


К.М.Н., доцент Ковров К.Н.

**Учение
об опухолях**



Синонимы, термины

- ◆ новообразование,
- ◆ неоплазма (*neoplasma*),
- ◆ бластома (*blastoma*),
- ◆ тумор (*tumor*),
- ◆ онкос (*oncos*);
- ◆ эпителиома – доброкачественная опухоль из эпителия,
- ◆ рак или карцинома (*cancer, carcinoma*) – злокачественная опухоль из эпителия,
- ◆ саркома (*sarcoma*) – злокачественная опухоль мезенхимального происхождения.

Определения

- ◆ Дж. Юинг (1940): основное свойство злокачественной опухоли – «наследственно обусловленный автономный рост».
- ◆ В. Уиллис (1967): злокачественная опухоль – «патологическая масса ткани с чрезмерным, некоординированным ростом, который сохраняется даже после прекращения действия факторов, его вызвавших».
- ◆ А.И. Струков, В.В. Серов (1995): злокачественная опухоль – «патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением (ростом) клеток».
- ◆ М.А. Пальцев, Н.М. Аничков (2005): опухоль – «патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки».

Эпидемиология

- ◆ Онкологические заболевания многие годы уверенно занимают 2 место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистой патологии.
- ◆ Наблюдается рост заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всех странах мира.
- ◆ Из-за тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин опухоли имеют шанс стать лидером среди причин смерти в XXI в.
- ◆ Ежегодно в мире:
 - регистрируется около 5,9 млн. новых случаев злокачественных опухолей;
 - погибает 2 млн. больных.
- ◆ В России число больных с впервые выявленным диагнозом злокачественного новообразования в 1999 г. составило 303,3 на 100 тыс. человек.
- ◆ При этом летальность в течение 1 года с момента постановки диагноза – 36,2%.

Этиология опухолей

- ◆ Различные этиологические факторы, способные вызвать развитие опухолей, называют канцерогенными факторами (канцерогенами).
- ◆ Основные группы канцерогенов: химические, физические (радиационные) и вирусные.
- ◆ Полагают, что 80–90% злокачественных опухолей – результат неблагоприятного воздействия окружающей среды (проблема рака – экологическая проблема).
- ◆ Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название **канцерогенеза**.
- ◆ Основные теории канцерогенеза:
 - теория химических канцерогенов,
 - теория физических канцерогенов,
 - вирусно-генетическая теория,
 - инфекционная теория,
 - полиэтиологическая теория,
 - дизонтогенетическая теория (теория «эмбриональных зачатков») Ю. Конгейма.

Теория химических канцерогенов

- ◆ Первое наблюдение химического канцерогенеза: сэр Персиваль Потт описал рак мошонки у трубочистов.
- ◆ Примеры: РМП у работающих с анилиновыми красителями, РЛ у контактирующих с асбестом, РП у работников ПВХ-производства.
- ◆ Химические канцерогены:
 - **эпигенетические** (хлорорганические соединения, иммунодепрессанты) – не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, но их введение вызывает развитие опухолей;
 - **генотоксические** (полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения) взаимодействуют с ДНК (напрямую или после химических превращений).

Теория химических канцерогенов

- ◆ Стадии химического канцерогенеза:
 - инициация,
 - промоция,
 - прогрессия опухоли.
- ◆ **Инициация:** генотоксический канцероген взаимодействует с геномом клетки, что вызывает его перестройку.
- ◆ **Промоция:** протоморы (эпигенетические канцерогены) вызывают дополнительные перестройки генома и обеспечивают опухолевую трансформацию клетки.
- ◆ **Прогрессия:** клетка малигнизируется и начинает неконтрольно делиться.

Теория физических канцерогенов

- ◆ Физические канцерогены – самые распространённые канцерогенные факторы для человека:
 - солнечная, космическая и ультрафиолетовая радиация;
 - ионизирующая и неионизирующая радиация;
 - радиоактивные вещества.

Инфекционная теория канцерогенеза

- ◆ Основоположник вирусно-генетической теории – Л. А. Зильбер.
- ◆ Развитие ряда опухолей возможно под действием онкогенных вирусов.
- ◆ Первый онкогенный вирус описал в 1911 г. Пэйтон Раус как фильтруемый агент, способный вызвать развитие саркомы у кур.
- ◆ В 1930-х годах были открыты вирусы рака молочных желёз мышей и папилломы кроликов.
- ◆ Доказана роль ДНК- и РНК-содержащих вирусов в развитии следующих опухолей человека:
 - лимфома Беркитта (ДНК-вирус Эпстайна–Барр),
 - папиллома и рак кожи гениталий (ДНК-вирус папилломы),
 - Т-клеточные лейкозы и лимфомы (РНК-вирус HTLV1).
- ◆ Бактериальный канцерогенез:
 - *Helicobacter pylori* – бактерия, признанная этиологическим фактором развития лимфом (мальтом) и рака желудка.

Роль наследственности

- ◆ Злокачественные опухоли диагностируют с различной частотой среди разных этнических групп, проживающих на одной территории (в США среди негров заболеваемость РЛ в 2 раза выше, чем среди белых).
- ◆ Многие опухоли у детей (ретинобластома, нефробластома, гепатобластома) наследственны, а в этих семьях обнаруживают специфические хромосомные аномалии (напр., развитие ретинобластомы связывают с потерей гена p53 из-за делеции хромосомы 13).
- ◆ С наследственными факторами связывают возникновение опухолей при синдроме атаксии-телеангиоэктазии (лейкозы и лимфомы), синдроме Блума (лейкозы и др.), множественном полиэндокринном аденоматозе.
- ◆ Рак молочных желёз, толстой кишки и почек возникает чаще в определённых семьях.

Familial mammary carcinoma in twins



Полиэтиологическая теория

- ◆ Объединяет все другие теории.
- ◆ Развитие опухолей – результат влияния разнообразных канцерогенных агентов, под действием которых происходят генетические перестройки (мутации) в клетках (соматических, половых) в результате повреждения молекул ДНК.
- ◆ Возможно суммирование и усиление эффекта всех известных канцерогенов.
- ◆ Мишени канцерогенных агентов:
 - протоонкогены – регуляторы нормальной пролиферации и дифференцировки клеток;
 - гены-супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток;
 - гены, участвующие в апоптозе клеток;
 - гены-мутаторы, в том числе гены, отвечающие за репарацию ДНК;
 - теломераза.

Молекулярные основы канцерогенеза и морфогенез опухолевого роста



Классификация опухолей

Выделяют опухоли:

- ◆ доброкачественные,
- ◆ злокачественные,
- ◆ пограничные

в зависимости от:

- ◆ степени зрелости опухолевых клеток,
- ◆ темпов роста опухоли,
- ◆ характера роста опухоли,
- ◆ способности опухоли рецидивировать,
- ◆ способности опухоли метастазировать.

Доброкачественные опухоли:

- ◆ состоят из зрелых, дифференцированных клеток;
- ◆ растут медленно;
- ◆ экспансивный рост с формированием капсулы из соединительной ткани на границе с окружающей нормальной тканью (опухоль растёт «сама из себя»);
- ◆ не рецидивируют после удаления;
- ◆ не дают метастазов.

Название доброкачественных опухолей состоит, как правило, из корня (названия исходной ткани) с добавлением суффикса «-ома».

«Knapsack» tumor: lipoma



Злокачественные опухоли:

- ◆ построены из частично дифференцированных или недифференцированных клеток;
- ◆ растут быстро;
- ◆ рост инфильтрирующий: прорастают окружающие ткани, врастают в сосуды (инвазивный рост);
- ◆ могут рецидивировать;
- ◆ могут метастазировать;
- ◆ нередко бывают вторичные изменения в виде очагов
 - некроза,
 - кровоизлияний,
 - ослизнения,
 - петрификации.

Chondrosarcoma

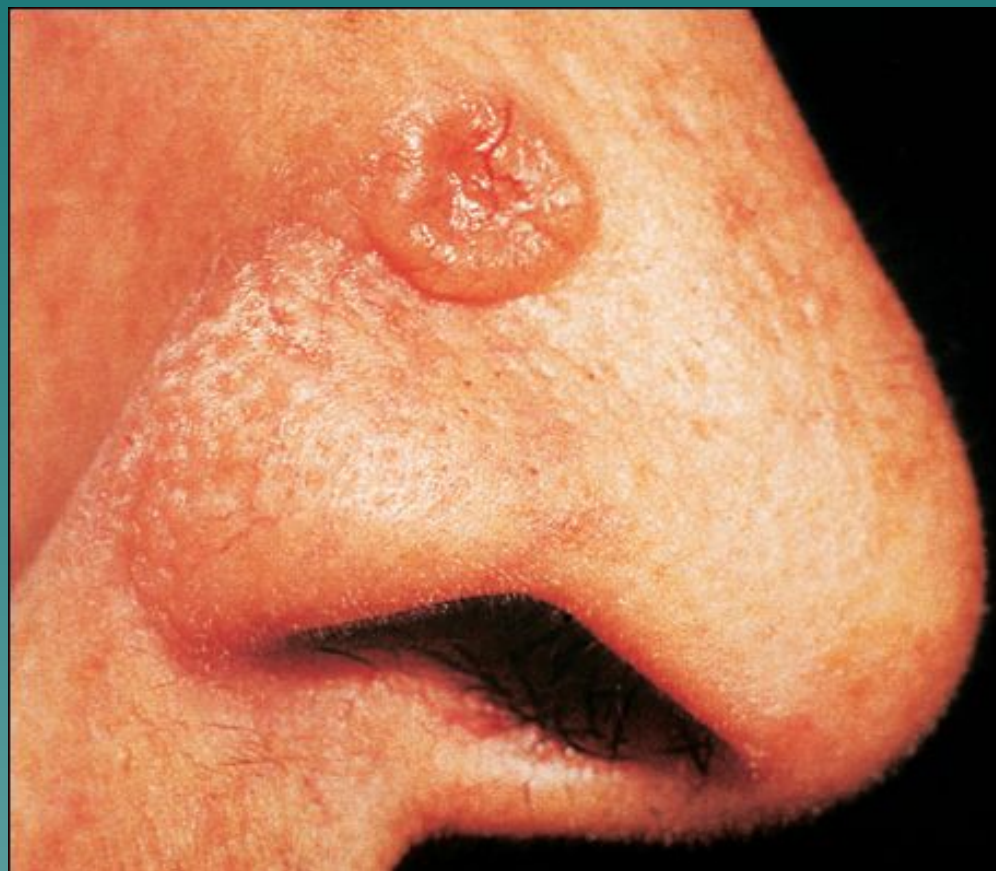


Взаимоотношения доброкачественных и злокачественных опухолей:

- ◆ одни доброкачественные опухоли способны к трансформации в злокачественные в результате опухолевой прогрессии (аденоматозные полипы, аденомы);
- ◆ другие доброкачественные опухоли никогда (почти никогда) не переходят в злокачественные.

Пограничные опухоли

- ◆ есть черты:
 - доброкачественных (не метастазируют),
 - злокачественных (инфильтрирующий рост, рецидивы).
- ◆ Basal cell carcinoma



Основные свойства опухолей:

- ◆ автономный рост,
- ◆ нарушение митоза и апоптоза,
- ◆ наличие атипизма,
- ◆ способность к прогрессии и метастазированию.

Автономный (чрезмерный, бесконтрольный) рост

- ◆ Автономность опухоли – приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению, а не полная независимость их от организма.
- ◆ В доброкачественных опухолях автономность выражена слабо (опухолевые клетки подчиняются регуляторным воздействиям).
- ◆ В злокачественных опухолях автономный рост значительно выражен (характерно отсутствие контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток со стороны организма-опухоленосителя).
- ◆ Автономность опухоли относительна, т.к. опухолевая ткань:
 - постоянно получает от организма с током крови питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины;
 - испытывает влияния иммунной системы и окружающей неопухолевой ткани.

Патология митоза и апоптоза

- ◆ Патология митоза:
 - фракция делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше (около 20% клеток), чем в гомологичных зрелых неопухолевых клетках.
- ◆ Патология апоптоза:
 - недостаточный (по отношению к уровню пролиферации) апоптоз способствует выживанию мутированных клеток и развитию опухолей,
 - незавершённый апоптоз (без последующего фагоцитоза апоптозных телец) может стимулировать рост опухоли за счёт высвобождения из распадающихся апоптозных телец митогенетических факторов.
- ◆ Таким образом, рост опухолевой ткани связан с
 - увеличением числа делящихся клеток,
 - недостаточным апоптозом,
 - незавершённым характером апоптоза.

Атипизм

- ◆ От греч. *atypicus* - отклонение от нормы.
- ◆ Также используют понятия «анаплазия» (возврат к эмбриональному этапу развития) и «катаплазия» (уподобление эмбриональной ткани).
- ◆ Последний термин более правильный, так как при опухолевом росте возврата к эмбриональной ткани не происходит, хотя многие свойства опухолевой ткани сближают её с эмбриональной.
- ◆ Виды атипизма в опухолях:
 - морфологический,
 - биохимический,
 - антигенный,
 - функциональный.

Морфологический атипизм

- ◆ Морфологический атипизм (атипизм структуры опухоли) означает, что ткань опухоли не повторяет строение аналогичной зрелой ткани, и клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения.
- ◆ Виды морфологического атипизма:
 - тканевой,
 - клеточный.

Морфологический атипизм

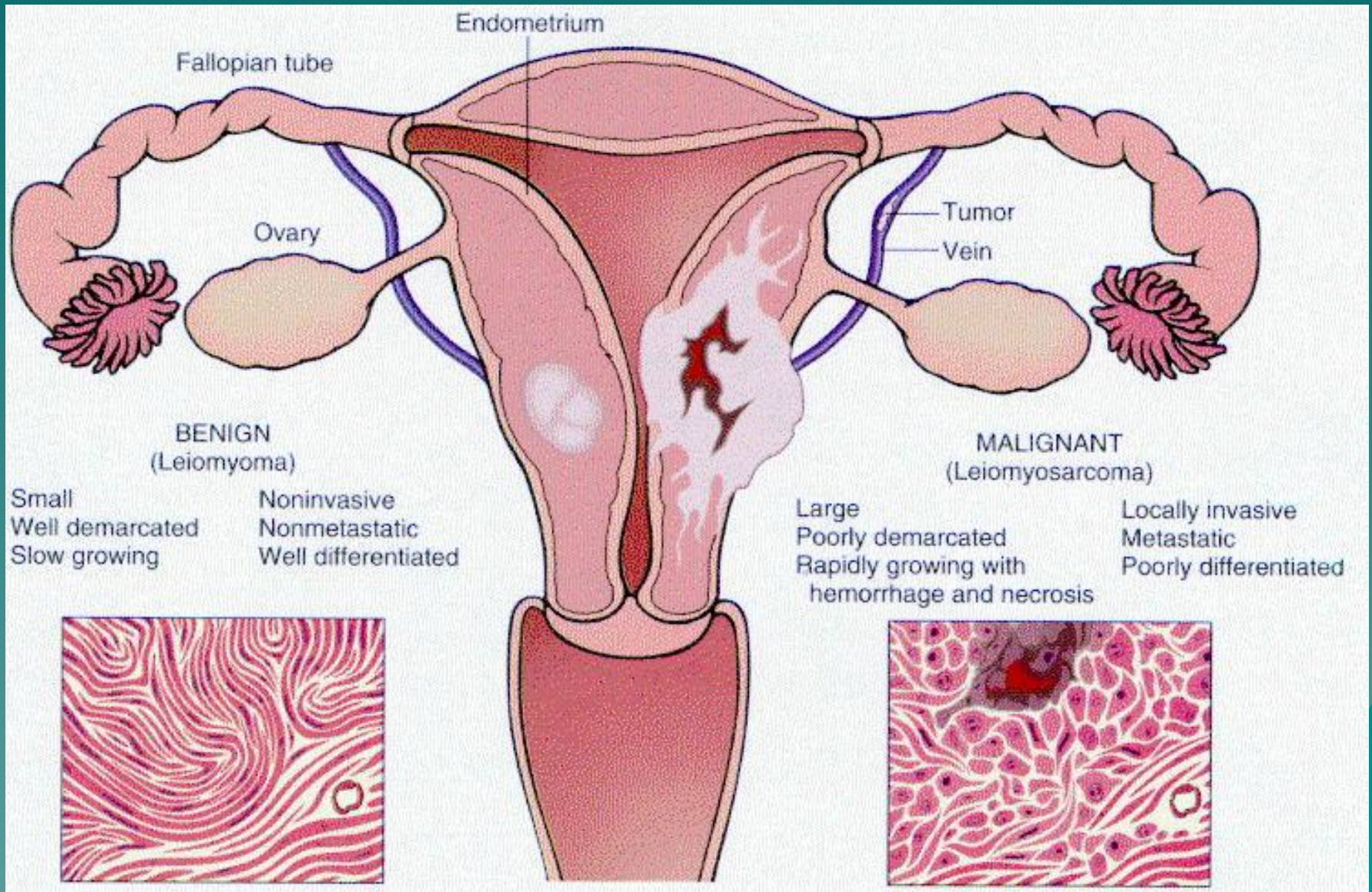
◆ Тканевой атипизм:

- нарушение формы и величины эпителиальных структур, изменение соотношения между паренхимой и стромой опухоли;
- хаотичное расположение волокнистых структур в мезенхимальных опухолях.

