих тканей и органов с развитием их недостаточности, распа­дом, изъязвлением, сопровождающимся кровотече­нием, воспалением, обструкцией и пр.);

2) с общим действием опухоли на организм; возника­ют:

**°кахексия** (механизм развития сложен, одним из медиаторов кахексии является ФНО-альфа, выделяемый макрофагами и усиливающий катаболизм жировой ткани);

**°паранеопластический синдром:**

а) *эндокринопатии —* связаны с продукцией опу­холью того или иного гормона, часто эктопи­ческого, т.е. не свойственного данной ткани (например, развитие синдрома Иценко—Кушинга при мелкоклеточном раке легкого, про­дуцирующем АКТГ);

б) *неврологические проявления* (не связанные с метастазами): церебральные изменения с раз­витием деменции, периферические невропатии и пр.;

в) *кожные проявления:* acanthosis nigricans (чаще при карциномах — гиперпигментация подмы­шечных впадин, шеи, анальной области, паха; дерматомиозит и др.

г) *гематологические проявления:*

1) повышение свертываемости крови (гиперкоагуляция):

* флеботромбоз (часто мигрирующий — феномен Труссо), чаще связан с карцино­мой поджелудочной железы;
* небактериальный тромбоэндокардит;
* ДВС-синдром (чаще при раке предста­тельной железы, легкого, желудка, под­желудочной железы); могут развиваться подострые и хронические формы;

2) прочие проявления:

* анемия;
* тромбоцитопения;
* полицитемия (при почечноклеточном ра­ке);

**Исход** (при отсутствии адекватной терапии) леталь­ный.

**в. *Опухоли с местно-деструирующим ростом*** (пограничные) занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными: они имеют признаки инфильтрирующего роста, но не метастазируют.

II. **В зависимости от гистогенеза.** Классификация ВОЗ предусматривает выделение 7 групп опухолей.

1- Эпителиальные опухоли без специфической локализа­ции (органонеспецифические).

2. Опухоли экзо- и эндокринных желез, а также эпители­альных покровов (органоспецифические).

3. Мезенхимальные опухоли.

4. Опухоли меланинобразующей ткани.

5. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.

6. Опухоли системы крови.

7. Тератомы.

• На основе мезенхимальных опухолей создана группа мягкотканных опухолей (см. тему 10 “Мезенхимальные опухоли”).

• Разделение эпителиальных опухолей, согласно класси­фикации, на органоспецифические и органонеспецифические в настоящее время не оправдано, так как для большинства эпителиальных опухолей найдены органо­специфические маркеры.

**Прогноз опухоли.** Для определения прогноза в настоящее время необходимо учитывать морфологическую степень зло­качественности опухоли и стадию опухолевого процесса к мо­менту диагностики.

**а. Степень злокачественности опухоли,** как правило, зависит от степени дифференцировки опу­холи, которая определяется выраженностью признаков кле­точного атипизма.

• Выделены три степени злокачественности (grading):

высокая, умеренная и низкая:

1) опухоли низкой степени злокачественности — обычно высокодифференцированные опухоли с минимально выраженными признаками клеточного атипизма;

2) опухоли умеренной степени злокачественности — умеренно дифференцированные опухоли;

3) опухоли высокой степени злокачественности — низ­кодифференцированные опухоли с резко выражен­ными признаками клеточного атипизма.

**б. Стадия опухолевого процесса.**

• Определяется:

1) степенью прорастания (инвазии) первичного опухо­левого узла в органе и окружающих тканях;

2) выраженностью метастатического процесса.

• Для определения стадии большинства опухолей как клиницистами, так и морфологами используется клас­сификация TNM (от латинских слов: tumor — опухоль, nodulus — лимфатический узел, methastases — мета­стазы), которая учитывает размеры и распространение опухоли (Т), наличие метастазов в регионарных лим­фатических узлах (N), отдаленные метастазы (М).

