

Непролиферативные и пролиферативные поражения женской репродуктивной системы крыс и мышей

(по материалам Проекта INHAND (Международная гармонизация номенклатуры и диагностических критериев поражения крыс и мышей) Dixon D., Alison R., Bach U., et al. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System// J Toxicol Pathol 2014; 27 (3&4 Suppl): 1S–107S)

Продолжение, начало в Т. 13, № 2/2019 – Т. 15, № 3/2021

Саркома, стромальная, эндометрия (М), матки (рис. 169 и 170)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Саркома мезенхимальная; Саркома матки

Патогенез/клетка происхождения
Строма эндометрия матки

Диагностические признаки:

- может находиться в стенке матки или быть в виде полипоидных масс, выступающих в просвет;
- основная масса состоит из стромальных веретенообразных клеток с переменным количеством коллагена и выстеленных эндотелием сосудистых пространств;
- инвазия в соседнюю ткань присутствует;
- может присутствовать в полипоидной массе;

- клетки представляют собой слабо дифференцированные веретенообразные клетки;
- может присутствовать клеточный плеоморфизм;
- границы клеток нечеткие;
- цитоплазма от скудной до умеренной, бледная и эозинофильная;
- ядра эллиптические, удлинённые и гиперхроматические. Они могут казаться овальными или круглыми на поперечном сечении;
- митотические фигуры многочисленны;
- возможны области кровоизлияния и некроза;
- метастазы встречаются редко;
- может давать положительную реакцию на S-100 и виментин, а отрицательную – на десмин и актин.

Дифференциальные диагнозы

- Лейомиосаркома или фибросаркома, или шваннома, злокачественные:
- диагноз должен быть сделан путем исключения различных



морфологических характеристик и характера роста, для чего могут быть полезны специальные красители. Следует отличать от других мезенхимальных опухолей с помощью специальных красителей. Диагноз может быть легко поставлен, если злокачественное поражение возникает в стромальном полипе эндометрия.

Полип стромальный эндометрия:

- стромальный полип эндометрия отличается полипоидным выростом в просвет, а также зрелостью поддерживающей стромы и отсутствием инфильтрации.

Ссылки

Goodman and Hildebrandt (1987e), Greaves (2012), Greaves and Faccini (1984), Leininger and Jokinen (1990).

Саркома, гистиоцитарная (М), матки (рис. 171 и 172)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Саркома клеток ретикулума

Патогенез/клетка происхождения

Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы

Диагностические признаки:

- единая популяция гистиоцитарных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой;
- ядра темные, плеоморфные, слегка вытянутые, изогнутые или сложенные;
- характерен очаговый некроз, окруженный палисадными клетками;
- могут присутствовать многоядерные гигантские клетки и фагоцитоз;
- печень почти всегда вовлечена.

Дифференциальные диагнозы

Шваннома, злокачественная:

- плохо дифференцированные злокачественные шванномы могут напоминать гистиоцитарную саркому, однако им не хватает гигантских клеток и обильной эозинофильной цитоплазмы, и они хорошо окрашиваются с S-100.

Лейомиосаркома:

- плохо дифференцированные лейомиосаркомы могут также напоминать гистиоцитарную саркому, однако они не являются многоцентровыми поражениями, и печень не участвует.

Лимфома, злокачественная, плеоморфная:

- клетки могут быть похожими, однако цитоплазма менее эозинофильна, а гигантские клетки отсутствуют. Также участвуют лимфатические узлы.

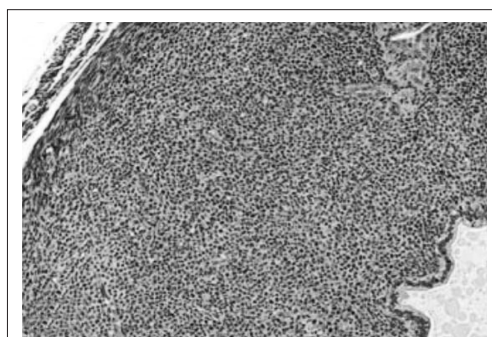


Рис. 171. Саркома гистиоцитарная, матка, мышь

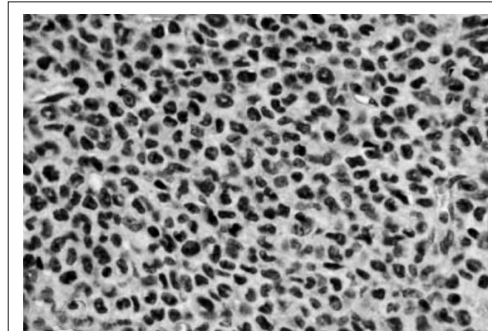


Рис. 172. Саркома гистиоцитарная, матка, мышь

Децидуальная реакция:

- большие круглые или многоугольные клетки с эозинофильной цитоплазмой при децидуальном изменении у старых крыс имитируют гистиоцитарную саркому и могут образовывать полипоидную массу, однако ядра большие и бледные. Это не мультицентровые поражения, и печень не участвует.

Комментарий

Лизозим, MAC-2 и F4/80 являются надежными и специфическими маркерами у мышей.

Ссылки

Davis et al. (1999), Frith et al. (2001), Nao et al. (2010).

Папиллома, плоскоклеточная (В), матки; шейки матки; вагины (см. Раздел Шейка матки и вагина). Аденома эндометрия (В), матки (рис. 173 и 174)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения
Эндотелиальный эпителий

Диагностические признаки:

- в первую очередь опухоль матки, но может возникать из шейки матки или появляться во влагалище путем распространения;

- возникает из поверхностного эпителия и может иметь либо широкую основу, либо тонкую ножку;
- эпителий хорошо дифференцирован и расположен в папиллярных, железистых или трубчатых структурах, которые облицованы кубовидными и столбчатыми клетками толщиной от одного до двух слоев клеток;
- некоторые железистые структуры могут содержать кисты, заполненные экссудатом;
- очаговая плоскоклеточная метоплазия может присутствовать особенно вблизи шейки матки;
- образует хорошо очерченные одиночные массы, которые могут сжимать, но не вторгаться в окружающий эндометрий или соседний миометрий, или выступать в просвет матки;
- используется термин «Папиллярная», если преобладающая картина роста опухоли является папиллярной.

Дифференциальные диагнозы

Полип железистый:

- можно спутать с эндометриальным железистым полипом. Хорошо дифференцированная строма эндометрия, как правило, является постоянной особенностью железистого полипа эндометрия, но при папиллярной аденоме пролиферация стромы незначительна или отсутствует.



Гиперплазия, железистая, фокальная:

– этот тип гиперплазии характеризуется увеличением эпителиального компонента в нормальных морфологических границах.

Гиперплазия стромального эндометрия:

– стромальная гиперплазия эндометрия обычно представляет собой диффузное поражение, связанное с эндометрием, тогда как аденомы являются очаговыми пролиферативными поражениями.

Аденокарцинома эндометрия:

– аденокарцинома имеет цитологические характеристики злокачественной опухоли, то есть, инфильтративную картину роста, атипию и/или метастазы.

Комментарий

Редкая опухоль, но может быть получена экспериментально с помощью некоторых химических веществ и гормонов.

Ссылки

Anisimov and Nikonov (1990), Davis et al. (1999), Davis et al. (2001), Frith and Ward (1988), Goodman and Hildebrandt (1987c), Greaves and Faccini (1984), Leininger and Jokinen (1990), Squire et al. (1978), Turusov et al. (1994).

Аденокарцинома, эндометрия (М) матки; шейки матки (рис. 175 и 176)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Эндометриальная карцинома; Аденокарцинома эндометрия

Патогенез/клетка происхождения

Эндотелиальный эпителий

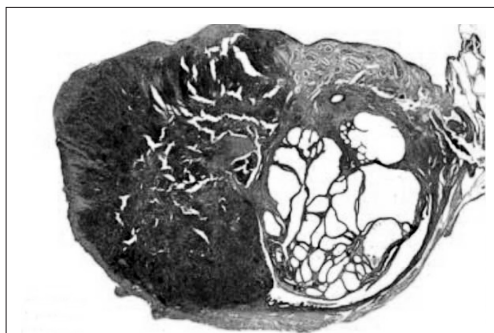


Рис. 175. Аденокарцинома эндометрия, матка, крыса



Рис. 176. Аденокарцинома эндометрия, матка, крыса

Диагностические признаки:

- в первую очередь опухоль матки, но может проявляться в шейке матки или влагалище при метастазировании;
- опухоли, как правило, плохо очерчены и вторгаются в миометрий, могут проникать в просвет матки и закрывать его, могут включать шейку матки или метастазировать в отдаленные места;
- эпителиальные клетки образуют сплошные гнезда, тяжи, папиллярные или ацинарные структуры, которые находятся внутри или поддерживаются стромой;
- эпителий может быть хорошо дифференцированным, анапластическим или проявлять клеточную и ядерную атипию, плеоморфизм и митоз;
- опухолевые клетки, как правило, имеют форму от кубовидной до

- столбчатой и обычно формируют один или два клеточных слоя. В некоторых случаях множественные клеточные слои могут давать эффект нагромождения;
- просветы ацинусов опухоли могут быть кистозными и содержать скопления клеточных остатков, смешанных с воспалительными клетками и секреторным материалом;
 - области некроза и кровоизлияния могут также присутствовать в опухолях.

Дифференциальные диагнозы

Аденома, эндометрия:

- характеризуется как одиночная и ограниченная масса, состоящая из хорошо дифференцированных эпителиальных клеток без атипии или с высокими темпами роста.

Карцинома, аденосквамозная:

- эти опухоли имеют по меньшей мере 10 % или более плоскоклеточной дифференцировки.

Комментарий

Необычная опухоль у многих линий крыс и мышей, но может быть индуцирована экспериментально у грызунов определенными химическими веществами, такими как бромэтан, хлорэтан и этиленоксид, эстрогенными соединениями и гормонами. Перинатальное лечение эстрогенными соединениями индуцировало аденокарциному эндометрия у крыс и мышей. Кроме того, линии крыс, такие как Donryu, B6D/F1 и Wistar Han, склонны к самопроизвольному развитию аденокарциномы эндометрия. Плоскоклеточная дифференциация наблюдалась при аденокарциномах.

Ссылки

Davis et al. (1999), Deeb et al. (1981), Deeb et al. (1995), Dixon et al. (1999), Goodman and Hildebrandt

(1987a), Leininger and Jokinen (1990), Maekawa (1994), Nagaoka et al. (1994), Newbold et al. (2001), Newbold et al. (2007), Picut et al. (2003), Yoshida et al. (2002).

Карцинома аденосквамозная (M), матки; шейки матки (рис. 177)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Аденоакантома, злокачественная

Патогенез/клетка происхождения

Эндотелиальный эпителий

Диагностические признаки:

- в первую очередь опухоль матки, но может возникать из шейки матки или появляться во влагалище путем распространения;
- аденокарцинома с очагами или зонами плоскоклеточной эпителиальной дифференцировки, в которых по крайней мере 10 % или более поражения должно быть плоскоклеточным.

Дифференциальные диагнозы

Аденокарцинома эндометрия:

- дифференциация аденокарциномы и аденосквамозной карциномы производится по степени плоскоклеточной

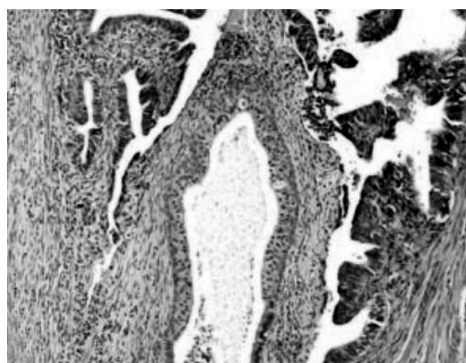


Рис. 177. Карцинома аденосквамозная, матка, мышь

дифференцировки (> 10 % при аденосквамозной карциноме).

Карцинома плоскоклеточная:

- эти опухоли не имеют значительных железистых компонентов.

Ссылки

Ashley (1990), Campbell (1987).