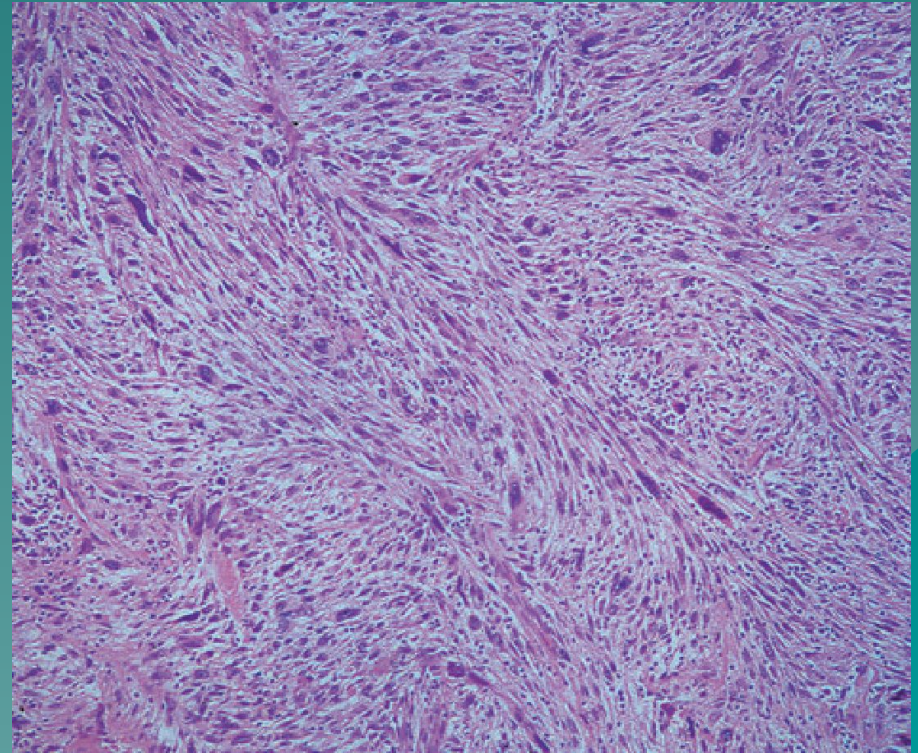
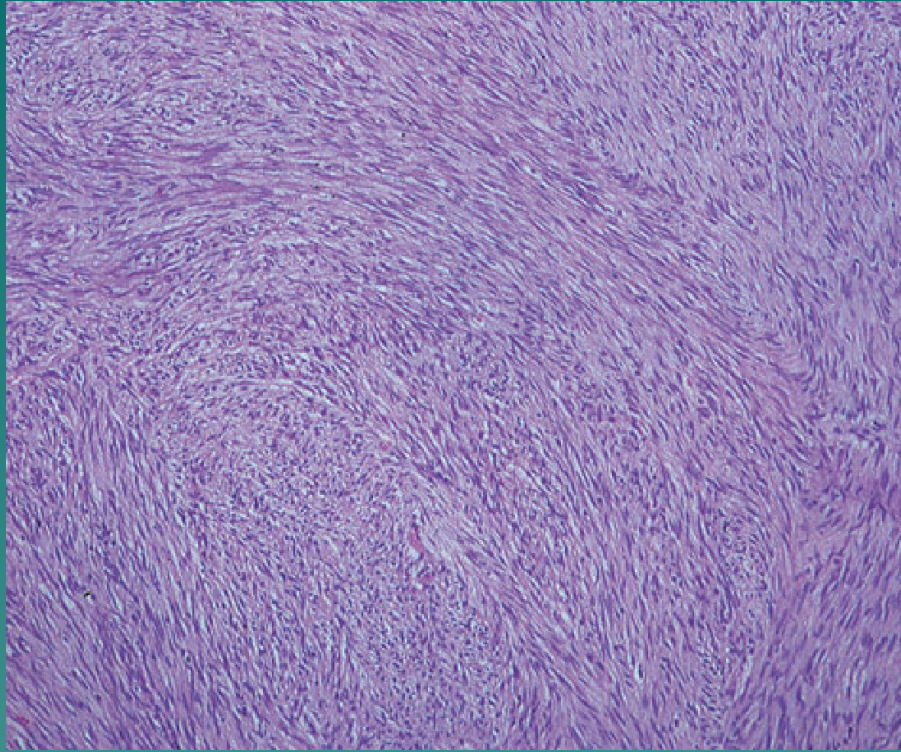
◆ Клеточный атипизм (атипизм ядра, цитоплазмы, мембраны опухолевых клеток):

- полиморфизм клеток, прежде всего – их ядер (по величине, форме, степени окраски, количеству);
- укрупнение ядер с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения;
- появление крупных ядрышек;
- большое количество митозов;
- патологические митозы.

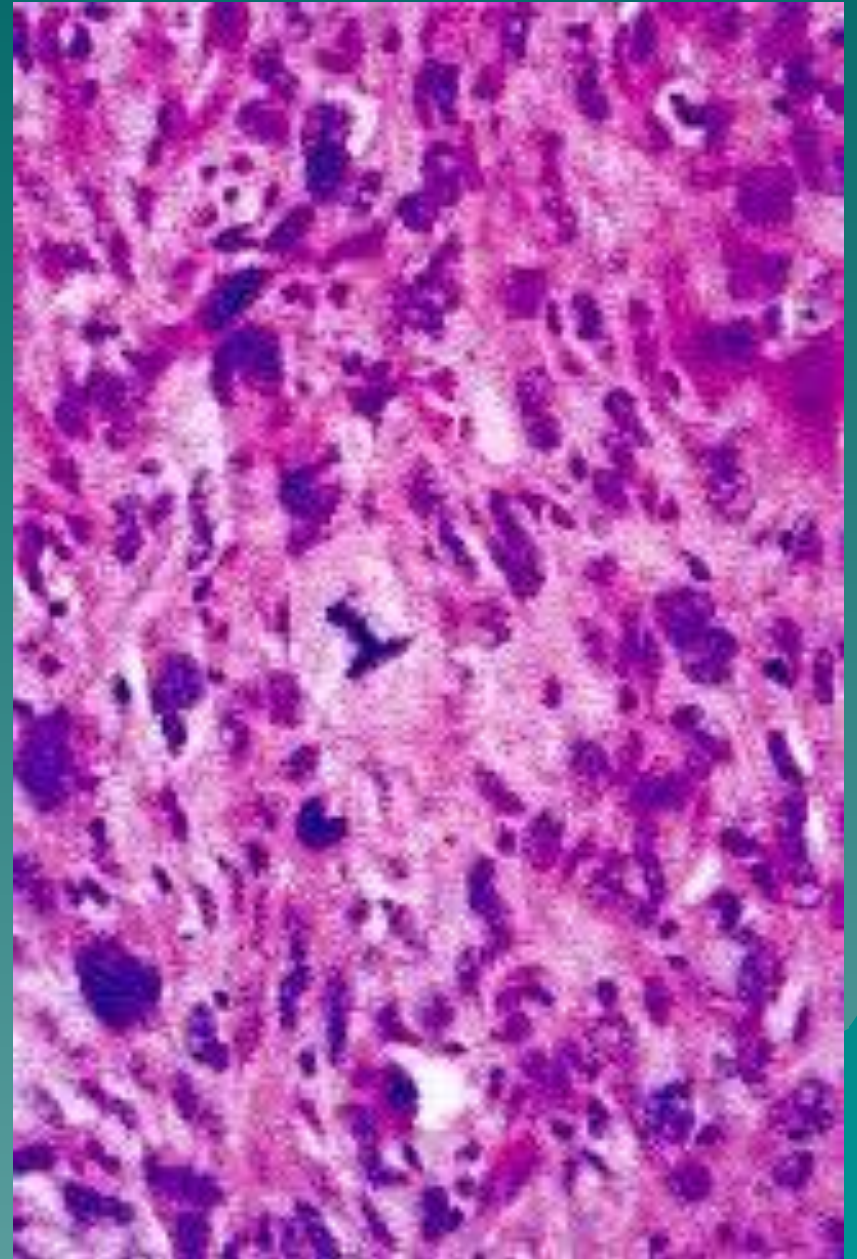
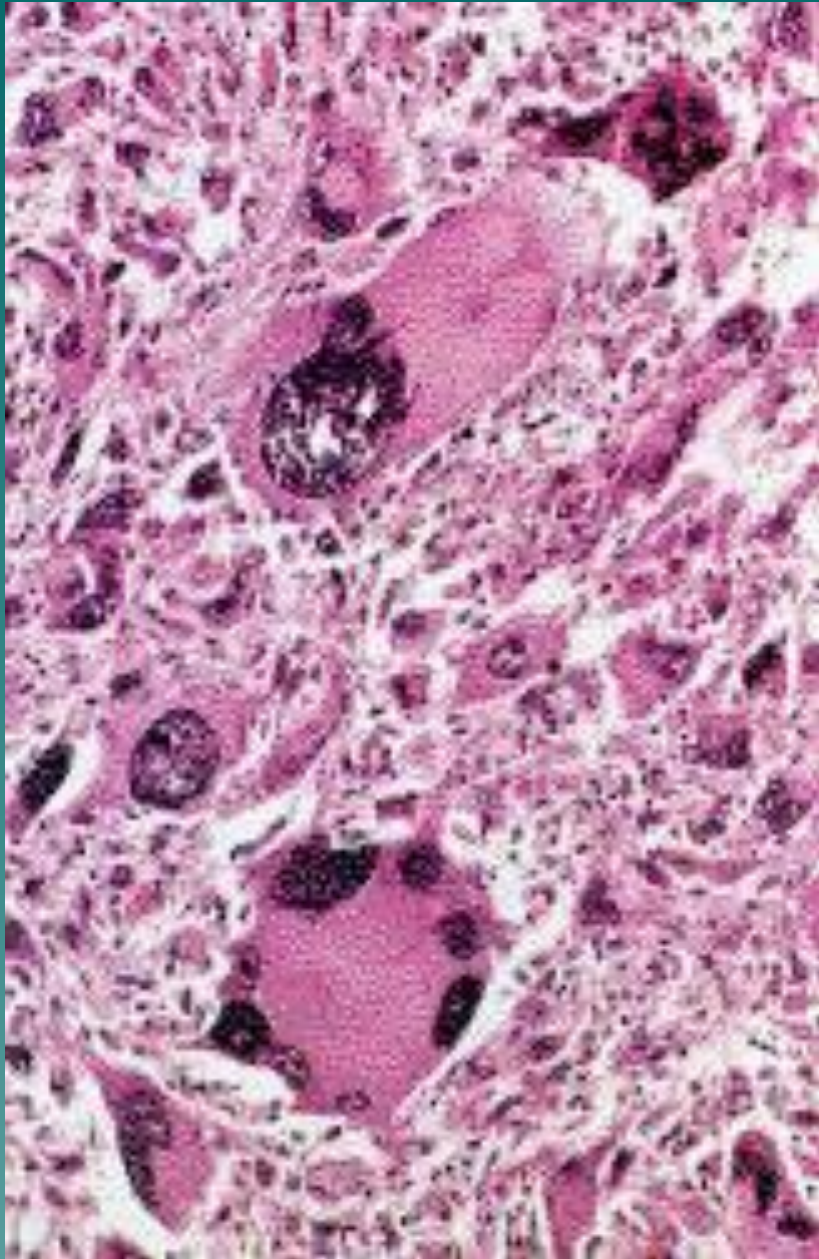
Лейомиома (тканевой атипизм) и лейомиосаркома (тканевой и клеточный атипизм)



Лейомиома (тканевой атипизм) и лейомиосаркома (тканевой и клеточный атипизм), г-э