 а. Тх — первичная опухоль не может быть оценена; ТО — нет признаков первичной опухоли; Tis — кар­цинома in situ; Tl —T4 — соответственно увеличение размеров опухоли и/или местное распространение первичного узла в органе и окружающих тканях.

б. nx — наличие метастазов в регионарных лимфати­ческих узлах неясно, N0 — метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют, N1—N2—N3 — вы­раженность регионарного метастазирования.

в. mx — наличие отдаленных метастазов неясно; МО — отдаленные метастазы отсутствуют, Ml — имеются отдаленные метастазы.

• В каждом конкретном случае могут быть различные со­четания TNM. Разработана унифицированная система оценки стадии опухолевого процесса (для каждой кон­кретной локализации опухоли). Все карциномы in situ рассматриваются как опухоли I стадии, любая злокаче­ственная опухоль, имеющая отдаленные метастазы — как IV стадия.

• Для некоторых опухолей созданы индивидуальные классификации, хорошо коррелирующие с прогнозом (например, для ходжкинских и неходжкинских лимфом и др.)

**Наиболее часто встречающиеся опухоли.**

**I. У взрослых:**

1. Рак легкого.

2. Рак кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный).

3. Рак толстой и прямой кишки.

4. Рак молочной железы.

5. Рак желудка.

6. Рак предстательной железы.

7. Рак мочевого пузыря.

8. Лимфомы и лейкозы (гемобластозы).

9. Рак пищевода.

10. Рак яичников.

II. У ***детей:***

1. Лейкозы (составляют примерно 1/3 всех опухолей; подавляющее большинство — острый лимфобластный лейкоз).

2. Лимфомы.

3. Опухоли мозга.

4. Нейробластома (симпатических ганглиев, мозгово­го вещества надпочечников).

5. Нефробластома (опухоль Вильмса).

6. Ретинобластома.

7. Гепатобластома.

8. Герминогенные опухоли (тератомы).

9. Рабдомиосаркома.

10. Остеогенная саркома.

11. Саркома Юинга.

## ВОПРОСЫ

***1. Выберите наиболее достоверное проявление злокачественности опухоли.***

а. Нарушение дифференцировки.

б. Полиморфизм ядер.

в. Многочисленные митозы.

г. Увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения.

д. Метастазирование.

2. Какой из перечисленных терминов относится к злокачественной мезенхимальной опухоли?

а. Гамартома.

б. Рак.

в. Карцинома.

г. Саркома.

д. Тератома.

**3. *Все перечисленные ниже химические канцерогены правильно соотнесены с опухолями, которые они вызывают, за исключением:***

а. Анилиновые красители — рак мочевого пузыря.

б. Нитрозоамины — рак желудка.

в. Афлатоксин Bl — рак желудка.

г. Поливинилхлорид — ангиосаркома печени.

д. Бензол — лейкоз.

4. Возникновение каких из перечисленных ниже опухолей можно связать с действием ультра­фиолетового облучения?

а. Саркома Капоши.

б. Меланома.

в. Рак кожи.

г. Лимфома.

д. Миома.

5. Какие опухоли могут возникать в коже на фоне пигментной ксеродермы при инсоляции (ультра­фиолетовое облучение)?

а. Меланома.

б. Плоскоклеточный рак.

в. Базальноклеточный рак.

г. Фибросаркома.

д. Ангиосаркома.

6. Выберите механизм, с которым связано увели­чение количества злокачественных опухолей кожи, возникающих на фоне пигментной ксеро­дермы.

а. Активация онкогенов путем хромосомной транслока­ции.

б. Накоплением веществ, разрушающих ДНК.

в. Действие ретровируса.

г. Повреждение механизма репарации ДНК.

д. Амплификация N-myc-онкогена.

**7. *Для каждой из групп опухолей (1, 2) выберите характерные признаки (а, б, в, г, д).***

1. Доброкачественные опухоли.