Карцинома плоскоклеточная (М), матки; шейки матки; вагины (рис. 178 и 179)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Карцинома эпидермоидная

Модификации

Ороговевающая; неороговевающая

Патогенез/клетка происхождения

Происходит из эпителия эндометрия или поверхностного эпителия влагалища. Может быть представлена и эпителием шейки матки с плоскоклеточной дифференцировкой

Диагностические признаки:

- первичную плоскоклеточную карциному из эпителия эндометрия нужно отличать от плоскоклеточных карцином, возникающих из вагинального эпителия или эпителия шейки матки;

– клетки, собранные в тяжи и гнезда, могут иметь экзофитную картину роста или могут проникать глубоко в субмукозу, мускулатуру, серозную оболочку и смежные органы;

– опухолевые клетки большие и многоугольные с явными везикулярными ядрами, содержащими одно или несколько ядрышек;

– эпителий на поверхности просвета заметно утолщенный, диспластический и ороговевающий («кератиновый жемчуг»). «Кератиновый жемчуг» может также присутствовать в более глубоких тканях;

– обычно хорошо дифференцирована и сильно инфильтрирована лейкоцитами;

– строма может быть скудной или обильной, дающей уплотненную структуру.

Дифференциальные диагнозы

Папиллома плоскоклеточная:

– дифференциация между плоскоклеточной папилломой и плоскоклеточной карциномой производится по картине роста опухоли и отсутствию выраженной атипии и инвазии в соседнюю ткань при папилломе.

Карцинома аденосквамозная:

– дифференциация карциномы плоскоклеточной и аденосквамозной карциномы производится по наличию, прежде всего, железистой

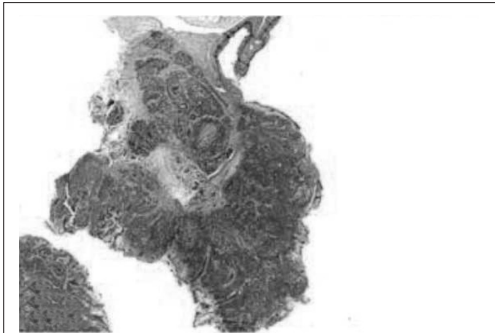


Рис. 178. Карцинома плоскоклеточная, матка, крыса

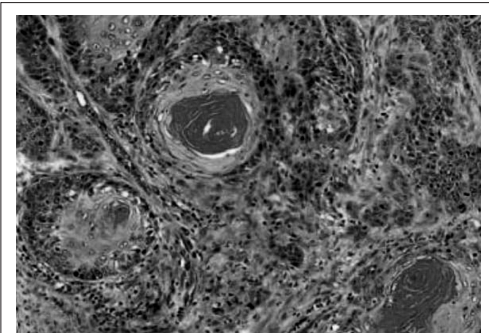


Рис. 179. Карцинома плоскоклеточная, матка, крыса

трубчатой структуры в аденосквамозной карциноме. С другой стороны, плоскоклеточная карцинома имеет более плотную картину роста и не проявляет железистой структуры.

Кератоакантома:

- дифференциация между кератоакантомой и плоскоклеточной карциномой основана на ее низкой митотической скорости, отсутствии инвазии и степени дифференцировки клеток при кератоакантоме.

Метастазы.

Ссылки

Anisimov and Nikonov (1990), Ashley (1990), Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Goodman and Hildebrandt (1987d), Gopinath et al. (1987), Greaves (2012), Greaves and Faccini (1984), Leininger and Jokinen (1990).

Карцинома эмбриональная (М), матки; шейки матки; яичника (см. Раздел «Яичник»)

Карцинома желточного мешка (М), матки; шейки матки; яичника (см. Раздел «Яичник»)

Хориокарцинома (М), матки; шейки матки; яичника (см. Раздел «Яичник»)

Опухоль смешанная Мюллера (Müllerian), доброкачественная (В) матки; шейки матки

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Доброкачественная смешанная мезодермальная опухоль

Модификации

Гомологическая; Гетерологическая

Патогенез/клетка происхождения

Плюрипотентные мезодермальные клетки мюллеровых протоков

Диагностические признаки:

- опухоль в первую очередь может возникать в яичниках, матке (шейке матки, влагалище);
- хорошо ограниченное полипоподобное поражение, выступающее в просвет матки;
- опухоль состоит из смеси хорошо дифференцированных доброкачественных эпителиальных и доброкачественных мезенхимальных элементов;
- можно различить два типа:
 - гомологичный тип – доброкачественные мезенхимальные элементы происходят из типов клеток, которые являются нормальным компонентом вовлеченной ткани и могут быть дифференцированы по отношению к фиброзной ткани, гладкомышечной и/или стромоподобной ткани эндометрия;
 - гетерологичный тип – гетерологичный тип содержит доброкачественные мезенхимальные элементы, которые обычно не встречаются в матке, такие как клетки поперечнополосатых мышц, хряща, костной и/или жировой ткани.