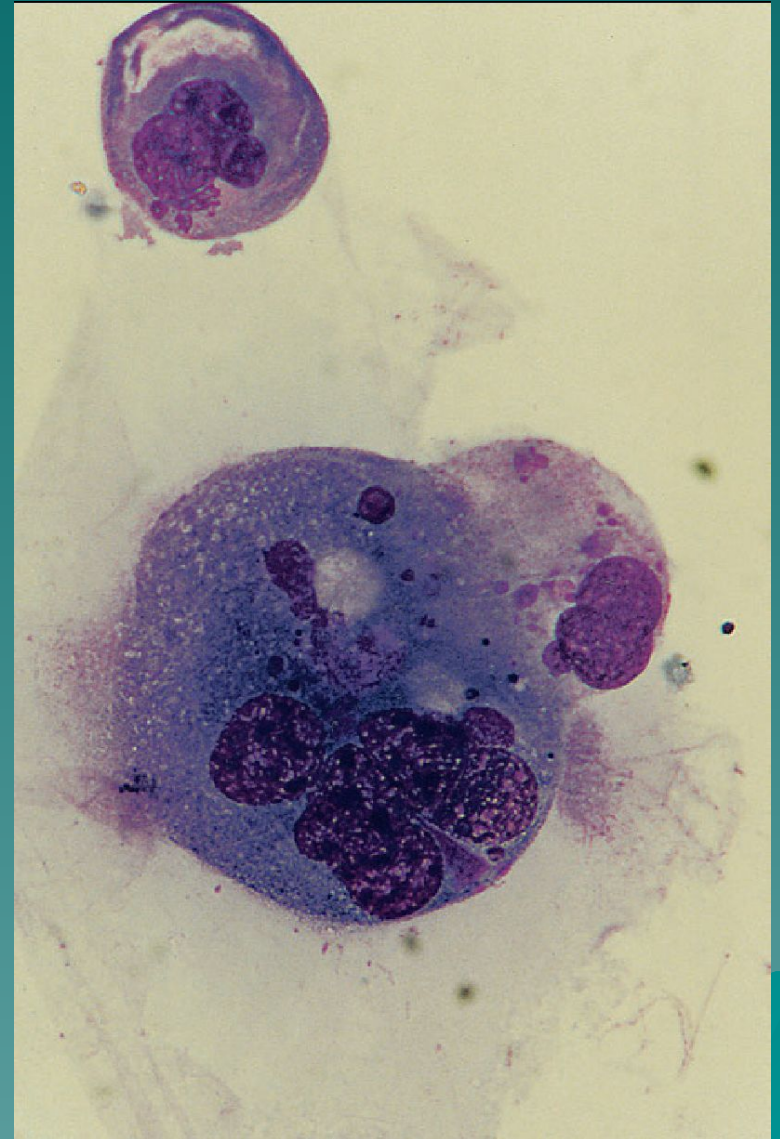
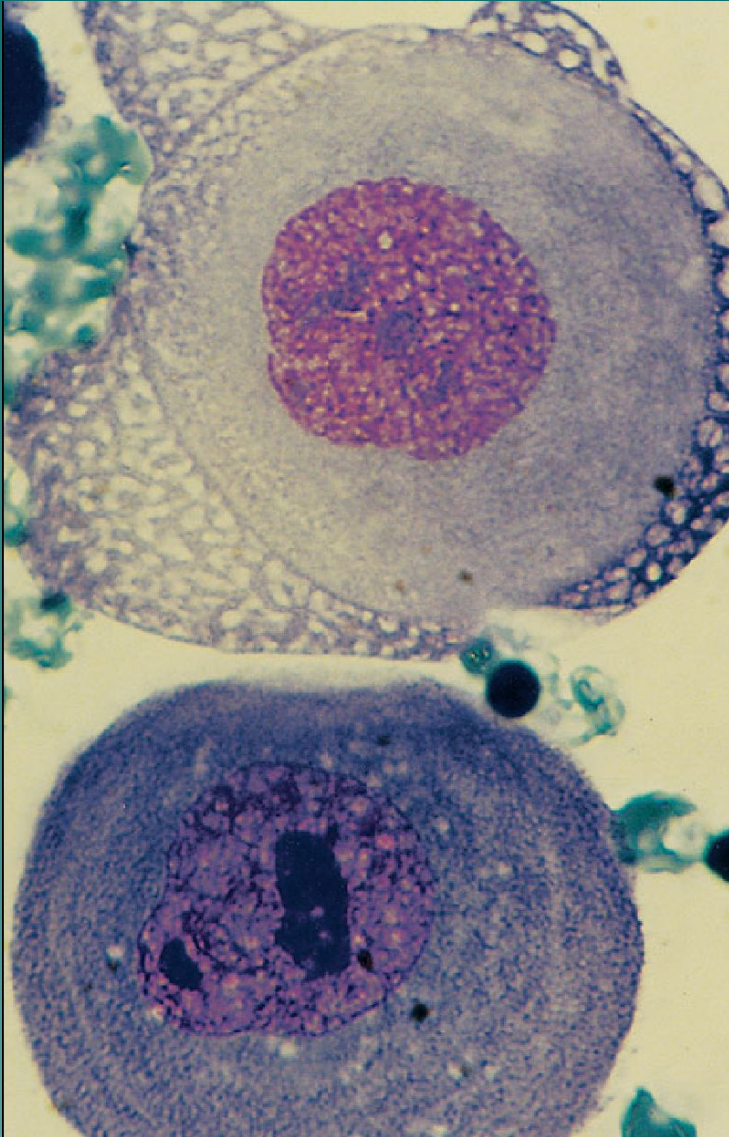


Клеточный атипизм, г-э



Tumor nucleoli, x800

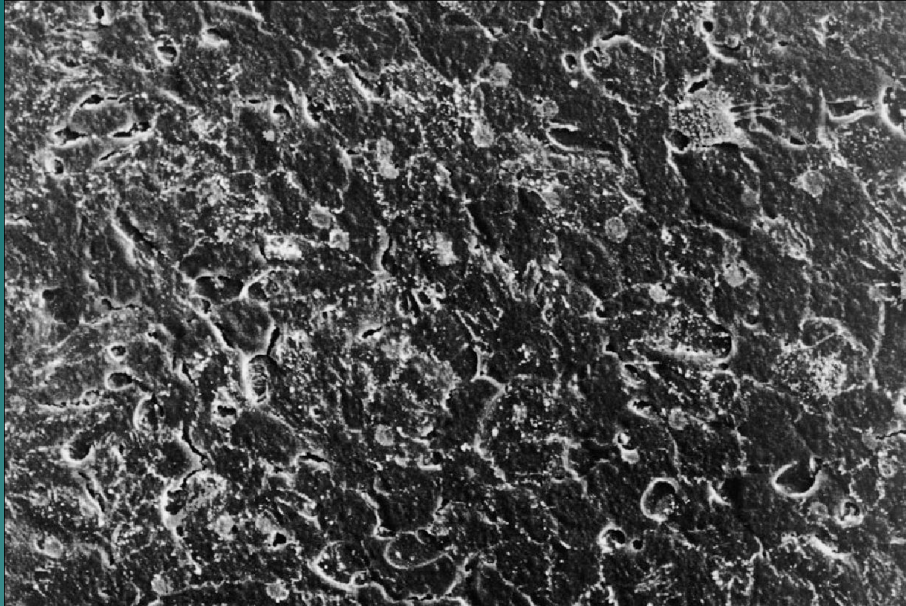
Multinucleated tumor cells, x800



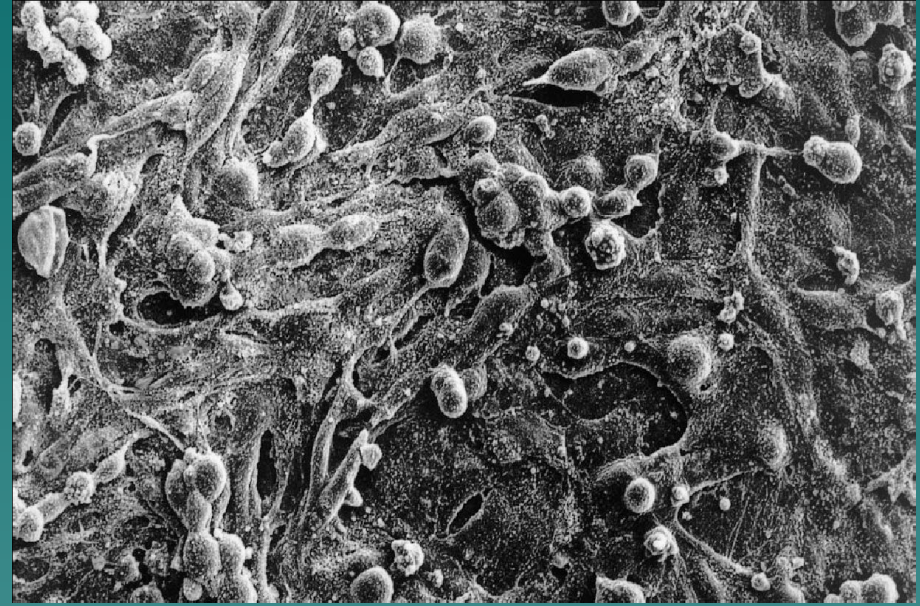
Морфологический атипизм

- ◆ Доброкачественным опухолям свойственен только тканевой атипизм, поскольку они построены из зрелых, дифференцированных клеточных элементов.
- ◆ Злокачественным опухолям присущи оба типа морфологического атипизма (тканевой и клеточный).
- ◆ Существует положительная корреляция между степенью выраженности морфологического атипизма и злокачественностью опухоли.
- ◆ Клеточный атипизм можно изучать с помощью электронной микроскопии (изменения ядра, органелл цитоплазмы, мембраны).

Клеточный атипизм



**Normal
keratinocytes
(cell culture)
(SEM) x 5000**



**Tumorous
keratinocytes
(cell culture)
(SEM) x 5000**

Биохимический атипизм

- ◆ Биохимический атипизм – метаболические изменения опухолевой ткани.
- ◆ Перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение её роста и приспособление к дефициту кислорода, возникающему при быстром росте опухоли (с превращением опухолевых клеток в факультативные анаэробы).
- ◆ **Биохимический атипизм** можно изучать с помощью ГХ-метода (**гистохимический атипизм**).

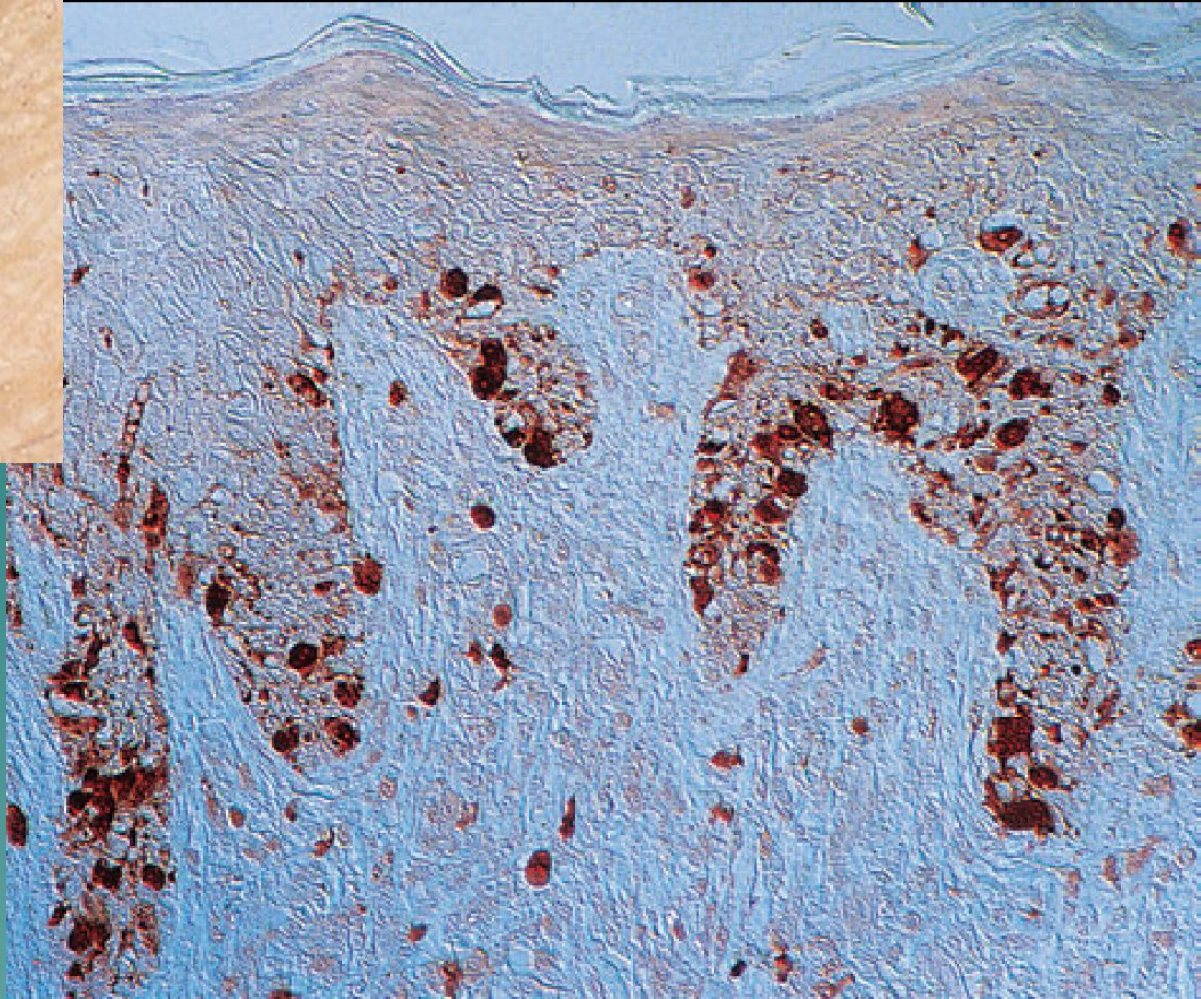
Антигенный атипизм

- ◆ Антигенный атипизм: опухоль содержит ряд свойственных только ей антигенов.
- ◆ Выявление этих антигенов (онкомаркёров белковой природы) ИГХ-методами широко используют в диагностике недифференцированных и низкодифференцированных опухолей.

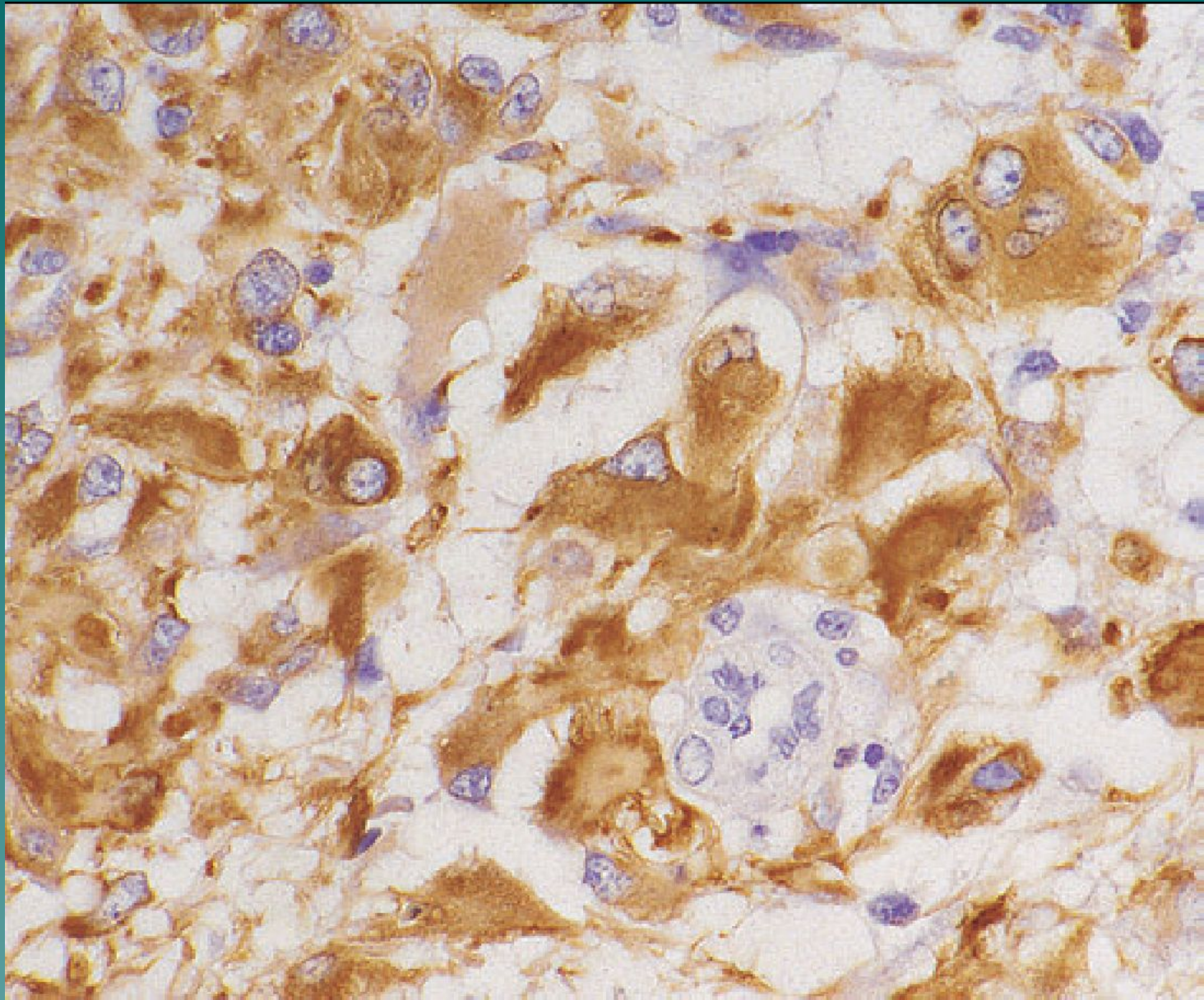
ИГХ-маркёры опухолей

- ◆ Групповые маркёры эпителиальных карцином – промежуточные филаменты (цитокератины).
- ◆ Маркёры нейроэндокринных опухолей – хромогранин, синаптофизин.
- ◆ Меланома экспрессирует антиген HMB-45.
- ◆ Саркомы мягких тканей синтезируют фибробластические – виментин, мышечные – десмин, гладкомышечные – гладкомышечный актин (SMA).
- ◆ Нейрогенные опухоли – нейрон-специфическую енолазу (NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP).
- ◆ Сосудистые саркомы экспрессируют CD34 и другие маркёры эндотелиальных клеток.