2. Злокачественные опухоли.

а. Наличие тканевого атипизма.

б. Наличие признаков клеточного атипизма.

в. Экспансивный рост.

г. Наличие метастазов.

д. Возможно развитие определенного эндокринного син­дрома.

**8. *Какие изменения можно отнести к признакам клеточного атипизма?***

а. Гиперхромия ядер.

б. Неправильные митозы.

в. Полиморфизм клеток.

г. Увеличение количества ДНК.

д. Синтез опухолевой клеткой гормона.

**9. *Назовите предопухолевые процессы.***

а. Атрофия.

б. Гипертрофия.

в. Дисплазия.

г. Регенерация.

д. Дистрофия.

***10. Выберите основные принципы классификации опухолей.***

а. Иммунологический.

б. Ультраструктурный.

в. Гистогенетический.

г. Клинико-морфологическое поведение опухолей.

д. Степень дифференцировки.

***11. Виды атипизма в опухолях.***

а. Морфологический.

б. Органный.

в. Антигенный.

г. Биохимический, гистохимический.

д. Функциональный.

**12. *Выберите признаки, которые можно отнести ко вторичным опухолевым изменениям.***

а. Некроз.

б. Метастазы.

в. Кровоизлияния.

г. Петрификаты.

д. Инкапсуляция.

**13. *Выберите положения, верные для опухолевой прогрессии.***

а. Постоянное изменение свойств опухоли (в сторону ее большей злокачественности).

б. Увеличение размеров опухоли.

в. Развитие некроза и кровоизлияния в опухолевом уз­ле.

г. В основе прогрессии опухоли лежит клональная эво­люция — отбор вновь появляющихся субклонов, об­ладающих большей автономией.

д. Возникновение рецидива опухоли.

14. Все положения, касающиеся опухоли, верны, за исключением:

а. Карциномы чаще метастазируют лимфогенно.

б. Саркомы метастазируют преимущественно гематоген-но.

в. Микроскопическое обнаружение опухолевых клеток в просвете сосуда еще не свидетельствует о наличии ме­тастазов.

г. Селезенка — очень частая локализация метастазов.

д. Метастазы в сердце бывают редко.

**15. *Все перечисленные ниже вирусные агенты пра­вильно соотнесены с вызываемой ими опухо­лью, за исключением:***

1. HTLV1 — Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.

б. Вирус гепатита В — гепатоцеллюлярный рак.

в. Вирус Эпштейна—Барра — рак шейки матки.

г. Вирус Эпштейна—Барра — назофарингеальная кар­цинома.

**16. *Какой из представленных ниже признаков зло­качественной опухоли лучше всего коррелиру­ет с прогнозом?***

а. Неправильные митозы.

б. Степень распространенности опухолевого процесса.

в. Размеры опухоли.

г. Степень дифференцировки опухоли.

д. Полиморфизм клеток и ядер.

17. Определение карциноэмбрионального антигена особенно важно:

а. Для ранней диагностики рака толстой кишки.

б. Для дифференциации доброкачественных полипов (аденом) кишки от рака.

в. Для раннего определения рака на фоне язвенного ко­лита.

г. Для дифференциации рака толстой кишки от рака поджелудочной железы.

д. Для послеоперационного наблюдения за возможным рецидивом рака толстой кишки.

**18. *Для каждой опухоли выберите характерный этиологический фактор.***

1. Папиллярная карцинома щитовидной железы.

2. Плоскоклеточный рак шейки матки.

3. Рак легкого.

4. Мезотелиома плевры.

5. Светлоклеточная папиллома влагалища.

а. Ионизирующая радиация.

б. Эстрогены.

в. Курение.

г. Вирус папилломы человека.

д. Асбест.

***19. Выберите положения, верные в отношении онкогенов.***

а. Онкогены являются нормальными генами клеток.

б. Могут обнаруживаться у некоторых вирусов.