Дифференциальные диагнозы

Опухоль, смешанная Мюллера (Müllerian), злокачественная:

- (гомологичная или гетерологичная) опухоль состоит из примеси злокачественных эпителиальных и мезенхимальных элементов.

Тератома доброкачественная или тератома злокачественная:

- тератома содержит ткани, полученные из трех слоев зародышевых клеток, то есть, мезенхимальных, эпителиальных и нейрональных тканей.

Аденома эндометрия:

- опухоль, состоящая только из эпителиальных элементов, часто образующих железистые структуры.

Комментарий

Опухоли, происходящие из зачатков Мюллеровых протоков, демонстрируют двухфазную картину роста и могут проявлять как эпителиальные, так и мезенхимальные характеристики. Иммуногистохимические характеристики, такие как экспрессия эпителиальных маркеров в опухолевых мезенхимальных структурах, указывают на общее происхождение клеток-предшественников.

Ссылки

Kaspereit-Rittinghausen and Deereberg (1990), van den Brink-Knol and van Esch (2010).

Опухоль, смешанная Мюллера (Müllerian), злокачественная (М), матки; шейки матки (рис. 180)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Злокачественная смешанная мезодермальная опухоль; Карциносаркома

Модификации

Гомологическая; Гетерологическая

Патогенез/клетка происхождения

Плюрипотентные мезодермальные клетки мюллеровых протоков

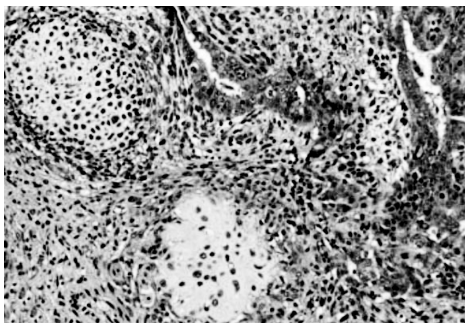


Рис. 180. Опухоль Мюллера (Müllerian), смешанная, злокачественная (ОМСЗ), матки, крыса

Диагностические признаки:

- опухоль в первую очередь может возникать в яичниках, матке (шейке матки, влагалище);
- опухоль часто является полипоидной и выступает в просвет вовлеченной ткани. Наблюдается локальная инвазия окружающих тканей;
- инфильтративно растущая, сильно злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальных и мезенхимальных элементов;
- как эпителиальные, так и мезенхимальные компоненты опухоли могут варьировать от доброкачественных, хорошо дифференцированных, до слабо дифференцированных или анапластических клеточных элементов;
- в менее дифференцированных участках ядра могут быть очень плеоморфными и причудливыми;
- митотические фигуры часто встречаются во всех злокачественных элементах;
- можно различить два типа:
 - гомологический – мезенхимные элементы происходят из типов клеток, которые являются нормальными составляющими вовлеченной ткани и могут быть дифференцированы по отношению к фиброзной ткани, гладкомышечной и/или стромоподобной ткани эндометрия;
 - гетерологический тип – содержит мезенхимальные элементы, которые обычно не встречаются в матке, такие как клетки поперечнополосатых мышц, хряща, костной и/или жировой ткани. Часто присутствуют области с хрящевой и рабдомиосаркомальной дифференцировкой.

Дифференциальные диагнозы

Опухоль смешанная Мюллера (Müllerian), доброкачественная:

- в доброкачественном варианте этой опухоли как эпителиальные, так и

мезенхимальные элементы опухоли хорошо дифференцированы, не имеют злокачественных характеристик и хорошо очерчены.

Тератома, доброкачественная или тератома, злокачественная:

– тератома содержит ткани, полученные из трех слоев зародышевых клеток, то есть, мезенхимальных, эпителиальных и нейрональных тканей.

