ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

**1. Опухоли. Гемобластозы**

Опухоли (новообразование, бластома, неоплазма, тумор) занимают одно из важнейших мест в патологии человека. В США и Англии ежегодно 23- 25% всех случаев смерти от болезней приходится на долю злокачественных новообразований. Эти данные превышают лишь показатели смертности от сердечнососудистой патологии.

Наиболее современным определением опухолевого процесса является следующее: опухоль – патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки.

Существует 4 основные теории относительно этиологии опухолей:

вирусно-генетическая (лимфома Беркита, рак шейки матки);

физико-химическая (парафиновые производства, анилиновые красители, табак, радиоизотопы);

дизонтогенетическая теория (эмбриональные клеточно-тканевые смещения и порочно развитые ткани);

полиэтиологическая теория.

Выделяют следующие факторы риска опухолевого роста:

старение (наибольшее количество злокачественных образований регистрируется в возрастном интервале 55-74 лет);

влияние географических зон и факторов окружающей среды (например, смертность от рака желудка в Японии в 7-8 раз превышает средние показатели США, а в США - смертность от рака легкого превышает показатели Японии. По сравнению с Исландией в Новой Зеландии в 6 раз выше смертность от меланом). Велика роль УФО-облучения, профессиональных вредностей, вредных привычек (77% больных раком легкого – курильщики);

наследственность: группа наследственных опухолевых синдромов (наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки, нейрофиброматоз, пигментные гамартомы радужной оболочки) и семейные формы неоплазии, общими признаками которых являются возникновение в раннем возрасте, появлением минимум у двух и более родственников, частое формирование множественных поражений;

хронические пролиферативные изменения: очаговая гиперплазия, метаплазия и дисплазия эпителия бронхов, шейки матки. Наибольшее значение придают дисплазии.

Болезни, которые считаются предраком, делятся на облигатный предрак, то есть предрак, который почти всегда завершается развитием рака (врожденный полипоз толстой кишки, пигментная ксеродерма, нейрофиброматоз, нейробластома сетчатки), и факультативный, необязательный предрак (гиперпластически-диспластические процессы, например при хроническом атрофическом гастрите, хронической язве желудка, некоторых дисэмбриоплазиях, хронических неспецифических заболеваниях легких.). Латентный период рака касается облигатного предрака и исчисляется многими годами (до 30-40 лет).

Автономный (бесконтрольный) рост – первое основное свойство опухоли. Приобретенные клетками новые свойства, которые отличают их от нормальных клеток, есть атипизм. Таким образом, атипизм клеток, который касается структуры, обмена, функции, антигенной структуры, размножения, дифференцировки – вторая основная особенность опухолей.

Морфологический атипизм бывает нескольких видов:

тканевой (характерный для доброкачественных опухолей) ;

клеточный (характерный для злокачественных опухолей) ;

ультраструктурный;

биохимический;

гистохимический;

антигенный.

Молекулярные основы канцерогенеза. При всем разнообразии макро- и микроскопических признаков, характеризующих новообразование, последние развиваются по определенным законам. В основе канцерогенеза лежат нелетальные повреждения генетического аппарата (генома) клеток типа мутаций: генные, при которых изменяется количество или последовательность мононуклеотидов в пределах одного гена, или геномные, при которых меняется число хромосом или их наборов. Повреждения генома могут иметь наследственный характер или быть приобретенными вследствие воздействия факторов окружающей среды (химические вещества, радиация, вирусы). Генетическая концепция канцерогенеза подразумевает, что популяция опухолевых клеток – это результат размножения, идущего от одной клетки-родоначальницы клона, претерпевшей опухолевую трансформацию. В этом состоит смысл представления о моноклональном развитии опухолей.

Мишенями генетического воздействия при опухолевой трансформации являются нормальные регуляторные гены: протоонкогены-промоторы (активаторы) роста клеток и канцеросупрессорные гены (антионкогены), тормозящие рост. К генам, также имеющим важное значение в канцерогенезе, относятся гены, контролирующие программированный апоптоз. Протоонкогены могут становиться онкогенами при ретровирусной трансдукции или при воздействиях, трансформирующих их in situ в клеточные онкогены.