Lentigo maligna melanoma in situ (IH; HMB-45) x 25



Glioblastoma (IH; GFAP) x 400



Функциональный атипизм:

- ◆ утрата опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам,
- ◆ или (и) появление новой функции, не свойственной клеткам данного типа (напр., клетки скирра усиленно синтезируют коллаген стромы).

Прогрессия опухолей

- ◆ Согласно теории прогрессии опухолей (Л. Фулдс, 1969), происходит постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею качественно разных стадий (теория стадийной трансформации).
- ◆ Однако существует представление о развитии опухоли *de novo* (теория скачкообразной трансформации).

Теории опухолевой трансформации

- ◆ **Теория скачкообразной трансформации:** развитие опухоли возможно без предшествующих изменений тканей (однако в большинстве экспериментальных моделей опухолей представлено их многоступенчатое развитие).
- ◆ **Теория стадийной трансформации** (с выделением 4-х стадий в морфогенезе злокачественных опухолей):
 - предопухоли (гиперплазия и дисплазия),
 - неинвазивной опухоли (рак *in situ*),
 - инвазивного роста опухоли,
 - метастазирования.

Метастазирование

- ◆ Метастазирование - заключительная стадия морфогенеза опухоли.
- ◆ Процесс метастазирования связан с распространением опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы по лимфатическим, кровеносным сосудам, имплантационно, периневрально, что легло в основу выделения видов метастазирования:
 - лимфогенный,
 - гематогенный,
 - имплантационный,
 - периневральный,
 - смешанный.

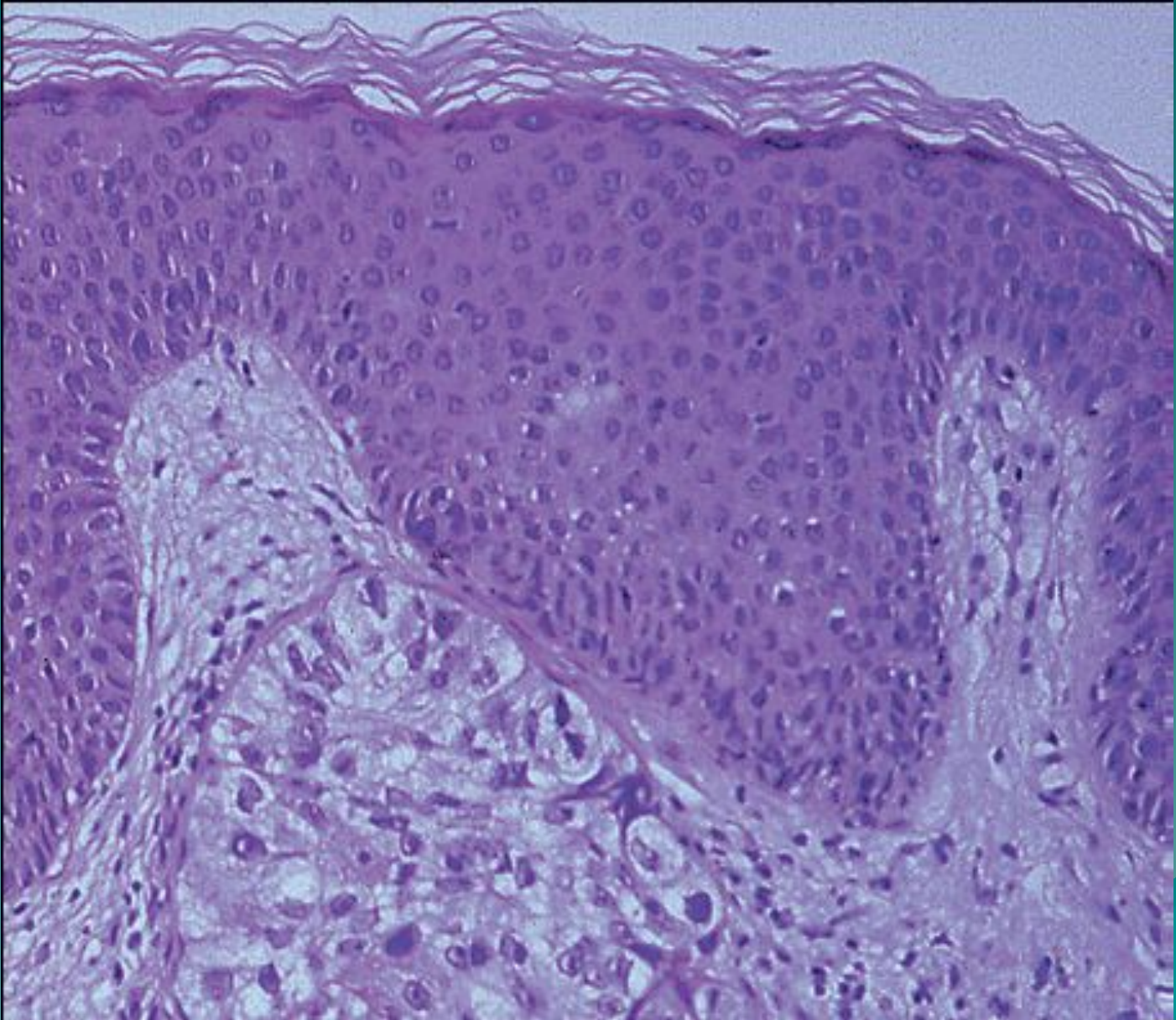
Метастазирование

- ◆ Процесс метастазирования объясняет теория метастатического каскада.
- ◆ В соответствии с ней опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обеспечивающих распространение в отдалённые органы.
- ◆ Этапы метастатического каскада:
 - формирование метастатического опухолевого субклона;
 - инвазия в просвет сосуда;
 - циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке);
 - оседание на новом месте с развитием вторичной опухоли.

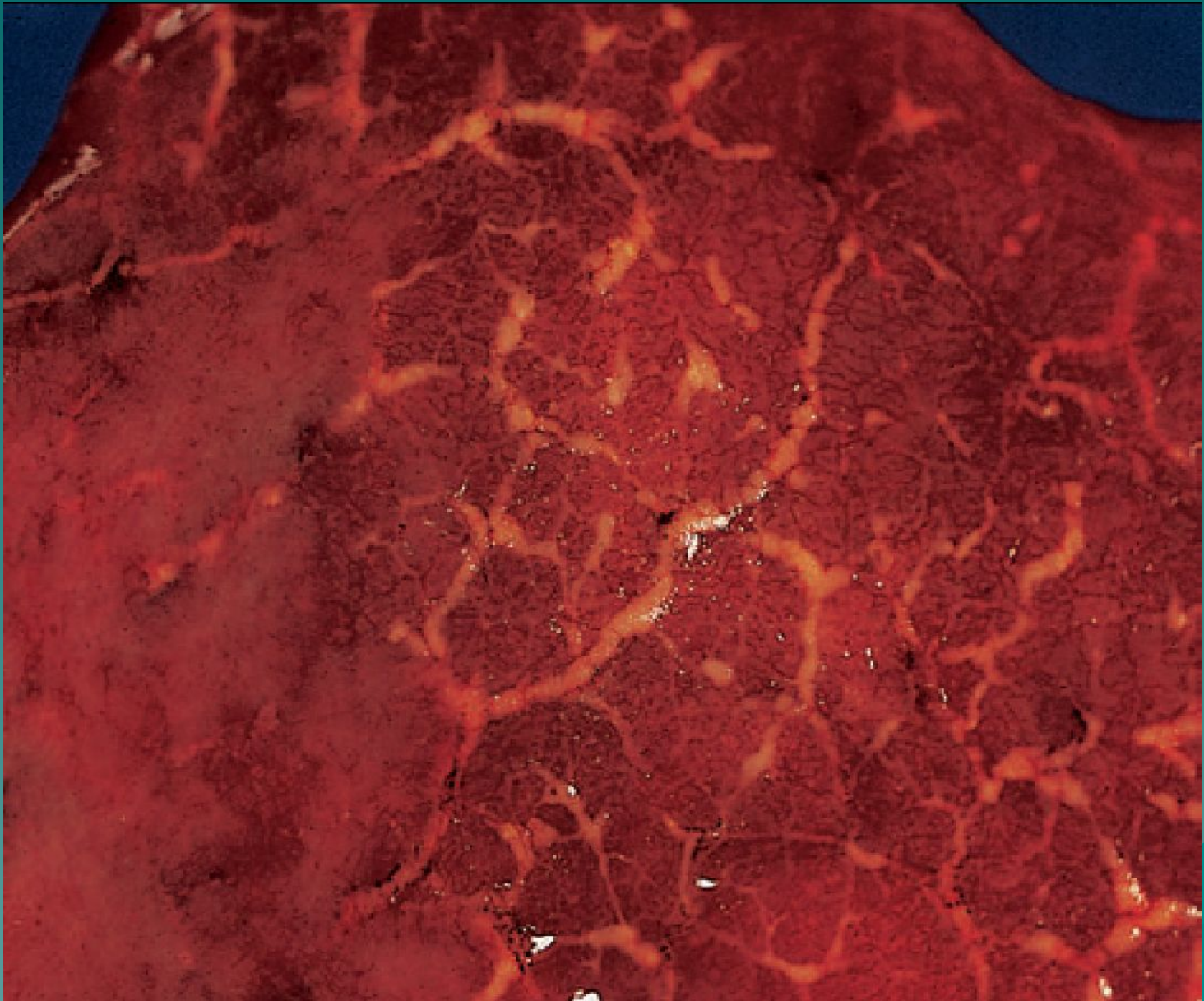
Метастазирование

- ◆ Процесс метастазирования начинается с появления метастатического субклона опухолевых клеток с изменённой плазмолеммой. Эти клетки, теряя межклеточные контакты и приобретая способность к передвижению, мигрируют через межклеточный матрикс, прикрепляются при помощи интегринов к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда и осуществляют её протеолиз за счёт выделения коллагеназ, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др.
- ◆ Это позволяет опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства (за счёт супрессии адгезивных молекул), отделяться от опухолевого пласта и эндотелия сосуда.
- ◆ Следующий этап - формирование опухолевых эмболов, состоящих только из опухолевых клеток или в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами. Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от уничтожения клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты.
- ◆ Заключительный этап - взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул, прикрепление к базальной мембране и протеолиз её, проникновение в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

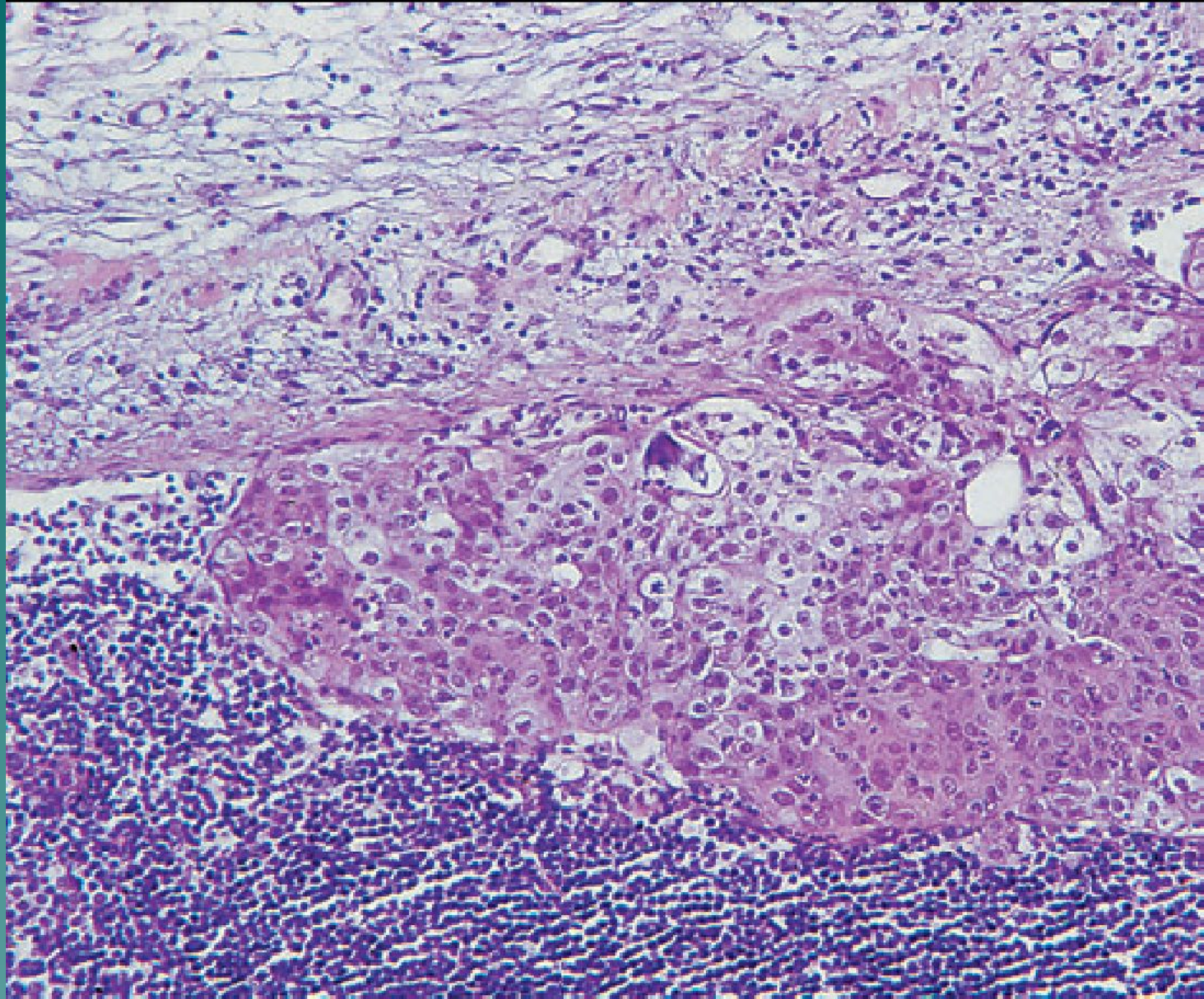
Carcinomatous lymphangiosis: skin (HE) x 100