в. Кодируют онкобелки, которые могут быть факторами роста или рецепторами к факторам роста.

г. Активация онкогенов происходит только при развитии опухоли.

д. В обычных условиях онкогены находятся в неактив­ном состоянии.

## ОТВЕТЫ

**1. д.** Единственным абсолютно достоверным признаком элокачественности опухоли является ее способность метастазировать, т.е. образовывать вторичные опухолевые узлы в различных органах и тканях. Морфологические критерии злокачественности, которые основываются на определении признаков клеточного атипизма (см. пункты “а”—“г”) также являются объективными (т.е. в большинстве случаев 1 помогают правильно определить степень злокачественности опухоли), но не абсолютными. Существуют опухоли, которые при наличии признаков клеточного атипизма характеризуются доброкачественным течением (например, ангиолейомиома почки и др.).

**2. г.** Большинство злокачественных мезенхим альных опухолей называются саркомами. Рак, или карцинома (в русском языке — синонимы),— злокачественная опухоль из эпителия. Тератома — опухоль, возникающая из зародыше­вых клеток (различных зародышевых листков) и представ­ленная различными тканевыми компонентами (например, дермоидная киста яичника содержит дериваты кожи, волосы, зубы и т.д.). Гамартома — опухолеподобный порок развития, представленный зрелыми тканями, не характерными для дан­ного органа (например, гамартома легкого обычно состоит из хряща).

**3. в.** С афлатоксином В1, так же как и с вирусом гепатита В и С, связывают высокие цифры заболеваемости гепатоцеллюлярным раком в Африке и южных районах Азии. Афлатоксин — продукт жизнедеятельности гриба Aspergillis flavus, которым могут быть заражены пищевые продукты.

**4. б, в.** С возникновением ультрафиолетового излучения можно связать возникновение меланомы, а также рака кожи.

**5. а, б, в.** Пигментная ксеродерма — наследственное забо­левание, при котором повышается чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам. Проявляется пятнистой пигмента­цией кожи с развитием гиперкератоза и отека, может приво­дить к развитию злокачественных опухолей кожи — раку кожи (плоскоклеточному, базально-клеточному) и меланоме. Возникновение фибросаркомы и ангиосаркомы ни с пигмент­ной ксеродермой, ни с инсоляцией не связано.

**6. г.** Ультрафиолетовое излучение увеличивает частоту опухолей кожи, усиливая образование димеров между сосед­ними парами тимина в ДНК. Эти изменения обычно устраня­ются с помощью механизмов репарации ДНК. При пигмент­ной ксеродерме развивается дефицит специфического фермента, устраняющего эти дефекты, что в конечном счете при водит к возникновению опухолей (рака, меланомы).

**7. 1 а, в, д; 2 а, б, г, д.** Доброкачественные опухоли облада­ют только признаками тканевого атипизма (неправильное соот­ношение паренхимы и стромы опухоли, неправильные размеры (форма тканевых структур), как правило, обладают экспансивым ростом — окружены соединительнотканной капсулой, граница с окружающими тканями четкая. Доброкачественные опухоли не метастазируют (метастаз — самый достоверный признак злокачественности). Злокачественные опухоли обладают не только тканевым, но и клеточным атипизмом, они, как правило, инфильтрируют прилежащие ткани (инвазивный, инфильтрирующий рост), метастазируют. Как доброкачествен­ные, так и злокачественные опухоли могут продуцировать гор­моны, а значит, проявляться определенным эндокринным син­дромом. Гормонпродуцирующие доброкачественные опухоли возникают в эндокринных органах или из клеток APUD-системы. Злокачественные опухоли из эндокринных клеток в силу клеточного атипизма обладают, как правило, меньшей эндо­кринной активностью, однако для многих злокачественных опухолей характерна эктопическая продукция гормонов (клет­ки рака легких может продуцировать АКТГ и пр.).