Механизмы трансформации протоонкогенов в онкогены включают:

- изменения структуры гена, приводящие к синтезу ненормального генного продукта (онкобелка) ;

- изменения регуляции экспрессии гена, приводящие к усиленной и несоответствующей продукции нормального по строению белка, стимулирующего пролиферацию.

Многоступенчатость канцерогенеза. Злокачественные опухоли возникают в результате ряда стадийных изменений:

- стадия инициации (начальной опухолевой трансформации генома клеток) ;

- стадия промоции (реализации опухолевого фенотипа).

Различают 3 вида роста опухолей:

экспансивный (опухоль растет самая из себя, отодвигая окружающие ткани, формируя псевдокапсулу). Такой рост характерен для доброкачественных опухолей, которые растут медленно;

опозиционный (рост опухоли за счет неопластической трансформации нормальных клеток в опухолевом поле);

инфильтрирующий (инвазивный, деструирующий рост) - врастание опухолей в окружающие ткани с разрушением их.

Макроскопически опухоль может иметь форму узла, гриба, напоминать цветную капусту, иметь сосочкову или бугристую поверхность. Кроме этого, опухоль может выступать над поверхностью ткани или прорастать орган, а также иметь изъязвленную поверхность. Размеры опухолей также бывают разнообразными. Консистенция опухоли зависит от преобладания в опухоли паренхимы (мягкая) или стромы (плотная). Для опухолей характерны вторичные изменения в виде кровоизлияний, некроза, воспаления, ослизнения, отложения извести. По отношению к просвету полого органа рост опухоли может быть (эндофитный – инфильтрирующий рост в толщу стенки органа) и экзофитный (экспансивный рост опухоли в просвет полости органа).

Большинство опухолей по своему строению напоминают орган, они имеют паренхиму и строму и называются органоидными. В тех случаях если преобладает либо паренхима либо строма, а другие компоненты мало развиты, опухоли называют гистиоидными (скир, медуллярний рак). Опухоли, которые соответствуют строению органа или ткани, в которой они возникают, называются гомологичными. Опухоли, которые отличаются от ткани, в которой возникли, называются гетерологичными. Опухоли, которые возникли вследствие гетеротопий, называются гетеротопичными. В зависимости от количества очагов возникновения опухолей различают уницентрический (один очаг) или мультицентрический (множественные очаги) рост.

В зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли делятся на:

доброкачественные (тканевой атипизм, гомологичные, органоидные, медленно растут, экспансивный рост, не метастазуют, не оказывают общего влияния на организм, иногда могут малигнизироваться);

злокачественные (клеточный, ультраструктурный и др. атипизм, гетерологичные, гистиоидные, быстро растут, инфильтрирующий рост, метастазируют, оказывают общее влияние на организм);

опухоли с местнодеструирующим ростом (не метастазируют, но характеризуются инфильтрирующим ростом).

Морфогенез опухолей можно распределить на стадии:

- предопухолевые изменения;

- формирование и прогрессия опухолей. В ходе прогрессии опухоль приобретает несколько свойств: избыточный рост, инвазию, способность к метастазированию.

Гистогенез опухолей – установление их тканевого происхождения, то есть из какой ткани опухоль развилась. В доброкачественных опухолях, построенных из дифференцированных клеток, установить гистогенез несложно. В опухолях из недифференцированных клеток, которые утратили схожесть с клетками исходной ткани, установить гистогенез бывает очень тяжело, а иногда даже невозможно.

Классификация опухолей построена на гистогенетическом принципе:

I.Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органонеспецифические).

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

III. Мезенхимальные опухоли.

IV. Опухоли меланинобразующей.

Y. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.