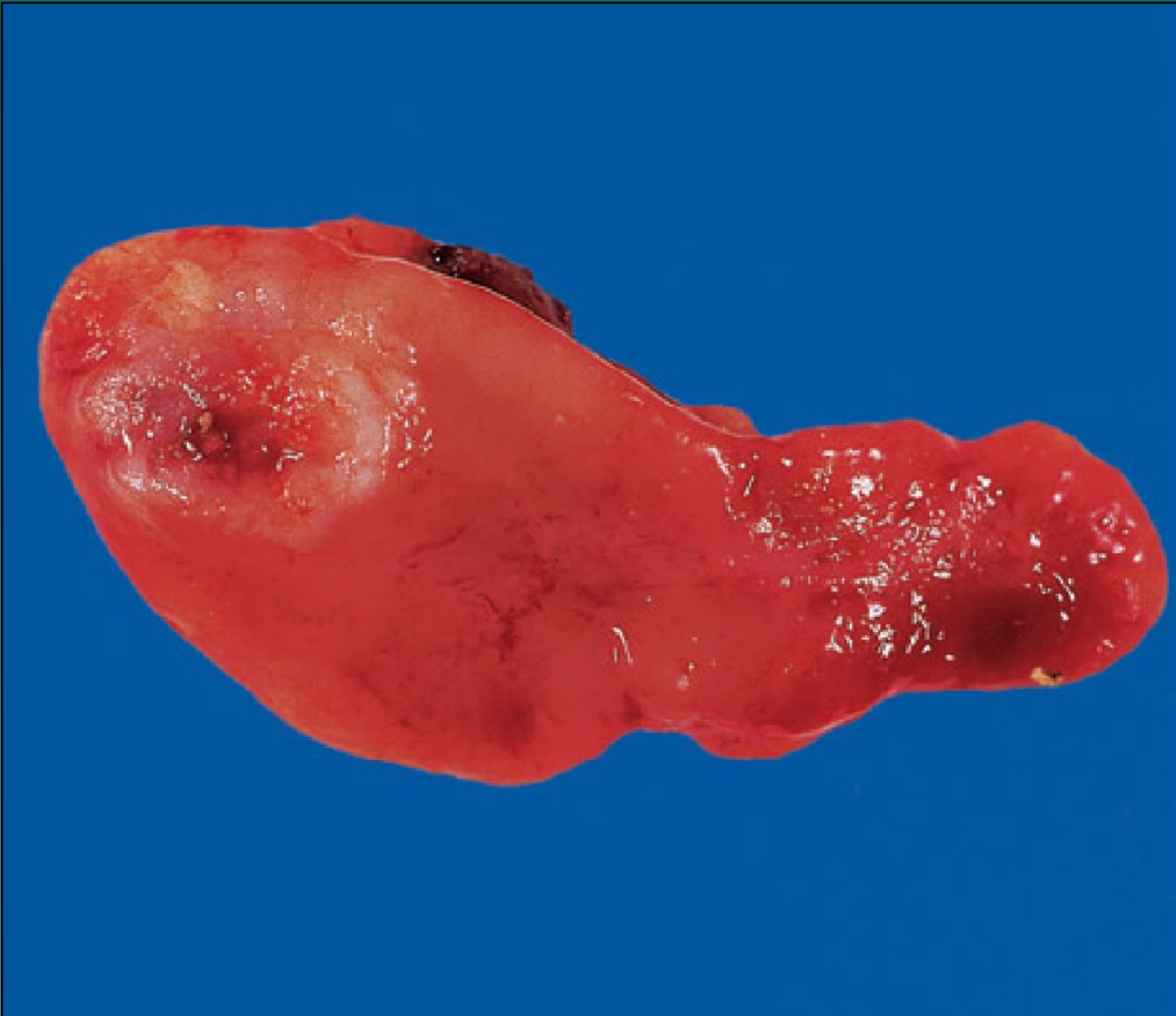
Carcinomatous lymphangiosis: pleura



Micrometastases: lymph nodes



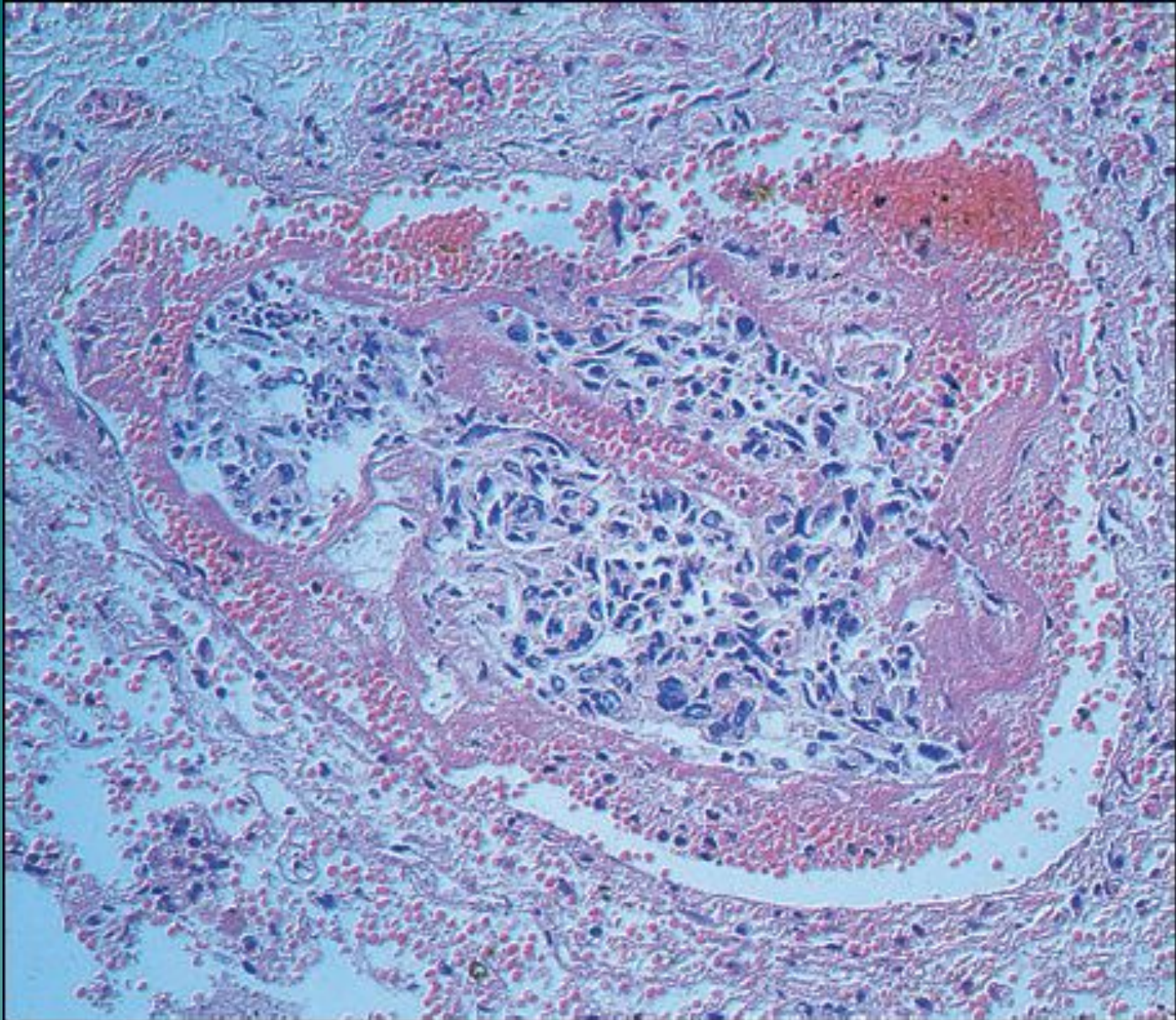
Lymph node metastasis



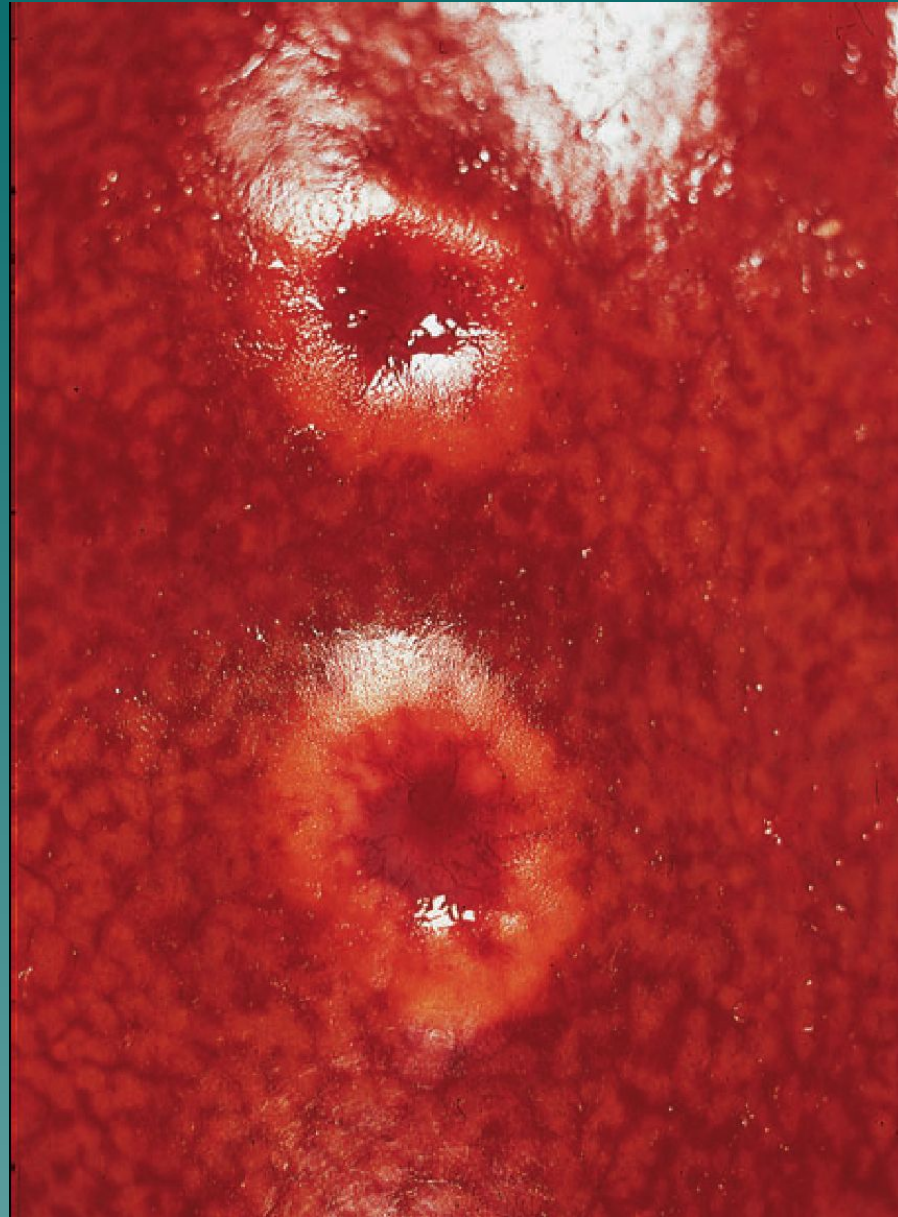
Metastasis: cervical lymph node



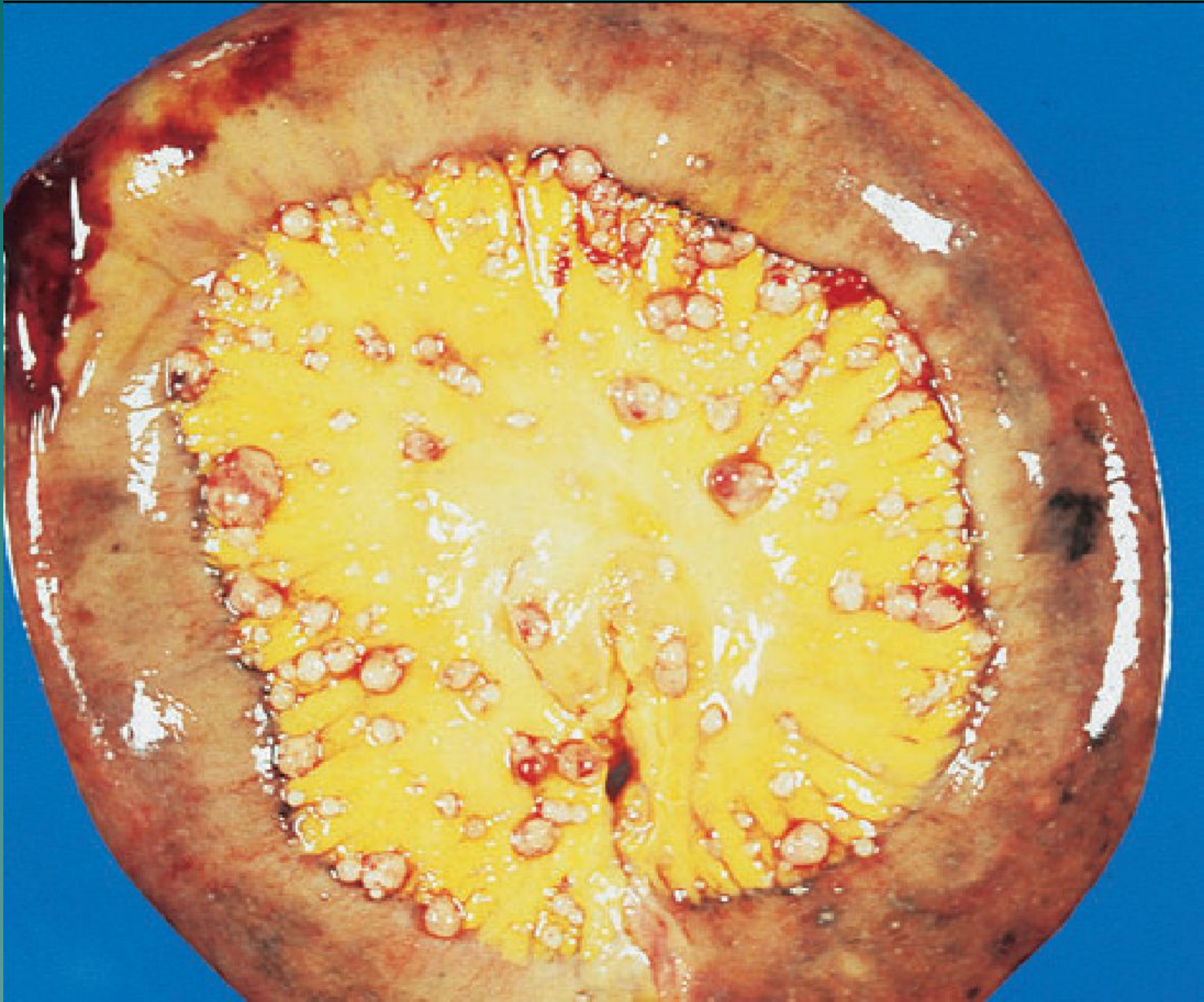
Tumor embolism (HE) x 100



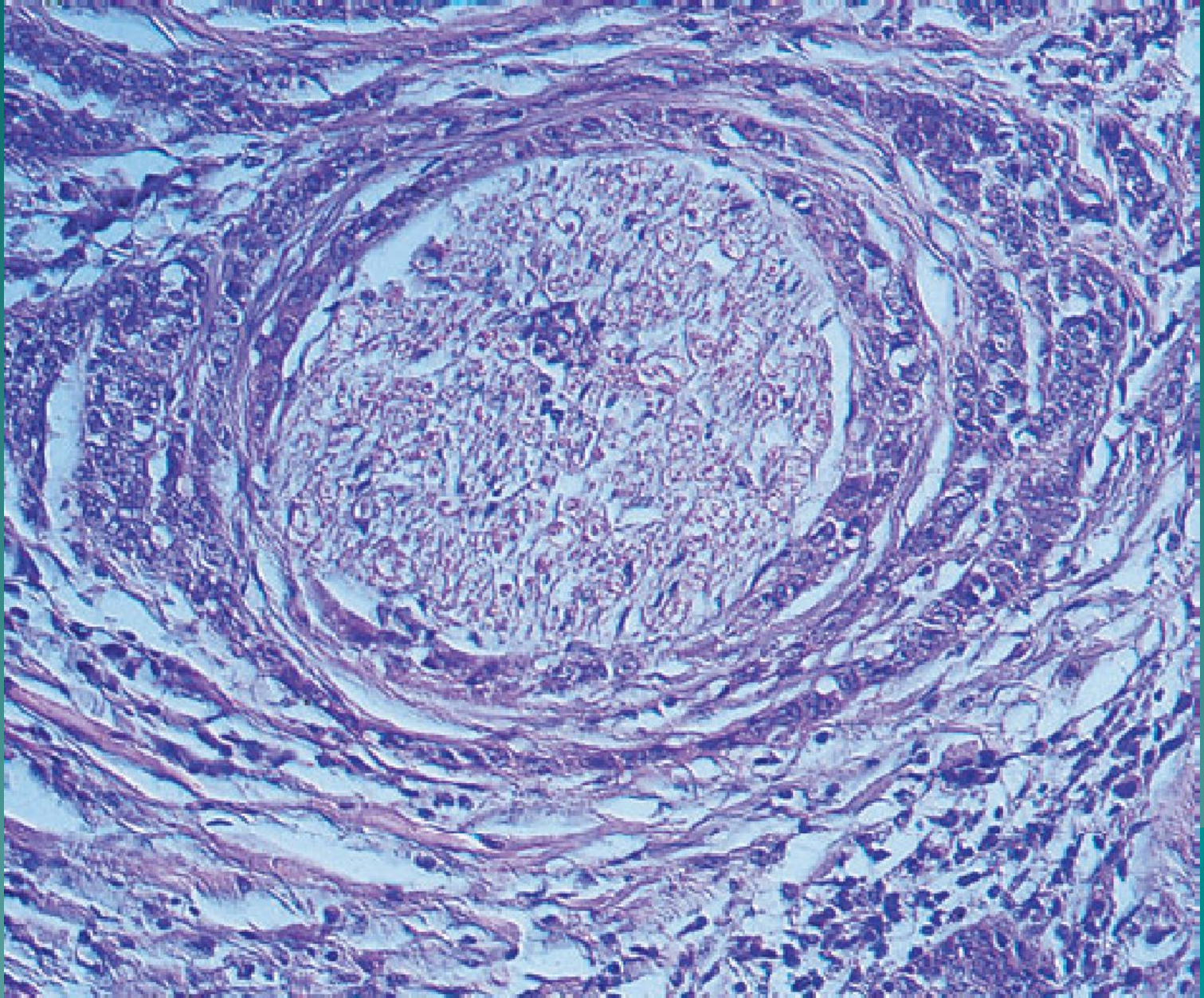
Cancer "crater": liver metastases



Peritoneal carcinosis: metastatic rectal carcinoma



Invasion of a nerve sheath: carcinoma (HE) x 100



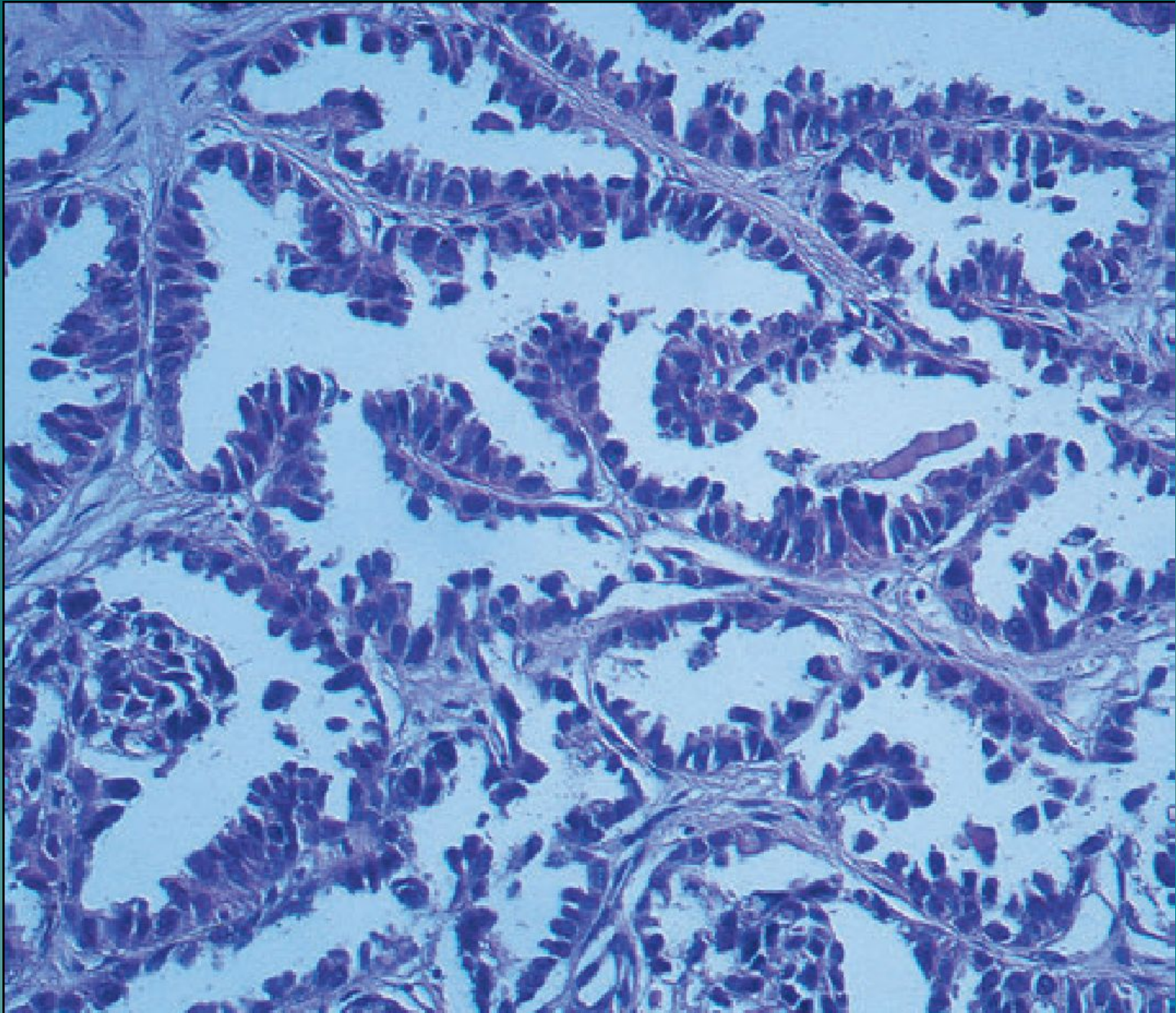
Морфология опухолевого роста

- ◆ Опухоли состоят из паренхимы и стромы.
- ◆ Паренхима опухоли - это собственно опухолевые клетки, возникшие в результате злокачественной трансформации исходной клетки и её клональной пролиферации.
- ◆ Строма в опухоли (клетки, межклеточный матрикс СТ, сосуды, нервные окончания) выполняет следующие функции:
 - опорную,
 - трофическую,
 - модулирующую (влияет на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, а также на возможности инвазивного роста и метастазирования).

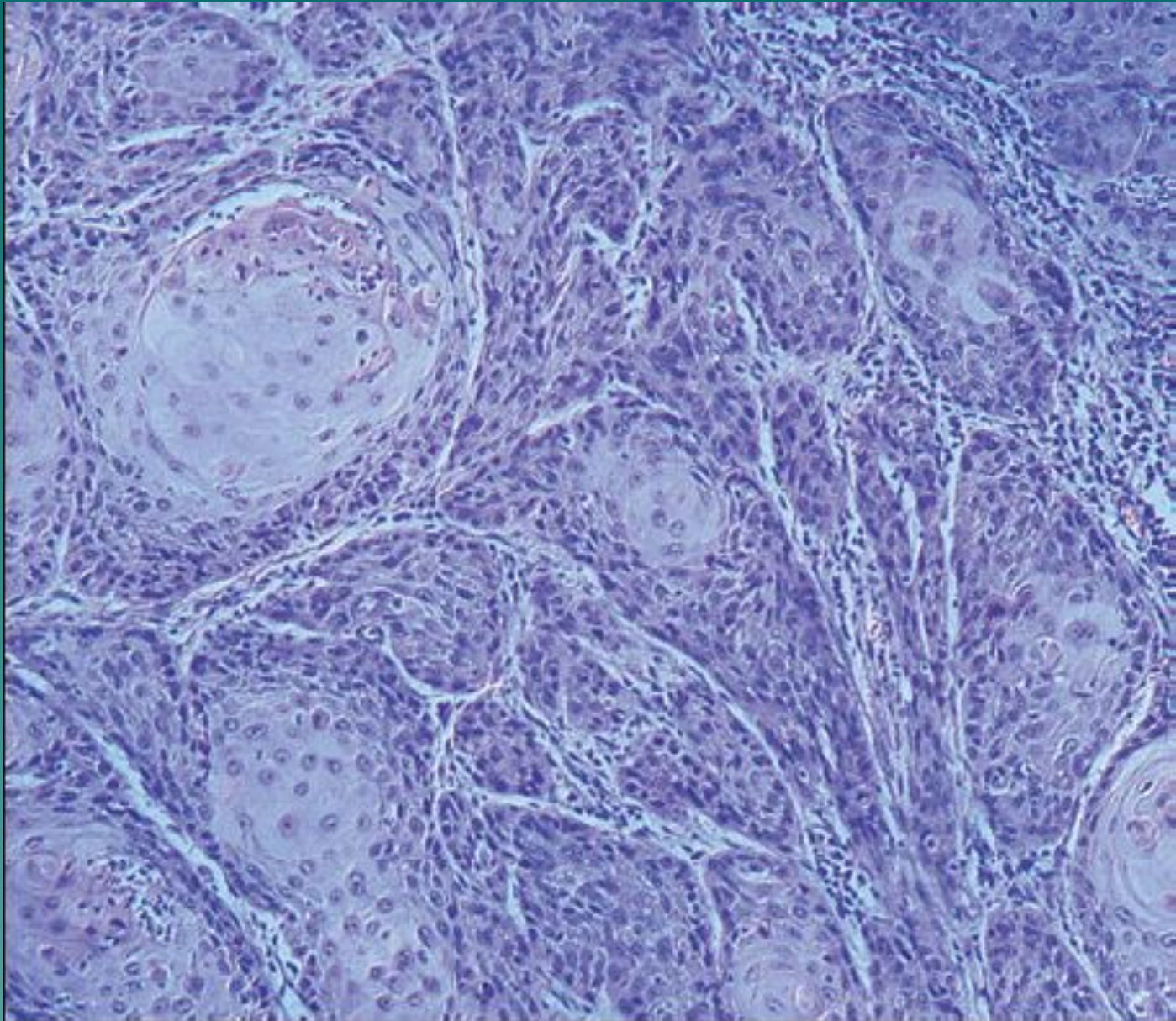
Органоидные и гистиоидные опухоли

- ◆ В зависимости от развитости стромы различают опухоли:
 - органоидные,
 - гистиоидные.
- ◆ **Органоидные опухоли** имеют паренхиму и развитую строму (напр., опухоли из эпителия). По степени развитости стромы:
 - медуллярный рак – редкие узкие фиброзные прослойки с сосудами капиллярного типа,
 - фиброзный рак (скирр) – мощные поля фиброзной ткани с едва различимыми эпителиальными опухолевыми цепочками.
- ◆ **Гистиоидные опухоли:** строма практически отсутствует, так как представлена лишь тонкостенными капиллярами, необходимыми для питания (опухоли из соединительной ткани, хорионэпителиома).