**8. а, б, в, г.** К признакам клеточного атипизма (характер­ного для злокачественных опухолей) относят полиморфизм клеток (и ядер), гиперхромию ядер (опухолевые клетки со­держат большее количество ДНК), неправильные митозы и др. Синтез опухолевой клеткой гормона нельзя считать про­явлением атипизма, если опухоль происходит из гормонпродуцирующей (эндокринной) ткани.

**9. в.** К предопухолевым процессам в настоящее время от­носят дисплазию, которая лучше всего изучена в эпителии:

характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием клеточного атипизма (различная величина и форма клеток, увеличение размеров ядер и их гиперхромия, нарастание числа митозов и их атипия) и наруше­нием гистоархитектоники (потеря полярности эпителия, его гисто- и органной специфичности, утолщение базальной мем­браны, нарушение соотношения различных ее компонентов и пр.). Выделяют 3 степени дисплазии эпителия: легкую, уме­ренную и тяжелую; при увеличении тяжести дисплазии воз­растает риск возникновения злокачественной опухоли.

**10. в, г, д.** Современные классификации опухолей постро­ены с учетом 3 основных принципов: поведения опухоли (.Доброкачественные опухоли и злокачественные), происхож­дения из определенных клеток и тканей (цитогистогенез) и степени дифференцировки клеток, которая определяет степень злокачественности опухоли. Иммунологические и ульт­раструктурный методы в настоящее время широко применятся для верификации многочисленных опухолей, однако универсальных классификаций, основанных на применении этих методов, нет.

**11. а, в, г,** **д.** Одним из основных свойств опухоли является ее атипизм — отличие от нормальной ткани. Атипизм может проявляться изменением структуры — морфологический ати­пизм (тканевой и клеточный), изменением метаболизма — био­химический атипизм (атипизм, определяемый с помощью гистохимических методов носит название гистохимического), из­менением антигенного состава опухолевой клетки (антигенный атипизм) и изменением функции клетки (по мере снижения дифференцировки клетки специфические функции клетки все более утрачиваются). Органного атипизма не существует.

**12. а, в, г.** К вторичным опухолевым изменениям относят кровоизлияния, некроз опухолевой ткани, петрификаты, ослизнение, воспаление и т.д. Чаще они возникают в злокачест­венных опухолях. Некроз связан с недостаточностью крово­снабжения, действием факторов защиты (в том числе иммун­ной), кровоизлияния обусловлены дефектно сформирован­ными сосудами в опухоли и инвазивным ее ростом. Инкапсу­ляция — не вторичный признак, это проявление экспансив­ного роста опухоли, характерного для доброкачественных опухолей. Метастазирование — основное свойство опухоли, которое она приобретает в результате опухолевой прогрес­сии, а не вторичный признак.

**13. а, г.** Под прогрессией опухоли (теория предложена Фулдсом) понимают постоянное изменение свойств опухоле­вой ткани в сторону увеличения ее злокачественности. С со­временных позиций в основе прогрессии лежат появление и отбор постоянно возникающих в опухоли новых клонов кле­ток: большинство опухолей развивается из одной клетки, т.е. какое-то время они являются моноклоновыми; в результате генетической нестабильности в опухолевых клетках возника­ют дополнительные мутации: выживают клоны более незави­симые (автономные) от макроорганизма, более устойчивые к действию иммунных факторов и химиотерапевтическим сред­ствам. Возникновение рецидива (возобновление опухолевого роста на месте удаленной опухоли) связано не с прогрессией, а с нерадикально выполненной операцией или несовершен­ным иным методом лечения. Опухоль возникает из оставших­ся клеток или расположенных вблизи метастатических узлов. Увеличение размеров — следствие роста опухоли, а не про­грессии. Некроз и кровоизлияния в опухолевом узле — вто­ричные изменения и непосредственно с опухолевой прогрессией не связаны.

**14. г.** Несмотря на прекрасную васкуляризацию, селезенка редко поражается метастазами различных опухолей. Очень редко также злокачественные опухоли метастазируют миокард (исключение составляет меланома). Рак (карцинома) чаще метастазирует лимфогенным путем, и первые мета­стазы обычно возникают в регионарных лимфатических узлах; саркомы (злокачественные мезенхимальные опухоли) метастазируют преимущественно гематогенным путем. Воз­никновение метастазов — сложный многоступенчатый про­цесс, который, помимо отделения опухолевых клеток от опу­холевого узла и интравазации (попадания опухолевого эмбола в просвет сосуда), включает его выживание в просвете со­суда (избежать факторов иммунной защиты опухолевому эмболу помогает покрытие его фибрином), а также импланта­цию и рост на новом месте. Поэтому наличие опухолевых клеток в просвете сосуда еще не свидетельствует об успешно завершенном метастатическом процессе.

**15. а, б, г.** Вирус Эпштейна—Барра — возбудитель ин­фекционного мононуклеоза, тесно связан с возникновением лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы. Вирус папилломы человека можно считать этиологическим факто­ром рака шейки матки. Вирус HTLV1 связывают с возникно­вением Т-клеточной лимфомы/лейкоза. Доказана этиологи­ческая роль вируса гепатита В в возникновении гепатоцеллюлярной карциномы.

**16. б.** Самым объективным признаком, позволяющим оце­нить прогноз (дальнейшее развитие, исход опухоли), являет­ся стадия опухолевого процесса, т.е. степень его распростра­ненности (прорастание в исходном органе и окружающих тканях, наличие метастазов). Второй признак, который учи­тывается при определении прогноза опухоли, — это морфоло­гическая степень злокачественности, в основе которой лежит степень дифференцировки опухоли (выраженность призна­ков клеточного атипизма). Размеры опухоли — признак, ко­торый используется для определения прогноза некоторых опухолей (в частности, мягкотканных), однако прогностичес­кая ценность его относительна.

**17.** **д.** Карциноэмбриональный антиген относится к онкофетальным, или эмбриональным опухолеспецифическим антигенам опухолей, свидетельствующим о недостаточной Дифференцировке клеток. Наиболее характерен для карциномы толстой и прямой кишки, но может определяться также и при раке поджелудочной железы, поэтому непригоден для их дифференциальной диагностики. Наибольшей ценностью обладает при диагностике возможных рецидивов рака толстой кишки

**18. 1 а; 2 г; 3 в, д; 4 д; 5 б.** Возникновение папиллярной карциномы щитовидной железы связывают с ионизирующей радиацией, увеличение количества этих опухолей — с ава­риями на АЭС, ядерными испытаниями. Плоскоклеточный рак шейки матки этиологически связан с вирусом папилломы человека. Не подвергается сомнению связь рака легкого с ку­рением, связь рака легкого с асбестозом. Мезотелиома плев­ры связана с асбестом (является профессиональным заболе­ванием у работающих на асбоцементном производстве). Светлоклеточная папиллома влагалища возникает чаще у девочек, матери которых во время беременности принимали эстрогены (диэтилстильбэстрол).

**19. а, б, в, д.** Протоонкогены — нормальные гены клеток, обычно находящиеся в неактивном состоянии. Активация протоонкогенов и превращение их в онкогены сопровождает­ся синтезом определенных белков — онкобелков. Онкобелки принимают участие в передаче митотических сигналов от кле­точной мембраны к ядерным генам: некоторые онкобелки яв­ляются гомологами факторов роста или гомологами рецепто­ров факторов роста. Кроме того, выделяют онкобелки, свя­занные с работой рецепторов и протеинкиназные белки, а также белки, передающие ростовые сигналы на ДНК. Таким образом, активация онкогенов сопровождается пролифера­цией клеток. Активация онкогенов — процесс, имеющий место не только при опухолях, но и в эмбриогенезе, а также при процессах регенерации.