VI. Опухоли системы крови.

VII. Тератомы.

Важнейшими клинико-морфологическими проявлениями опухолевого роста являются:

- местное воздействие первичного опухолевого узла или процесса (сдавление и прорастание окружающих тканей, стенозы трубчатых или полых органов, вторичное инфицирование и изъязвление и т.д.);

- нарушение гемостаза (политромбофлебит, тромбоэмболия, кровотечения, хроническая форма ДВС-синдрома);

- метастазы (метастатический процесс может начаться, когда диаметр опухоли достигнет 1 см, а масса примерно 10 в 9 степени клеток);

- системные неметастатические воздействия (раковая кахексия, паранеопластические синдромы – кальциемия, эндокринопатии).

Прорастание окружающих тканей и дистантное распространений по лимфатическим и кровеносным сосудам – главные отличительные признаки злокачественного роста. Чаще всего они являются причинами смерти больных. Для того чтобы опухолевые клетки освободились из первичного узла, затем проникли в лимфатическое или кровеносное русло и начали вторичный рост в каком-либо другом месте, им нужно пройти ступени метастатического каскада:

1. инвазия во внеклеточный матрикс:

- разъединение и освобождение опухолевых клеток из связей с соседними раковыми и немалигнизированными клетками;

- проникновение опухолевой клетки через базальную мембрану эпителия;

- прикрепление опухолевой клетки к компонентам матрикса и расщепление его;

- миграция опухолевых клеток в сосуд через его базальную мембрану.

2. сосудистая диссеминация с последующим расселением опухолевых клеток в тканях: при циркуляции в кровотоке опухолевые клетки бывают весьма чувствительны к разрушающему воздействию естественных иммунных сил (лимфоциты, относящиеся к классу NK- клеток). В ходе циркуляции опухолевые клетки склонны к группированию благодаря механизмам гомотипических (родственных) адгезий и гетеротипических адгезий с элементами крови (эритроцитами, тромбоцитами). Формирование тромбоцитарно-опухолевых агрегатов увеличивает шансы малигнизированных клеток на выживание и последующую имплантацию. Первой ступенью экстравазального распространения опухолевых клеток является ее прикрепление к эндотелию, после чего опухолевый эмбол проникает через базальную мембрану сосуда в экстравазальные ткани. Некоторые органы-мишени выделяют хемоаттрактанты, привлекающие к этим органам малигнизированные клетки.

Метастазы могут быть: гематогенными, лимфогенными, имплантационными и смешанными. Характерная очередность метастазирования эпителиальных опухолей – вначале лимфогенно, а затем гематогенно – объясняется более близким расположением к эпителию лимфатических сосудов, а также отсутствием в лимфатических капиллярах базальных мембран.

**2. МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

В онтогенетическом развитии организма мезенхима дает начало соединительной ткани, сосудам, мышцам, опорно-двигательному аппарату, серозным оболочкам, а также кроветворной системе.

Доброкачественные опухоли: фиброма, дермоид, дерматофиброма, липома, гибернома, лейомиома, рабдомиома, зернисто-клеточная опухоль, гемангиома, глобусная опухоль, лимфангиома, доброкачественная синовиома, доброкачественная мезотелиома, доброкачественная остеобластома, остеома, хондрома, доброкачественная хондробластома, гигантско-клеточная опухоль.

Фиброма – опухоль из соединительной, фиброзной ткани. 2 вида: плотная и мягкая. Локализуется в коже, теле матки, молочной железе и других органах. Дермоид – плотная фиброма передней стенки живота, склонная к инфильтративному росту, рецидивирует.

Дерматофиброма (гистиоцитома) – опухоль в виде небольшого узла желтого цвета, встречается в коже нижних конечностей. Построена из капилляров, соединительной ткани, среди клеток гистиоциты, фибробласты, макрофаги, гигантские клетки Тутона.

Липома – опухоль из желтого жира, встречается везде, где есть жировая ткань. Разновидностью опухоли является внутримышечная липома (местнодеструирующая опухоль).