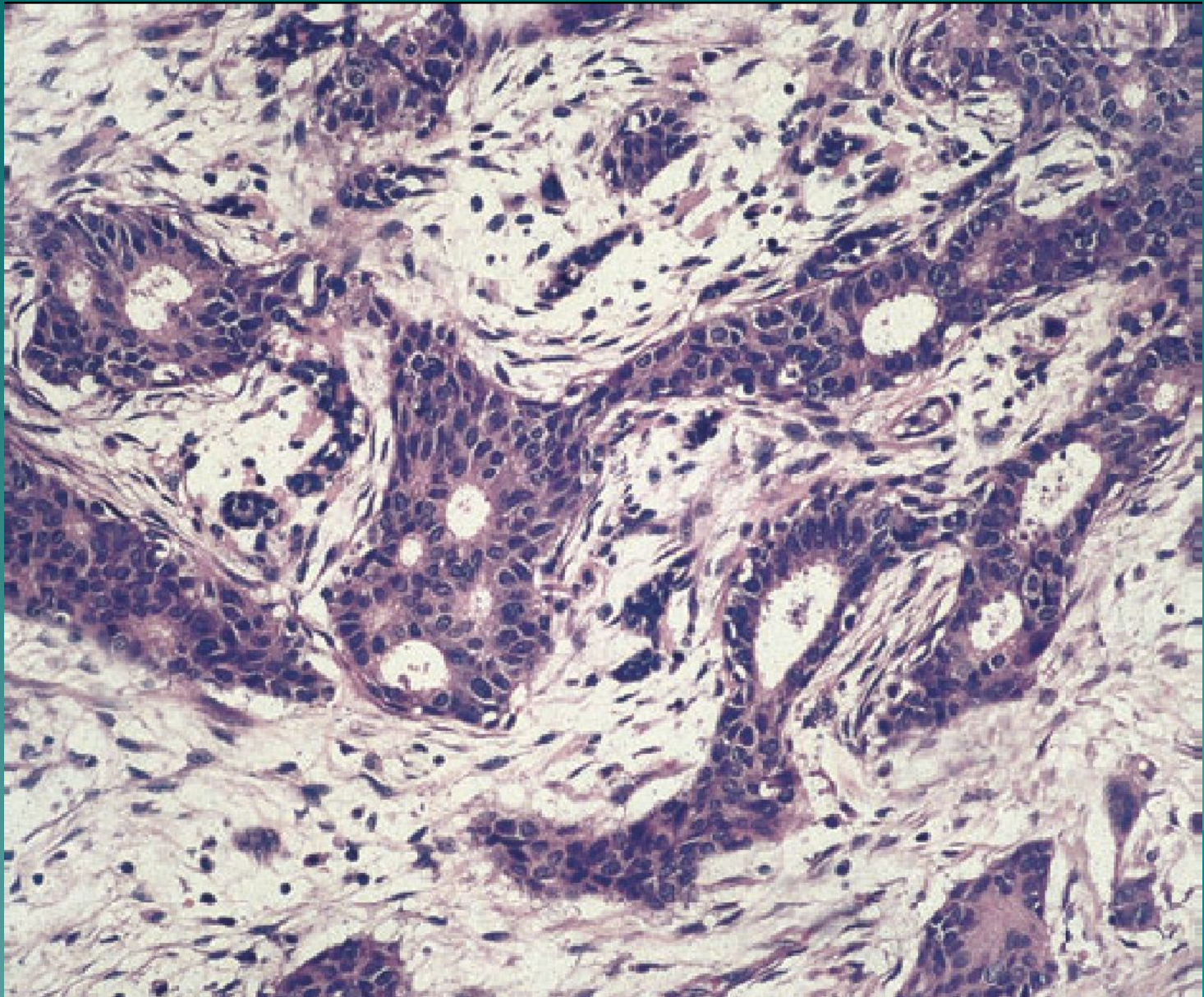
Papillary ovarian carcinoma (HE) x 75



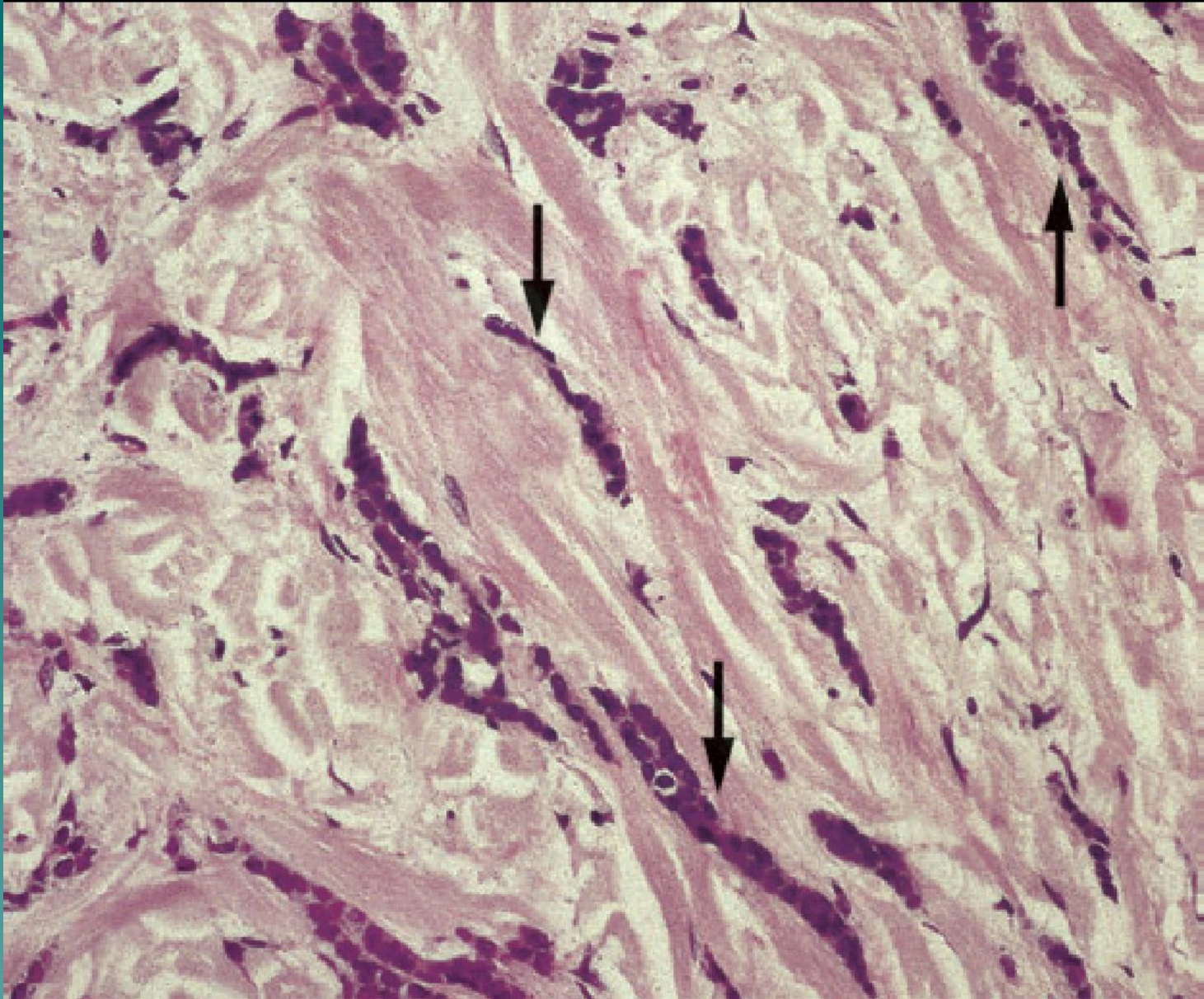
Squamous cell carcinoma (HE) x 75



Invasive ductal carcinoma x 75



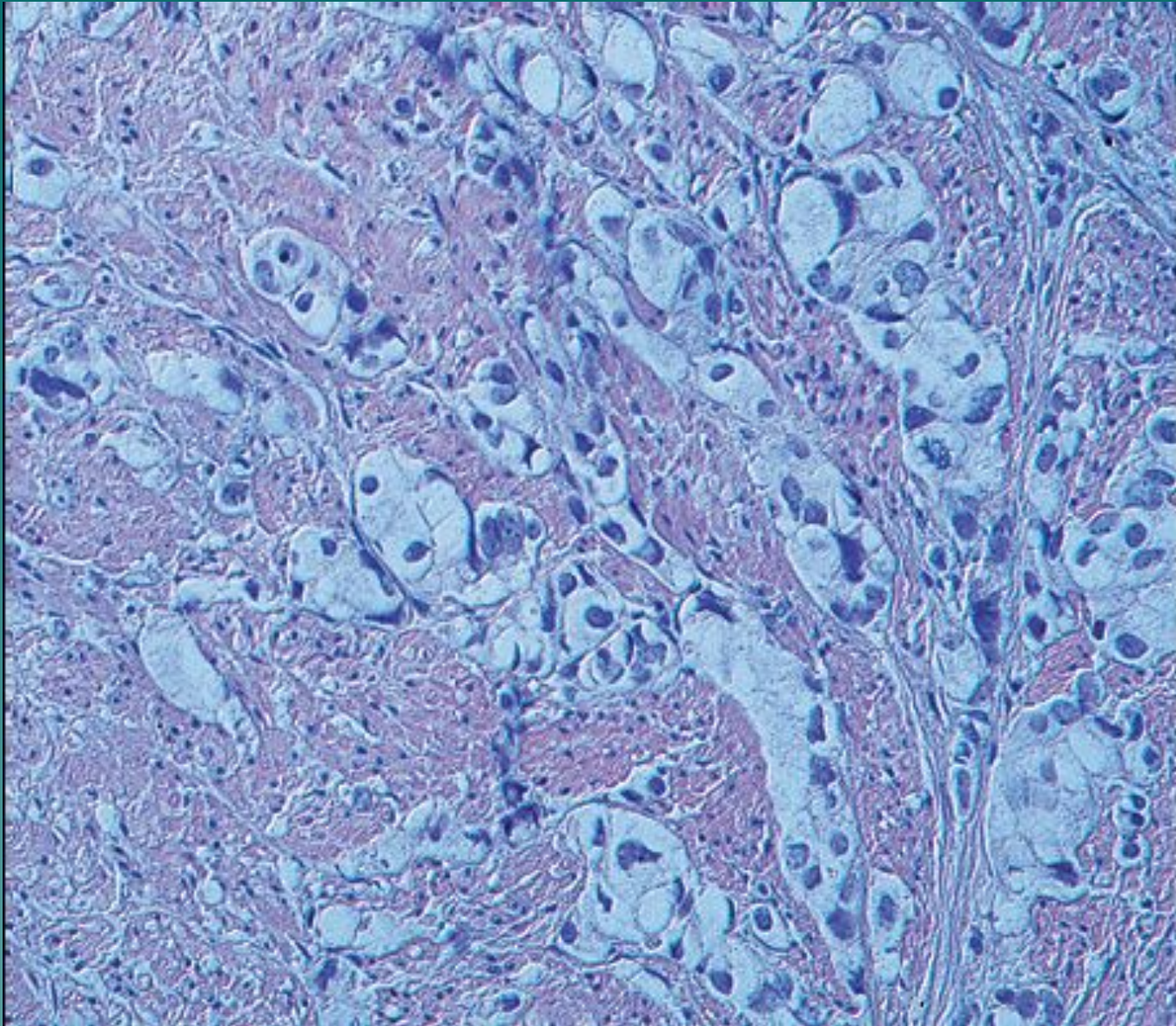
Invasive lobular carcinoma



Характер роста опухолей

- ◆ По отношению к окружающим тканям:
 - экспансивный - с формированием соединительнотканной капсулы и оттеснением прилежащих сохраненных тканей;
 - инфильтрирующий и инвазивный - с прорастанием прилежащих тканей.
- ◆ В полых органах выделяют:
 - экзофитный тип роста - при росте опухоли в просвет органа,
 - эндофитный - при росте опухоли в стенку органа,
 - смешанный (экзо-эндофитный).
- ◆ В зависимости от количества узлов первичной опухоли:
 - уницентрический рост,
 - мультицентрический рост.

Muscle infiltration: prostate carcinoma (HE) x 200



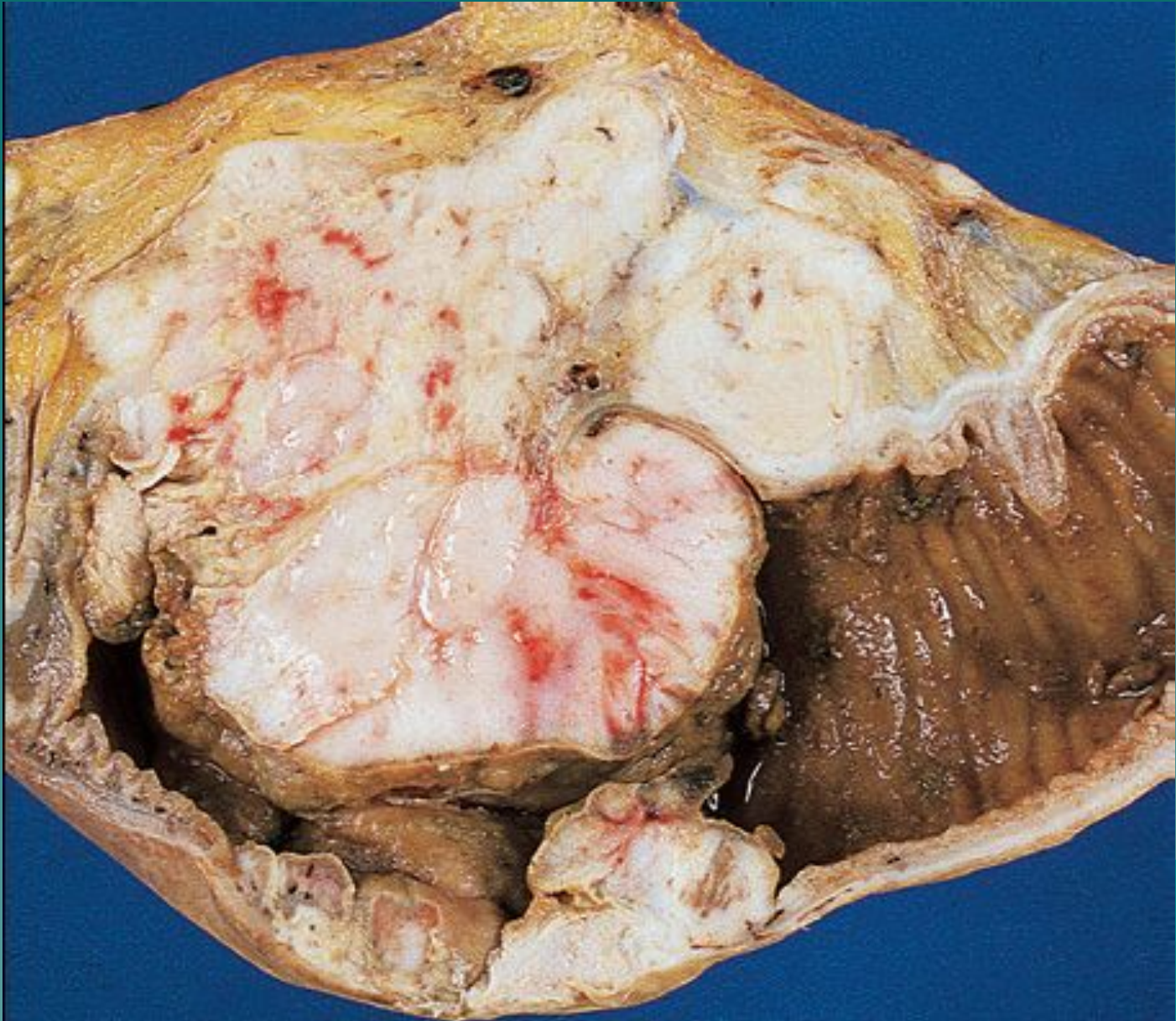
Взаимодействие опухоли и организма

- ◆ Состоит из:
 - влияния опухоли на организм,
 - защиты организма от опухоли.
- ◆ Действие опухоли на организм хозяина:
 - локальное,
 - общее.

Локальное воздействие опухоли на организм:

- ◆ сдавление и разрушение прилежащих тканей,
- ◆ кровотечение,
- ◆ некроз и изъязвление опухоли,
- ◆ присоединение инфекции и воспаление.

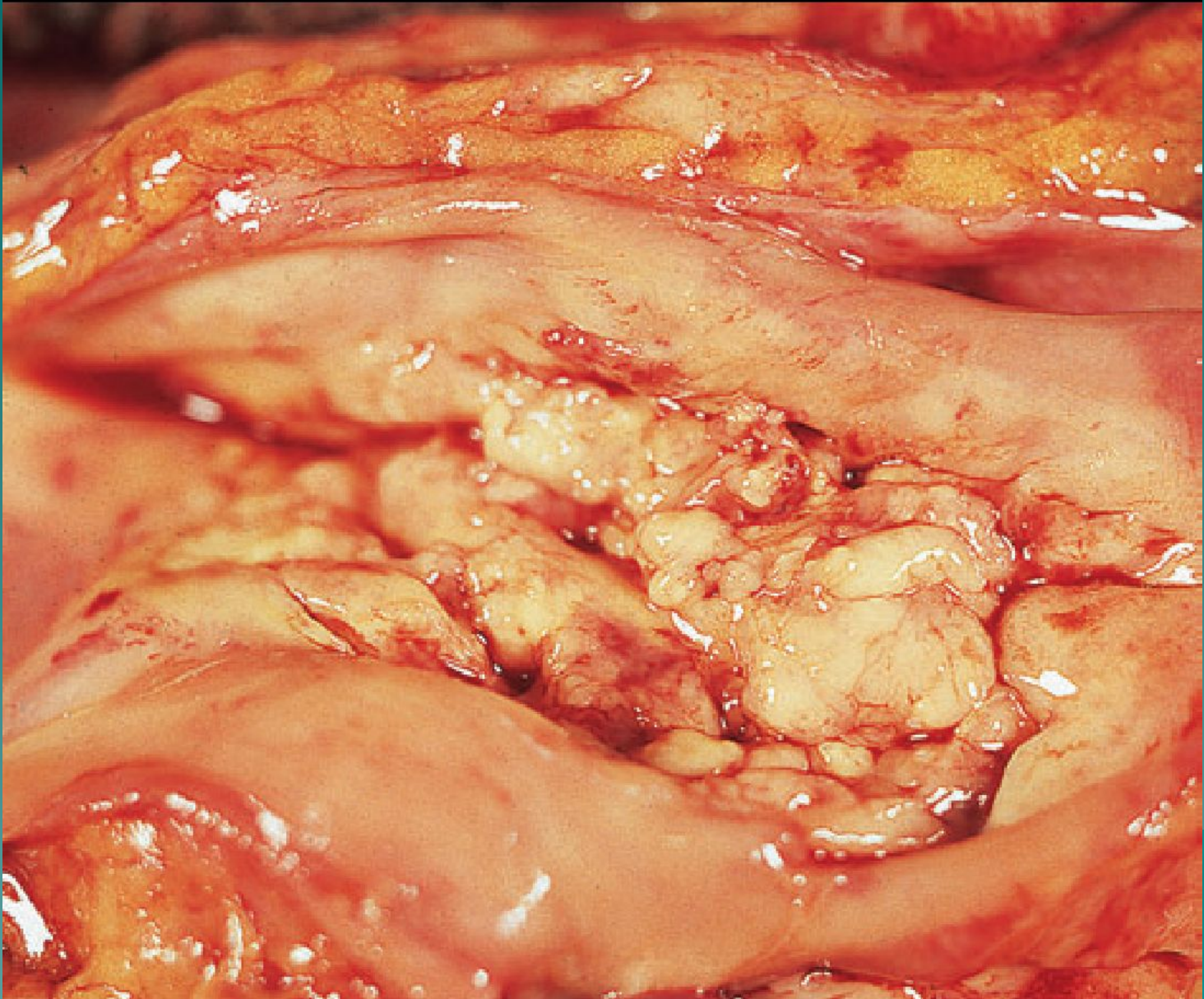
Tumor compression (mesenterial liposarcoma)