Рабдомиосаркома:

– опухоль состоит только из злокачественных рабдомиобластов, часто проявляющих поперечную исчерченность.

Комментарий

Опухоли, полученные из зачатка мюллеровских протоков, демонстрируют двухфазную картину и могут проявлять как эпителиальные, так и мезенхимальные характеристики. Саркоматозная часть может дифференцироваться в узнаваемые гладкие или поперечно-полосатые мышцы, хрящи и жировые ткани (гетерологичная смешанная опухоль). Термин гомологичная смешанная опухоль используется, если опухоль состоит только из желез и злокачественной мезенхимы. Иммуногистохимические характеристики, такие как экспрессия эпителиальных маркеров в опухолевых мезенхимальных структурах, указывают на общее происхождение клеток-предшественников. Метастазы в целом являются эпителиальными, а не мезенхимальными или комбинациями.

Ссылки

Kaspereit-Rittinghausen and Deenberg (1990), van den Brink-Knol and van Esch (2010).

Тератома, доброкачественная (В) матки; яичника (см. Раздел «Яичник»)

Тератома, злокачественная (М) матки; яичника (см. Раздел «Яичник»)

Лейомиома (В) матки; шейки матки; вагины (рис. 181 и 182)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Миометрия; мезоовариальная; матки

Патогенез/клетка происхождения

Гладкомышечная клетка

Диагностические признаки:

- опухоли в основном встречаются в матке и мезовариуме, но могут возникать в шейке матки и влагалище;
- как правило, хорошо отграниченные массы, которые могут быть одиночными или множественными и сжимать смежные структуры;
- опухолевые клетки образуют переплетенные пучки и мутовки, напо-

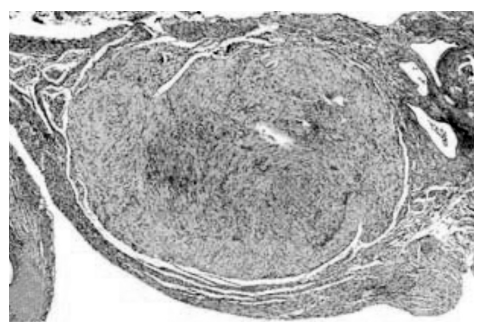


Рис. 181. Лейомиома, матка, мышь

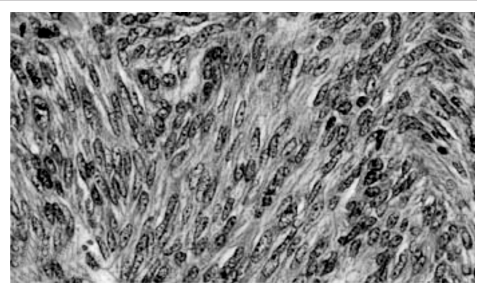


Рис. 182. Лейомиома, матка, мышь

- минающие нормальные гладкомышечные клетки;
- различные количества коллагеновой ткани и степень васкуляризации;
 - опухолевые клетки имеют веретеновидную форму, обильную эозинофильную цитоплазму, отчетливые границы и «сигарообразные» или тупоконечные ядра;
 - существует минимальный ядерный плеоморфизм, а митотические фигуры встречаются редко.

Дифференциальные диагнозы

Лейомиосаркома:

- клеточный и ядерный плеоморфизм, слабоограниченная и инвазивная опухоль с веретеновидными опухолевыми клетками, имеющими выраженные ядрышки и митотическую активность.

Фиброма:

- отличается экстенсивным образованием коллагена, которое может быть выявлено специальными красителями, такими как окраска по ван Гизону (van Gieson) или трихроматическое окрашивание по Массону (Masson's Trichrome stain).

Комментарий

Продольные миофибриллы обнаруживаются в клетках лейомиомы с использованием окрашивания фосфовольфрамовой кислотой и гематоксилином (РТАН) и могут использоваться для дифференцировки этих клеток от фибробластов или фиброцитов. Большинство клеток лейомиомы являются иммунореактивными для десмина и гладкомышечного альфа-актина. Было показано, что диэтилстильбэстрол (DES) вызывает лейомиомы матки у мышей CD-1 после экспозиций в период развития. Гладкомышечные клетки матки экспрессируют рецепторы эстрогенов и, по-

видимому, чувствительны к гормонам.