Лейомиома – опухоль из гладких мышц. Если опухоль имеет очень развитую строму, ее называют фибромиомой.

Рабдомиома – опухоль из поперечнополосатых мышц.

Зернисто-клеточная опухоль (опухоль Абрикосова) – незначительных размеров, в капсуле, локализуется в языке, коже, пищеводе.

Гемангиома – сборное понятие. Выделяют виды гемангиом: капиллярная, венозная и кавернозная гемангиома, а также доброкачественная гемангиоперицитома.

Гломусная опухоль - в коже кистей и стоп, на пальцах. Среди щелевидных сосудов, окруженных муфтами из эпителиоидных (глобусных) клеток, много нервов.

Лимфангиома – развивается из лимфатических сосудов.

Синовиома – возникает из синовиальных элементов, построена из крупных полиморфных клеток (гигантома).

Доброкачественная мезотелиома – мезенхимальная опухоль в серозных оболочках (плевре), напоминает фиброму.

Остеома - развивается как в трубчатых, так и в губчатых костях, чаще в костях черепа. Различают губчатую и компактную остеомы.

Доброкачественная остеобластома (остеоид-остеома).

Доброкачественная хондробластома. В сравнении с хондромой в ней находятся хондробласты и хондроидное межуточное вещество, выражена реакция остеобластов.

Злокачественные опухоли: фибросаркома, вибухающая дерматофиброма, липосаркома, злокачественная гибернома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная зернисто-клеточная опухоль, ангиосаркома, лимфангиосаркома, синовиальная саркома, злокачественная мезотелиома, остеосаркома, хондросаркома. Злокачественная мезенхимальна опухоль называется “саркома” (от греч. sarcos - мясо). На разрезе такая опухоль серовато-беловатого цвета, имеет вид рыбьего мяса; метастазирует преимущественно гематогенным путем.

Фибросаркома – злокачественная опухоль из волокнистой соединительной ткани. Различают дифференцированную и низко дифференцированную фибросаркомы.

Липосаркома – злокачественная опухоль из жировой ткани. Различают высоко дифференцированную липосаркому, миксоидную (эмбриональную), круглоклеточную, полиморфноклеточную.

Ангииосаркомы делятся на злокачественные гемангиоэндотелиомы и злокачественные гемангиоперицитомы.

**3. ОПУХОЛИ МЕЛАНИОБРАЗУЮЩЕЙ ТКАНИ**

Невусы – встречаются в коже (на лице, туловище и в других местах), имеют вид выбухающих образований темного цвета. Различают несколько видов невусов:

- пограничный (меланомоопасный невус);

- внутридермальный (меланомонеопасный невус);

- сложный (смешанный), представляет собой комбинацию двух первых форм, клинически мало отличим от пограничного;

- эпителиоидный (веретенообразный или ювенильный);

- голубой (меланомоопасный невус)

Кроме названных наиболее распространенных невусов различают: невус Ота (глазо-верхнечелюстной невус), гигантский пигментный невус (врожденный невус), галоневус (меланомонеопасный нвус, окуржен депигментированным ободком), монгльское пятно (врожденное образование, встречающееся как правило у лиц желтой расы, локализуется в пояснично-крестцовой области, по мере роста – исчезает), пигментированный фиброэпителиальный невус (меланомонеопасный невус), пигментированный папилломатозный невус (меланомонеопасный невус), пигментированный веррукозный невус (меланомонеопасный невус), линейный эпидермальный папилломатозный или веррукозный невус.

Меланома – злокачественная опухоль из меланобластов, характеризующаяся быстрым ростом и выраженной склонностью к метастазированию (ранние лимфогенные и гематогенные метастазы). Опухоль может локализоваться в коже, пигментной оболочке глаза, мозговом слое надпочечников, мозговых оболочках мозга, иногда – в слизистых оболочках. Меланома может быть в виде поверхностно-распространяющейся формы (коричнево с черными вкраплениями пятно) или в виде узла, бляшки (узловая форма). Встречаются безпигментные меланомы.