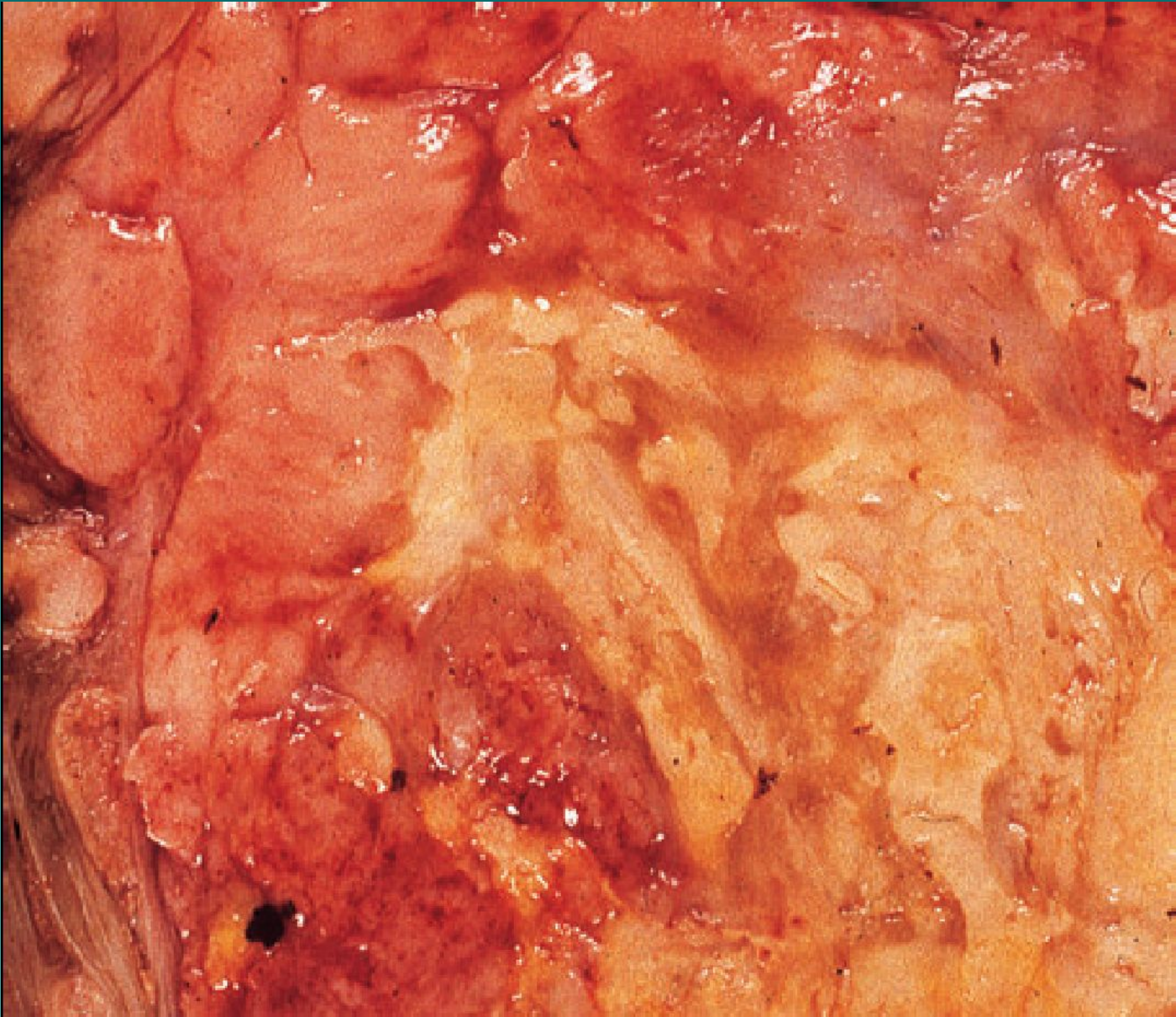
Bone destruction: Ewing sarcoma



Penetration of the vena cava: renal carcinoma



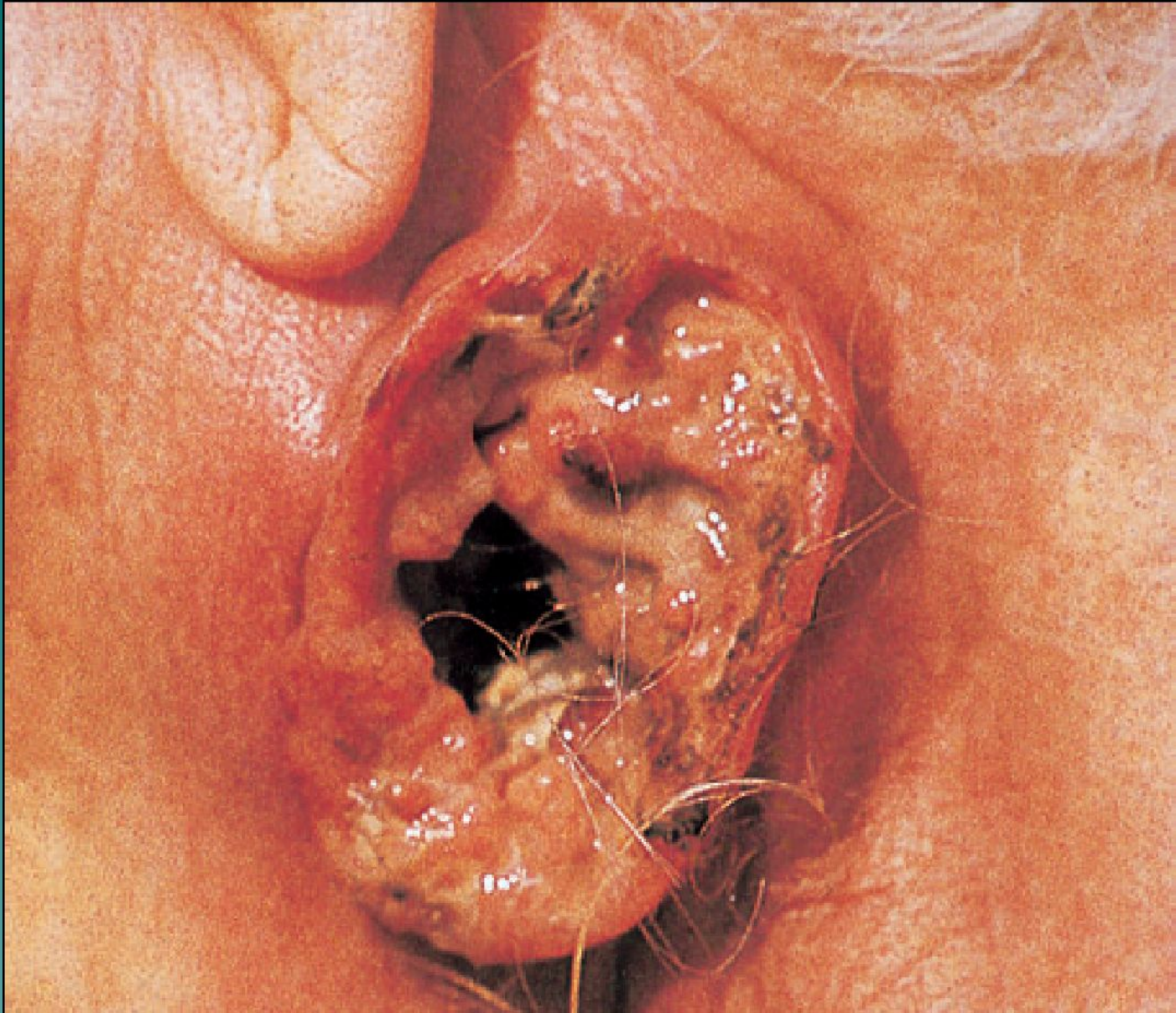
Necrosis: uterine sarcoma



Skin ulceration: breast cancer



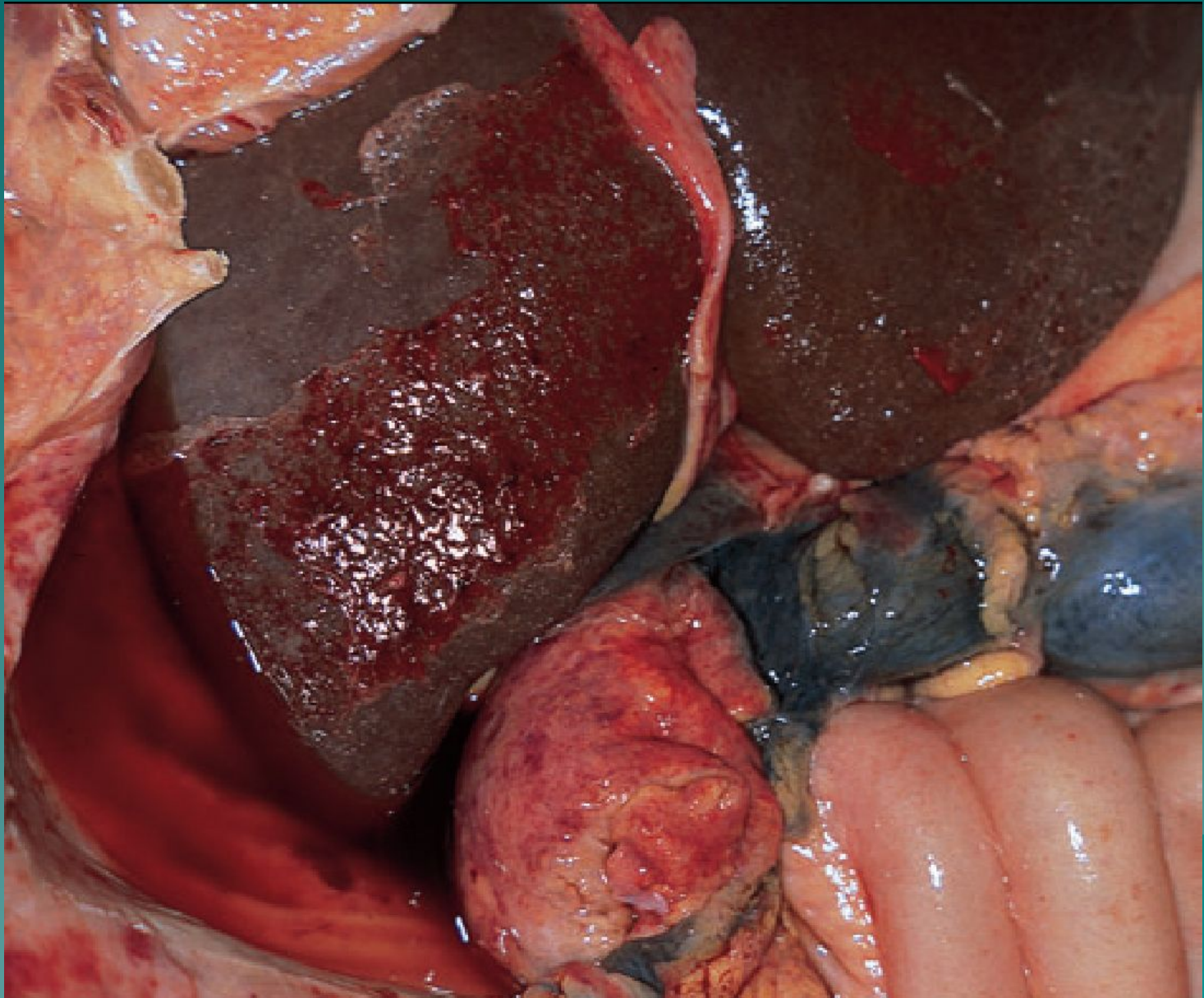
Perforation of the cheek: cancer of the tongue



Tissue destruction: carcinoma of the maxillary sinus



Hemorrhagic effusion (lung cancer)



Общее воздействие опухоли на организм:

- ◆ различные виды анемии,
- ◆ раковая интоксикация,
- ◆ раковая кахексия,
- ◆ паранеопластические синдромы.

Классификация опухолей

- ◆ Современные классификации опухолей основаны на их:
 - клинических проявлениях,
 - морфологических проявлениях.

Клиническая классификация TNM

- ◆ Клинические критерии характеризуют стадию процесса и распространённость метастазов в организме.
- ◆ Система TNM (*tumour, lymph nodules, organ metastases*) учитывает размеры опухоли (T), наличие метастазов в регионарные и отдалённые лимфатические узлы (N), а также в другие органы (M).
- ◆ Примеры: $T_1N_0M_0$, $T_2N_1M_0$, $T_3N_2M_0$, $T_3N_2M_x$.
- ◆ Традиционное цифровое обозначение стадий опухоли: 0 (carcinoma in situ), I, II, III, IV.
- ◆ **Оккультные опухоли** не имеют проявлений и не диагностируются при клиническом обследовании.

Морфологические критерии классификации:

- ◆ макроскопические,
- ◆ микроскопические.

Макроскопические морфологические критерии классификации:

- ◆ Включают размеры и форму опухоли, а также характер её роста.
- ◆ Макроскопические варианты:
 - РЖ с экзофитным ростом имеет бляшковидную, полиповидную, грибовидную и блюдцеобразную формы;
 - РЛ с эндофитным инфильтрирующим ростом представлен узловатой, разветвлённой и узловато-разветвлённой формами.

Микроскопические морфологические критерии классификации:

- ◆ Включают следующие признаки:
 - степень зрелости опухолевых клеток (доброкачественные и злокачественные опухоли);
 - гисто- и цитогенез - тканевое и клеточное происхождение опухоли (из эпителиальной, меланинообразующей, нейроэктодермальной, менингососудистой, кроветворной, лимфоидной ткани и др.);
 - органоспецифичность (органоспецифические и органонеспецифические);
 - уровень дифференцировки (высоко-, умеренно и низкодифференцированные карциномы и саркомы).

Гисто- и цитогенетическая классификация опухолей

- ◆ Часто гисто- и цитогенез опухоли можно определить, только изучая препараты, окрашенные г-э.
- ◆ Однако в низкодифференцированных и недифференцированных опухолях гистогенетическую принадлежность определяют только с помощью специальных методов:
 - ЭМ,
 - ИГХ,
 - молекулярная биология (FISH),
 - хромосомный анализ и др.

Моноклональность и поликлональность

- ◆ Моноклональное происхождение – опухоль развивается из одной клетки.
- ◆ Поликлональное происхождение – опухоль развивается из нескольких клеток.
- ◆ Большинство опухолей моноклональны.
- ◆ Моноклональное происхождение вызывает рост опухоли на начальной стадии развития в виде одного узла (уницентрический рост).
- ◆ Поликлональное происхождение опухолей характерно для опухолей с мультицентрическим ростом (полипоз толстой кишки, мультицентрический рак молочных желёз и печени).
- ◆ Мультицентрический характер роста может приводить и к формированию единого узла опухоли при близком расположении и слиянии нескольких очагов роста. При этом опухолевые клетки принадлежат к разным клонам.