Ссылки

Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Ernst et al. (2001a), Newbold et al. (2002)

Лейомиосаркома (М) матки; шейки матки; вагины (рис. 183 и 184)

Вид

Мышь; Крыса

Модификации

Маточная

Патогенез/клетка происхождения

Плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки, клетки гладкой мускулатуры.

Диагностические признаки:

- опухоли в основном встречаются в матке и мезоовариуме, но могут возникать в шейке матки и влагалище;

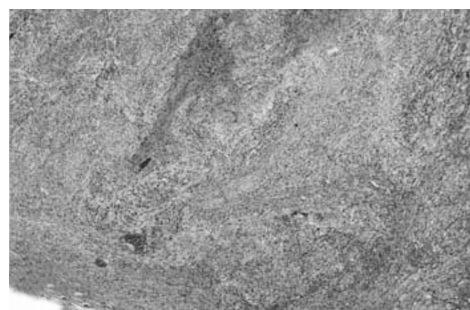


Рис. 183. Лейомиосаркома, матка, крыса

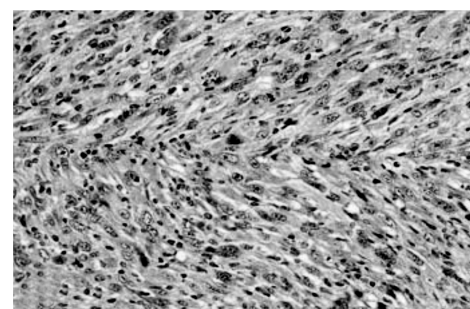


Рис. 184. Лейомиосаркома, матка, мышь

- плохо отграниченная масса с неорганизованными и инвазивными структурами роста, хотя метастазы не распространены;
- появляется гиперцеллюлярность из-за уменьшения количества цитоплазмы в анапластических клетках;
- опухолевые клетки скручены в плеоморфные образования и имеют тупоконечные вплоть до овальных ядра;
- ядра могут быть плеоморфными и обладают высокой митотической активностью, видимыми ядрышками и гиперхромностью;
- могут присутствовать многоядерные опухолевые клетки;
- может присутствовать некоторая коллагеновая строма и различная степень васкуляризации;
- могут присутствовать очаговые области кровоизлияния, некроза или кисты.

Дифференциальные диагнозы

Лейомиома:

- обычно не хватает клеточного плеоморфизма и атипии, митоза и локальной инвазии.

Фибросаркома:

- обычно увеличивается количество коллагена и есть отрицательная иммунореактивность относительно гладкомышечного альфа-актина и десмина. Отсутствие характерных сигарообразных или тупоконечных ядер гладкомышечных клеток.

Фибросаркома, плеоморфная:

- имеет несколько моделей роста, характеризующихся как складчатая, фасцикулярная, миксоидная и плеоморфная, причем, плеоморфная и миксоидная модели роста наиболее распространены. В этой опухоли обнаружены гигантские многоядер-

ные клетки, эритрофагоцитарные клетки и пенистые клетки.

Саркома, гистиоцитарная:

- состоит из клеток по форме от веретенообразных до округлых, с темными ядрами и достаточным количеством эозинофильной цитоплазмы. Опухолевые клетки могут быть расположены беспорядочно или в завитках. Опухолевые клетки могут приобретать веретенообразную форму, напоминающую клетки соединительной ткани или фибробласты, и гигантские клетки могут присутствовать во всех опухолях.

Комментарий

Продольные миофибриллы обнаруживаются в клетках лейомиомы с использованием окраски фосфовольфрамовой кислотой-гематоксилином (РТАН) и могут использоваться для дифференцировки этих клеток от фибробластов или фиброцитов. Большинство клеток лейомиосаркомы являются иммунореактивными относительно десмина и гладкомышечного альфа-актина, TGF-альфа и EGF-рецептора. Гладкомышечные клетки матки экспрессируют рецепторы эстрогенов и, по-видимому, чувствительны к гормонам.

Ссылки

Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Ernst et al. (2001a), Moore et al. (2000).

Матеріал підготували:

Л. В. Бондаренко,

А. В. Матвієнко

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ»