

ОНКОЛОГИЯ.

Обзорная информация.

Что такое опухоль??? Это:

- неконтролируемое организмом размножение низкодифференцированных (атипичных) тканевых элементов – клеток эпителия, соединительной ткани или клеток крови,
 - приводящее к замещению ими нормальных тканей различных органов, на определённом этапе – жизненно-важных,
 - обуславливающих их разрушение, а также – к интоксикации продуктами опухолевого обмена и распада,
 - ведущее к истощению систем и гибели организма-хозяина.
-



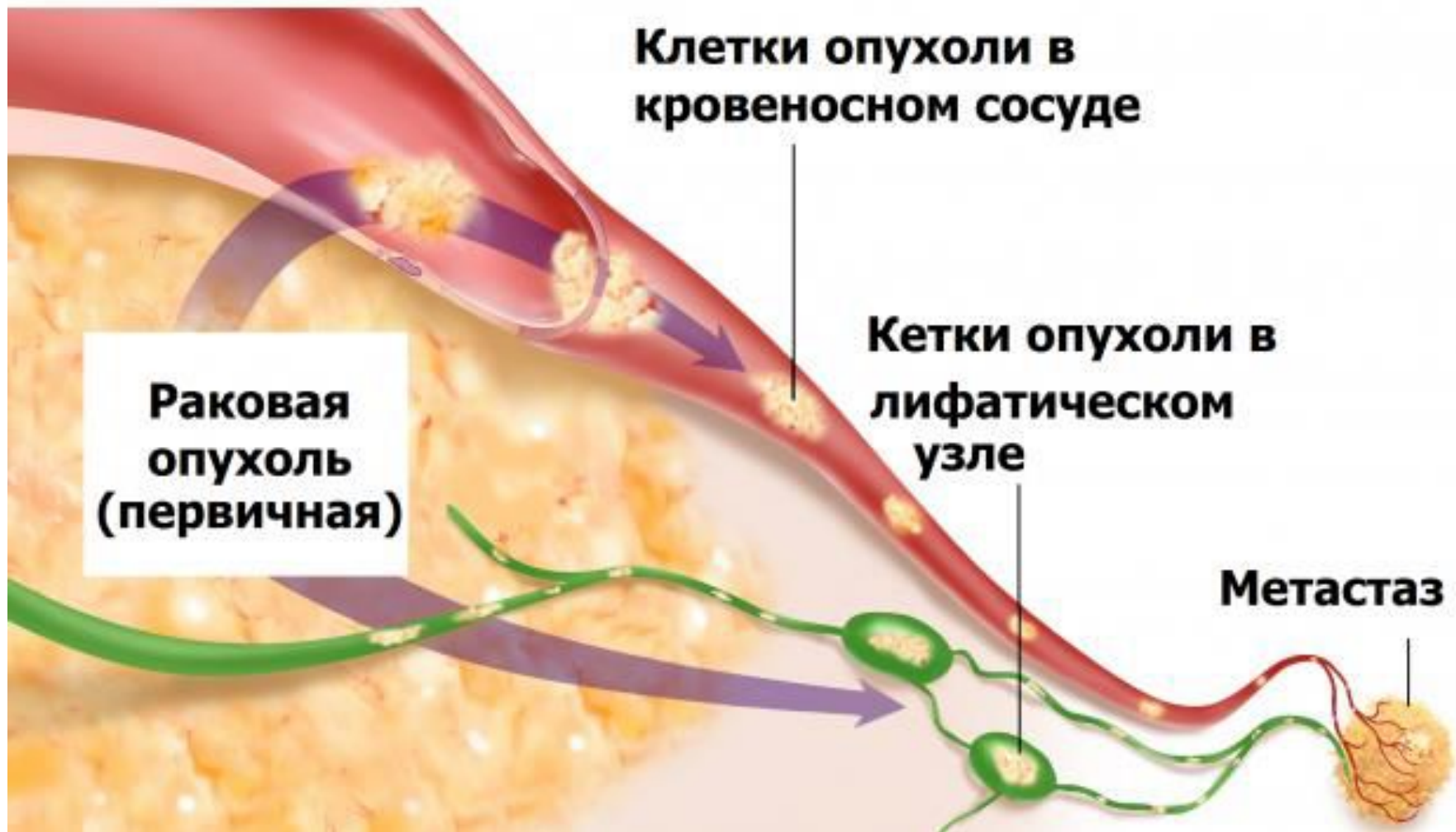
Характерные особенности опухолевого процесса

- 1 Опухоль растет из себя (моноклональная гипотеза), достаточно одной клетки, подвергшейся бластотрансформации, чтобы из нее развилась опухоль.
- 2 Беспредельное нерегулируемое размножение клеток передаваемое по наследству.
- 3 Атипизм и снижение дифференцировки.
- 4 Особенности роста.
- 5 Способность к рецидивированию:
 - *ложные рецидивы - после нерадикального ее удаления;*
 - *истинные рецидивы – появление опухоли в*
▶ *данном органе после радикального удаления.*

Пути МТС:

- □ **имплантационный (отрыв клетки);**
- □ **лимфогенный – частый (колонии клеток попадают в лимфатические сосуды);**
- □ **гематогенный (колонии клеток попадают в кровеносные сосуды).**

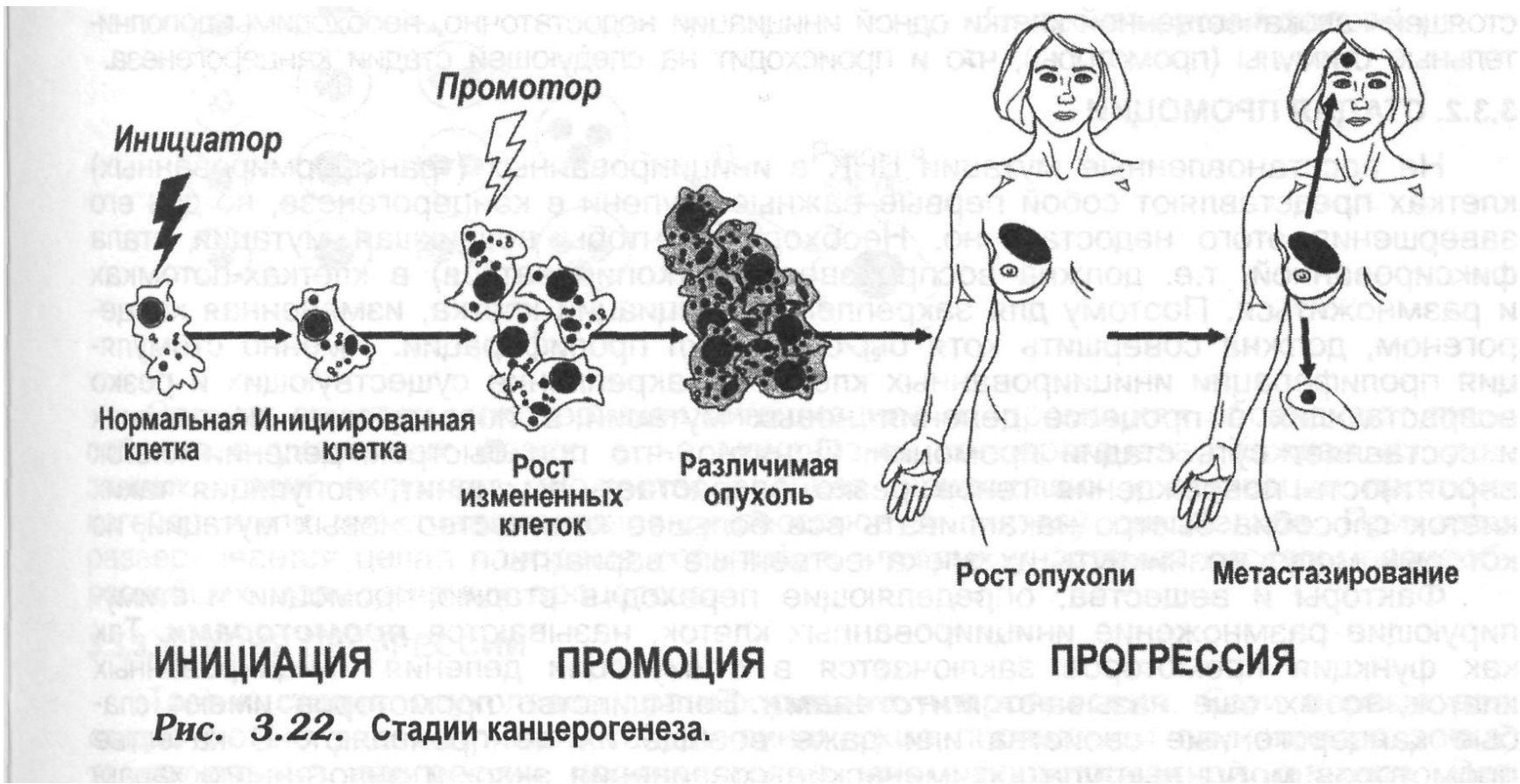




Возникновение и развитие опухоли представляет собой сложный и продолжительный по времени процесс. Его принято делить на три последовательных этапа:

- инициация,**
- промоция,**
- прогрессия.**





Инициация

- заключается в возникновении стойких нарушений в генах, регулирующих жизнедеятельность клетки. В результате этих нарушений меняется структура и свойство клеток. Генотоксические агенты, воздействие которых необходимо для появления таких изменений называются инициаторами (химические, физические, биологические агенты).
- Инициированные состояния могут сохраняться на всю жизнь, даже после однократного контакта с клеткой. В некоторых семьях оно передается по наследству в виде наследственного дефекта генов.



Промоция

- это активизация трансформированных клеток под влиянием промотора и приобретение ими свойств, присущих злокачественной опухоли.
- Воздействия одного промотора недостаточно для трансформации клетки. Для реализации токсического эффекта промоторов на клетку оно должно быть продолжительным и повторным.



Прогрессия

- ▣ **ЭТОТ СТОЙКИЕ КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, В РЕЗУЛЬТАТЕ КОТОРЫХ ПОВЫШАЕТСЯ ИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ.**



МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНЕЗА



Онкогены и гены-супрессоры

Гены, контролирующие жизнедеятельность и клеточный цикл клетки, делятся на две группы:

- ▣ онкогены**
- ▣ гены- супрессоры.**

К повреждению ДНК и злокачественной трансформации клетки могут привести нарушения генов обеих групп.



Онкогены


- ▣ -это гены, ускоряющие и нарушающие клеточный цикл, и способные вызвать образование опухоли.
- ▣ На сегодняшний день идентифицированы более 150 онкогенов.
- ▣ Они представляют собой гены, внесенные в клетку чужеродными вирусами или возникшие из обычных клеточных генов путем мутаций.



Опухолевые супрессоры (синоним **анти-онкогены**)

- **гены, функция которых заключается в ограничении интенсивности молекулярных реакций и подавлении поврежденных клеток.**
- **При нарушении этих генов резко повышается вероятность возникновения новообразований, а восстановление их функции может подавить рост опухоли.**



-
- **Ген p-53** регулирует процесс клеточного деления, он останавливает деление клетки с поврежденной ДНК и запускает механизм ее репарации .
 - При не возможности ликвидировать повреждение ген p-53 активизирует программу апоптоза и дефектная клетка погибает. Таким образом, ликвидируется угроза возникновения опухоли.
-
- 

СТАДИИ РАЗВИТИЯ РАКА



Клинические феномены

Основные клинические феномены

- n* **Обтурация**
- n* **Деструкция**
- n* **Компрессия**
- n* **Интоксикация**
- n* **Опухолевидного образования**

Дополнительные феномены

- n* **Паранеоплазии**
 - n* **Нарушение специфических функций органа**
-



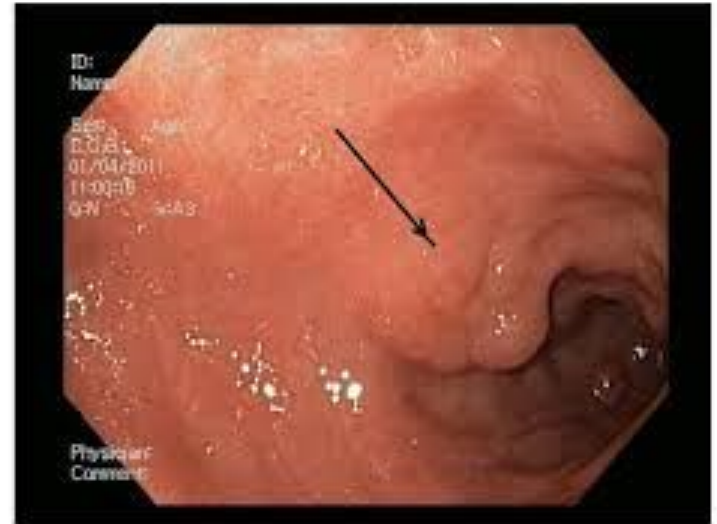
Феномен обтурации

- n Наблюдается при ЗНО полых и некоторых паренхиматозных органов.
- n Характер симптомов зависит от функции пораженного органа и консистенции транспортируемого по нему содержимого.
- n Симптомы, обусловленные обтурацией, часто являются ведущими в клинической картине.
- n Типично постепенное медленное нарастание симптомов, вызванных обтурацией, но иногда возникает острая закупорка органа.



Рак пищевода

- дисфагия
- регургитация пищи
- гиперсаливация
- дурной запах изо рта



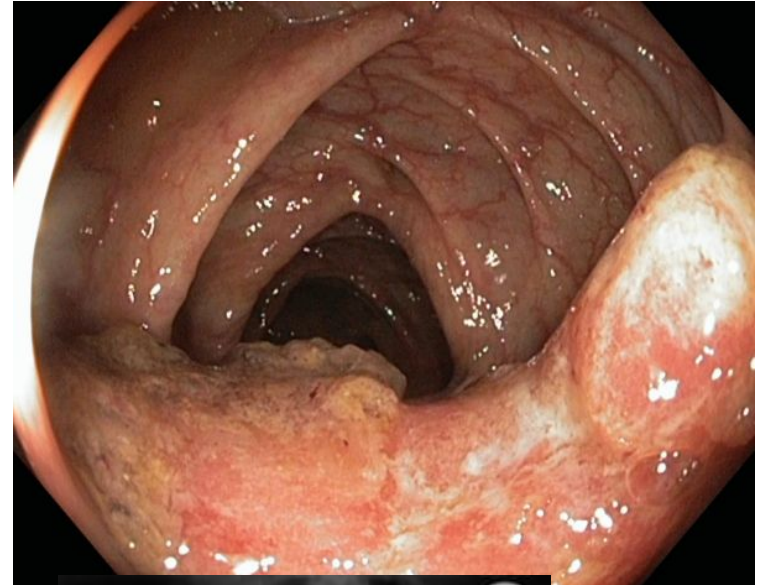
Рак пилорического отдела желудка

- Рвота съеденной пищей , отрыжка с тухлым запахом
- Шум плеска_натошак
- Чувство тяжести в подложечной области после еды
- Распирание
- Быстрое насыщение



Рак толстого кишечника

- п Запоры
- п Урчание
- п Вздутия кишечника
- п Схваткообразные боли
- п Кишечная непроходимость
- п Деформация каловых масс



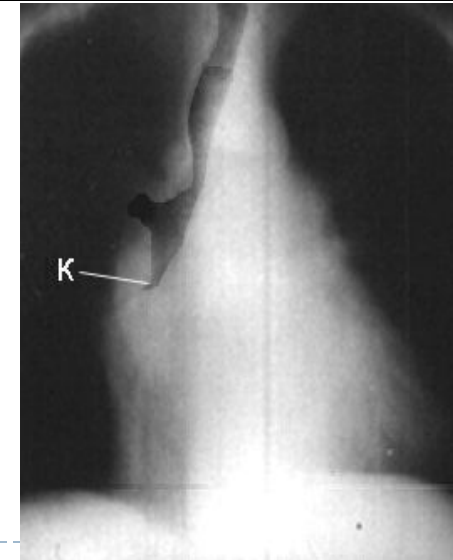
Центральный рак легкого

Клинически

- одышка
- лихорадка
- надсадный кашель.

Рентгенологически

- ателектаз,
- культя бронха.



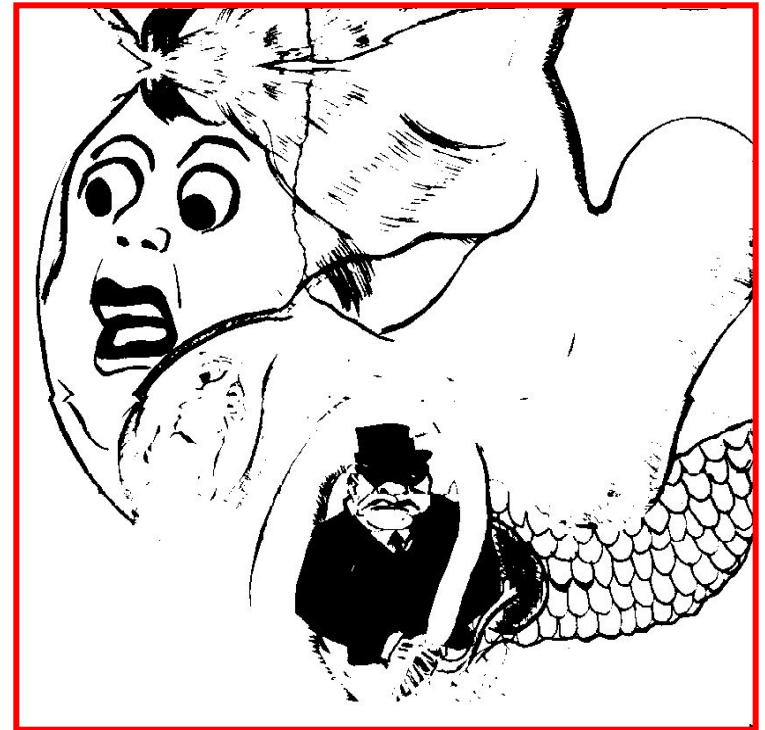
Феномен деструкции

- п Обусловлен распадом новообразования или травмой, наносимой хрупким опухолевым массам содержимым органа или другими механическими факторами.
- п Проявляется повреждением сосудов кровотечением из опухоли.
- п Типичен для рака женских половых органов, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, легких.



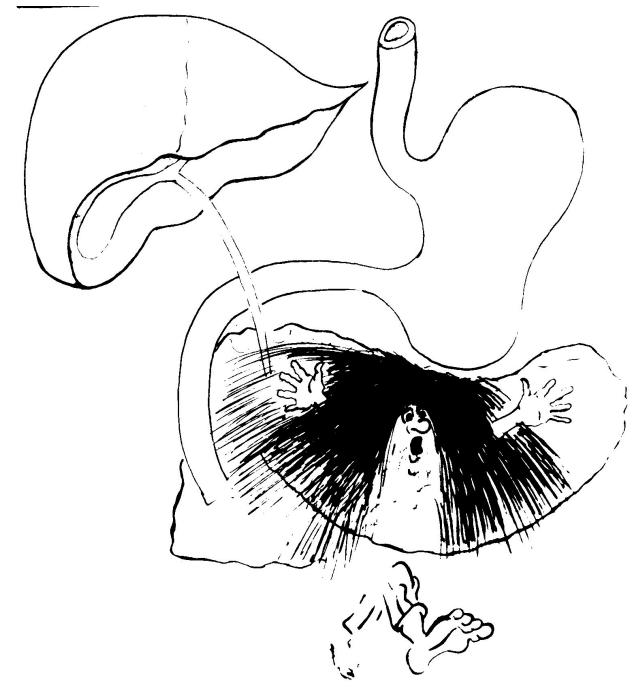
Рак головки поджелудочной железы

1. Механическая желтуха
2. Желчная гипертензия
3. Кожный зуд
4. Обесцвеченный кал
5. Темная моча
6. Увеличение печени
7. Симптом Курвуазье



Феномен компрессии

- n Отражает давление или прорастание опухолью нервных стволов.
- n Проявляется болью, реже – нарушением функции органов.
- n Боль развивается постепенно, имеет постоянный характер.



Феномен интоксикации

n Интоксикация вызвана нарушением белкового и углеводного обмена, ферментного и гормонального баланса

n Проявляется разнообразными симптомами

Наиболее типичны:

- слабость
- похудание до кахексии
- снижение аппетита.

n Симптомы интоксикации характерны для опухолей внутренних органов но практически отсутствуют при наружном локализации рака.



Феномен опухолевого образования

- п----- Обнаруживается визуально, при пальпации или с помощью специальных обследований (КТ, МРТ, ПЭТ).
- п Злокачественное новообразование обычно безболезненно, плотно, бугристо, склонно к распаду.
- п Внешний вид зависит от особенностей роста.



Дополнительные феномены

Дополнительные феномены могут проявляться в следствии влияния предшествующих заболеваний и присоединившейся инфекций на клиническую картину рака

Неспецифические симптомы

- Общая иммунодепрессия
- Лихорадка
- Анемия
- Астения
- Кахексия
- Специфические паранеопластические синдромы



Деление ЗНО на стадии

(отечественная классификация)


▣ 4 стадии

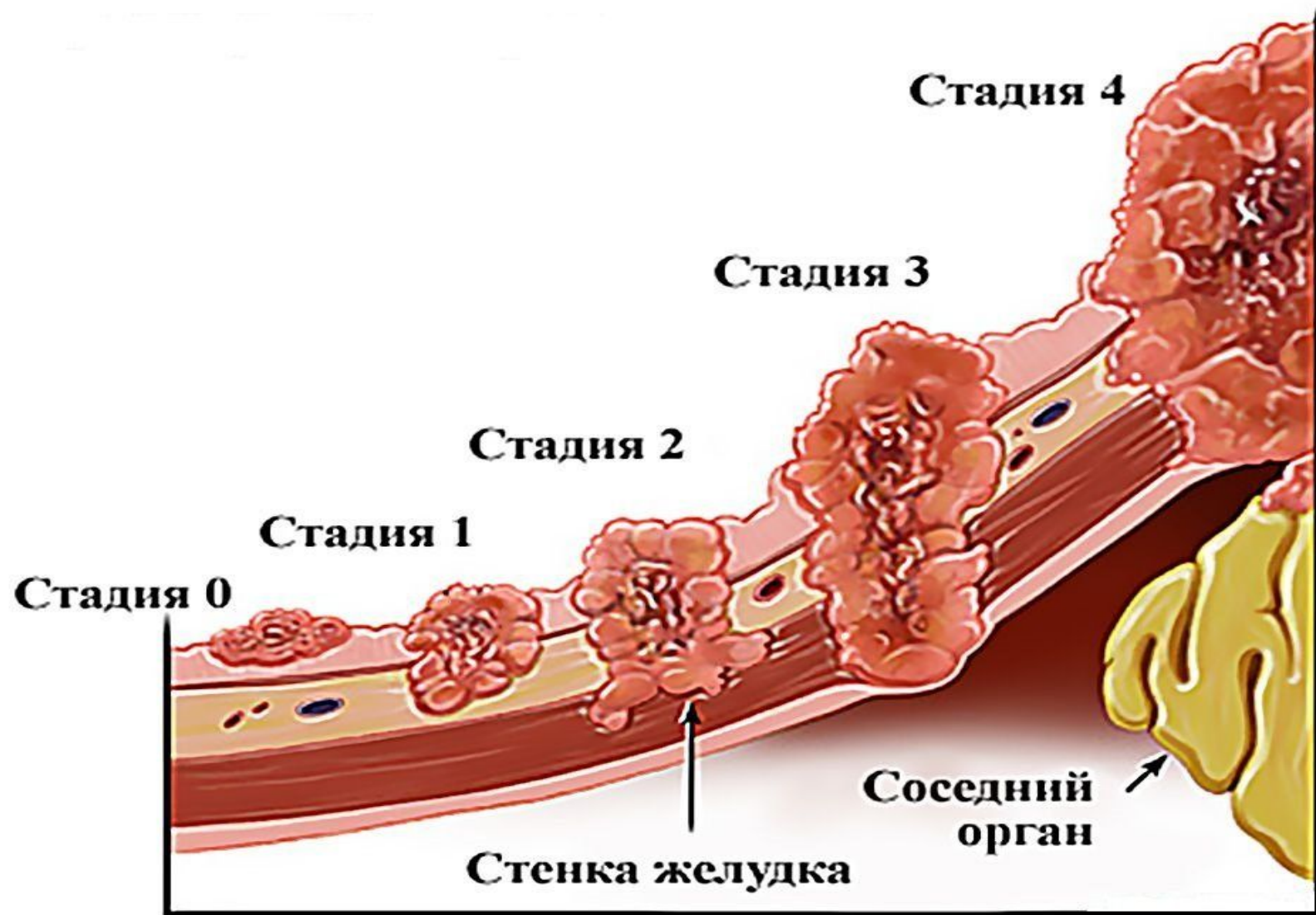
Оценивают размер опухоли , прорастание в слою органа и окружающие ткани, и распространенность опухоли в лимфоузлы и отдаленные органы.

- ▣ **Индекс «а»** - без метастазов в лимфоузлы.
- ▣ **Индекс «б»** – метастазы в 1-2 лимфоузла.
- ▣ **Индекс «в»** – множественные метастазы в лимфоузлы.



- Стадия 0, (*сг in situ*), преинвазивная—рак на месте, злокачественные клетки располагаются внутриэпителиально, не переходят базальной мембраны. .

 - Стадия I— опухоль процесс занимает не более одного слоя или одной ткани пораженного органа, размеры опухоли не более 2 см., метастазов ни в лимфоузлах, ни отдаленных, т.е. экстралимфатических - нет.
 - Стадия 2—процесс занимает два или более слоев, но остается в пределах органа, не прорастает его последней оболочки, размеры его до 5 см.. Вариант 2а - без метастазов. Вариант 2б – с наличием единичных, смещаемых лимфатических узлов в первом коллекторе лимфооттока (самом близком к первичному очагу).
 - Стадия 3 - процесс местно прорастает весь орган и выходит за его пределы, спаивается со смежным органом, прорастает в него, размеры обычно более 5 см. Вариант 3а - без метастазов, при варианте 3б - поражены первый, второй или третий коллекторы лимфооттока, или любой неподвижными метастатическими лимфоузлами.
 - Стадия 4 - переход процесса на жизненноважные органы или на крупные сосуды, кости, или—наличие отдаленных метастазов (в значительно удаленные от первичного очага лимфоузлы или экстралимфатических- во внутренние органы, кости, мягкие ткани, кожу).
-
- 



Система TNM

Принята Международным противораковым союзом в 1953г.

В 2018 последний 8-й пересмотр.

Раздельно оценивают:

- **Индекс T (tumour)** - размер опухоли
- **Индекс N (noduly)** - поражение регионарных лимфатических узлов.
- **Индекс M (metastases)** - отдаленные метастазы.




Клиническая классификация TNM

- **T** — первичная опухоль
 - **TX** — первичная опухоль не может быть оценена;
 - **T0** — данные о первичной опухоли отсутствуют;
 - **Tis** —карцинома in situ ;
 - **T1-T4** — увеличение размеров и/или степени распространённости первичной опухоли.
 - **N** — регионарные лимфатические узлы
 - **NX** — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
 - **N0** — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
 - **N1-N3** — увеличение степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов.
 - **M** — отдалённые метастазы
 - **M0** — нет отдалённых метастазов;
 - **M1** — есть отдалённые метастазы.
-

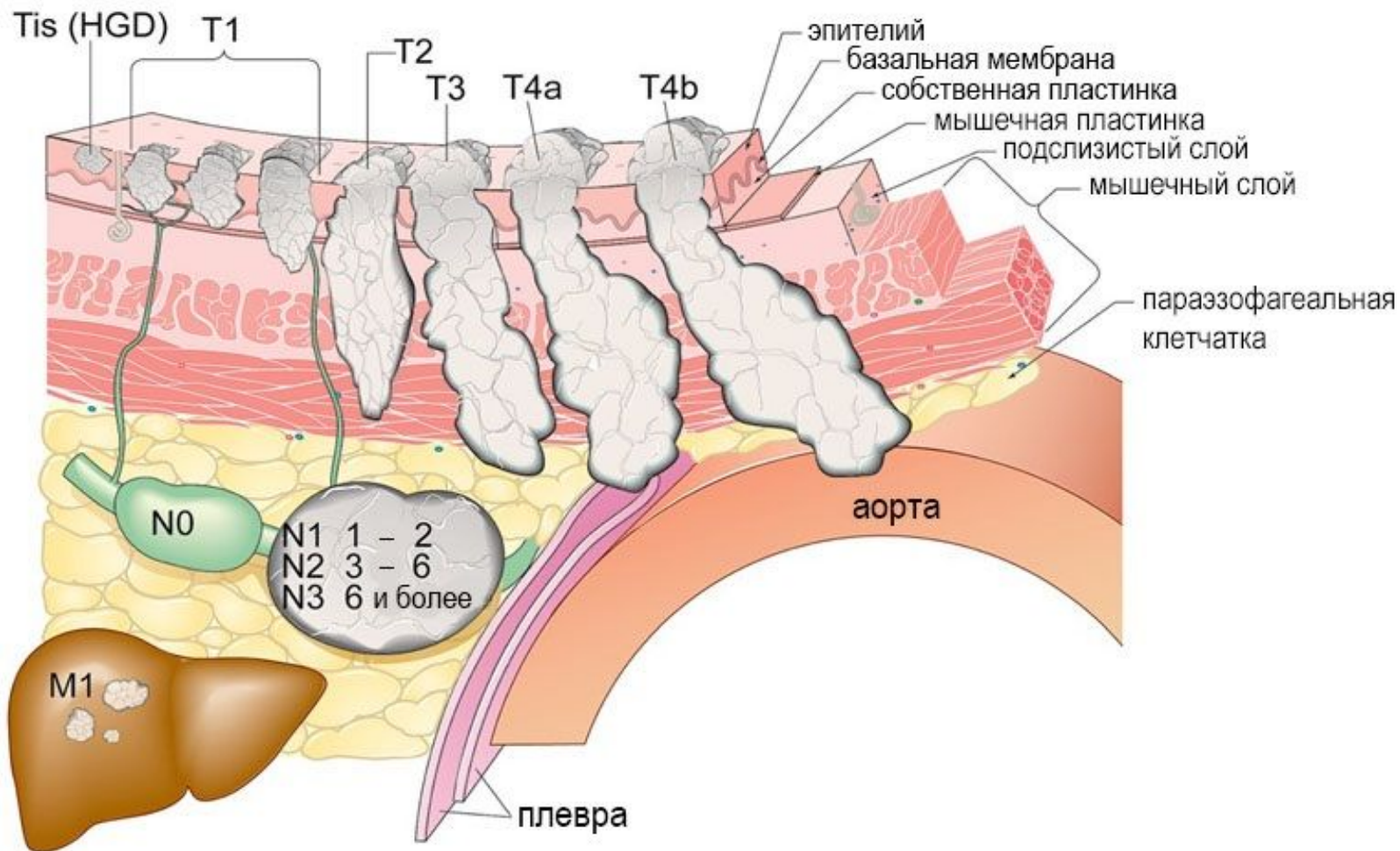


Гистологическая степень злокачественности

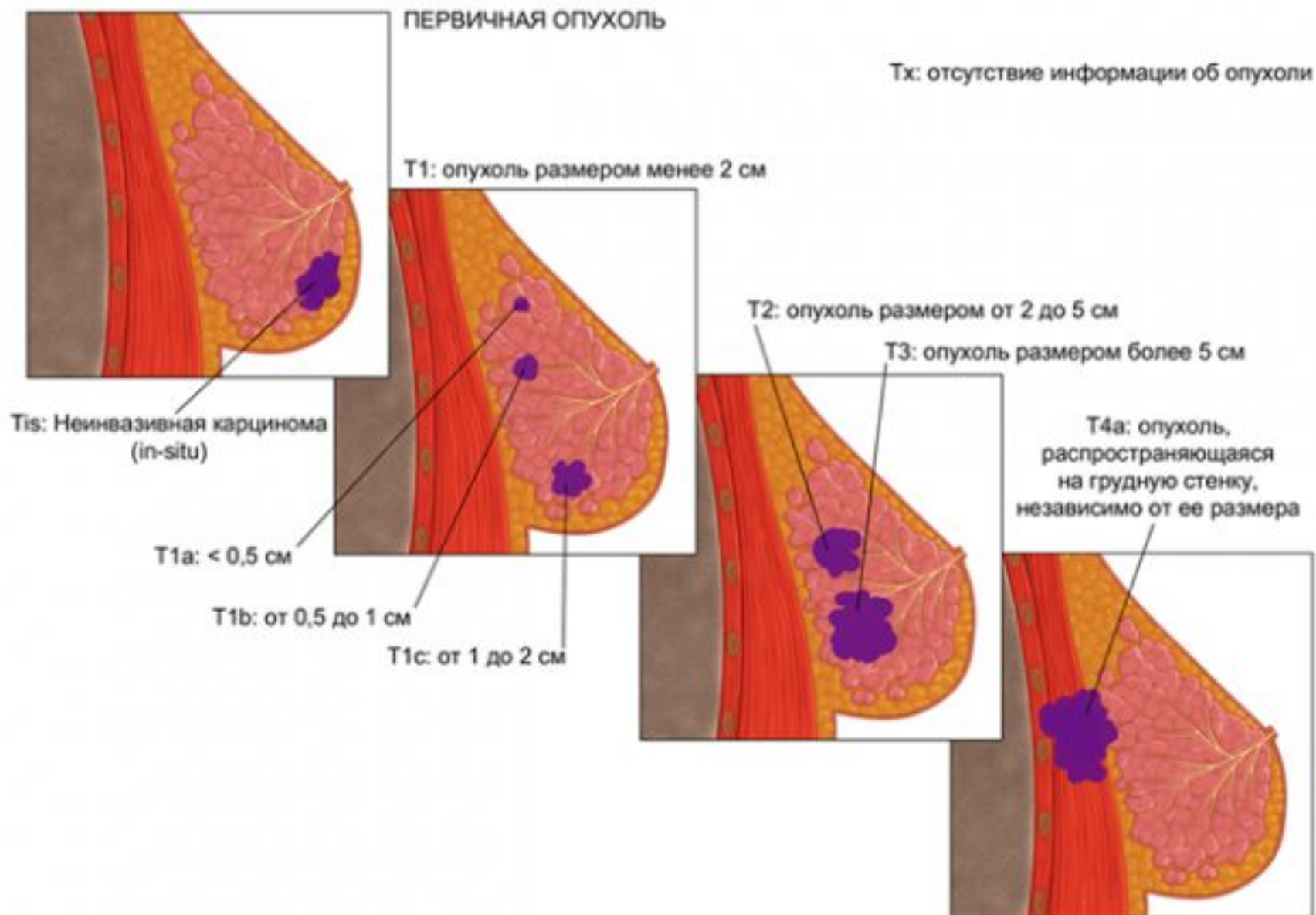
Гистологическую степень злокачественности (Grade, G) для новообразований большинства локализаций указывают следующим образом:

- **GX** — степень дифференцировки опухоли не может быть определена;
 - **G1** — высокодифференцированная опухоль;
 - **G2** — умеренно дифференцированная опухоль;
 - **G3** — низкодифференцированная опухоль;
 - **G4** — недифференцированная опухоль.
-
- 

Рак легкого



TNM-КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Понятие "онкологическая настороженность"

..... включает в себя комплекс требований к врачу любой специальности, необходимых для своевременной диагностики. К НИМ ОТНОСЯТСЯ:

- знание предраковых заболеваний;
- знание симптомов злокачественных опухолей в ранних стадиях;
- тщательное обследование больного с целью выявления возможного заболевания злокачественной опухолью;
- предвидение возможности атипичного или осложненного течения онкологического заболевания;
- всестороннее обследование больного и установление диагноза в максимально короткий срок с привлечением компетентных специалистов;
- быстрое направление в онкологическое учреждение больного с подозрением на опухоль.



Скрининговое исследование –

- система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления заболевания.
 - В программу обследования входят основные лабораторные и инструментальные исследования, УЗИ-диагностика, функциональная диагностика, осмотры врачами различных специальностей.
 - Скрининг-исследования направлены на своевременное раннее выявление злокачественных новообразований. Например: рак легкого, шейки матки, молочной железы, простаты, толстого кишечника.
-



Диспансеризация больных с онкологическими и подозрительными на онкологические заболеваниями

осуществляется как врачами-онкологами, так и врачами общей лечебной сети.

Пациенты подразделяются на клинические группы:


- ▣ **Группа Ia** - больные с заболеваниями, подозрительными на онкологические. Они диспансеризуются у врачей, заподозривших онкопатологию, до установления или до снятия подозреваемого диагноза.

Группа Iб - больные с предраковыми заболеваниями.

Если заболевание является факультативным предраком, то диспансеризация и лечение осуществляются в общей лечебной сети

- у терапевтов должны наблюдаться больные с хроническим гастритом, язвенной болезнью, колитом, хроническими воспалительными процессами в легких;
- у хирургов - больные с хроническими маститами, калькулезными холециститами, хроническими заболеваниями прямой кишки и т. д.;
- у уролога - больные с папилломами мочевого пузыря, эритроплазиями Кэйра, лейкоплакиями головки полового члена и др.;
- у гинекологов - больные с эрозиями и лейкоплакиями шейки матки, железистыми гиперплазиями эндометрия, фибромиомами матки;
- у отоларингологов - больные с хроническим ларингитом, папилломатозом гортани, полипозом придаточных полостей.

Если заболевание является облигатным предраком, диспансеризация осуществляется у онколога (пролиферативные формы мастопатий, резецированный желудок, семейный полипоз толстого кишечника и т. д.).



Основные предраковые заболевания

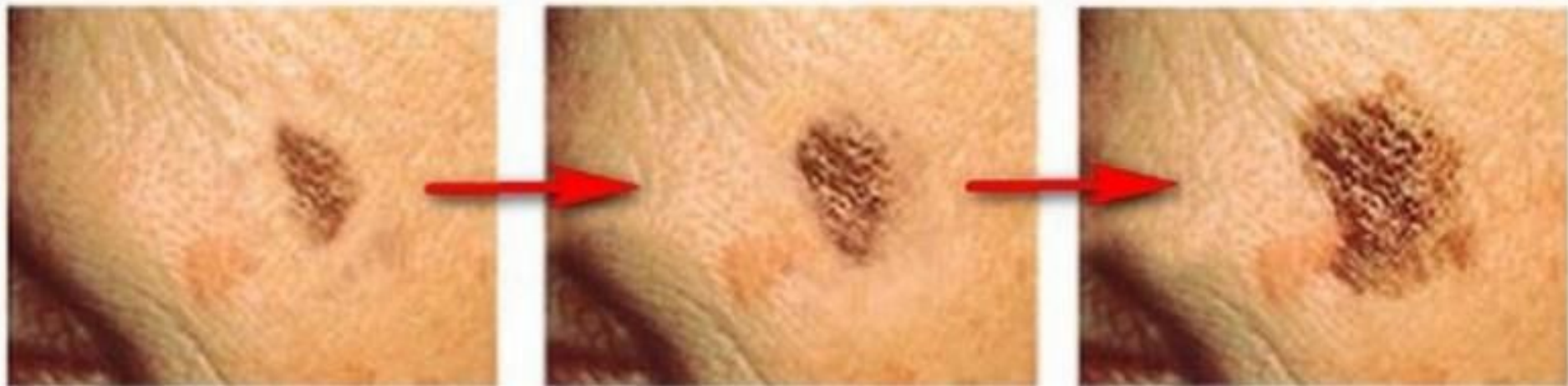
- ▣ **Предрак – под ним следует понимать неспецифические изменения в органах и тканях, которые способствуют возникновению рака, но генетически с ним не связаны. Это любой длительный воспалительный или дистрофический процесс, сопровождающийся усиленной пролиферацией клеток.**



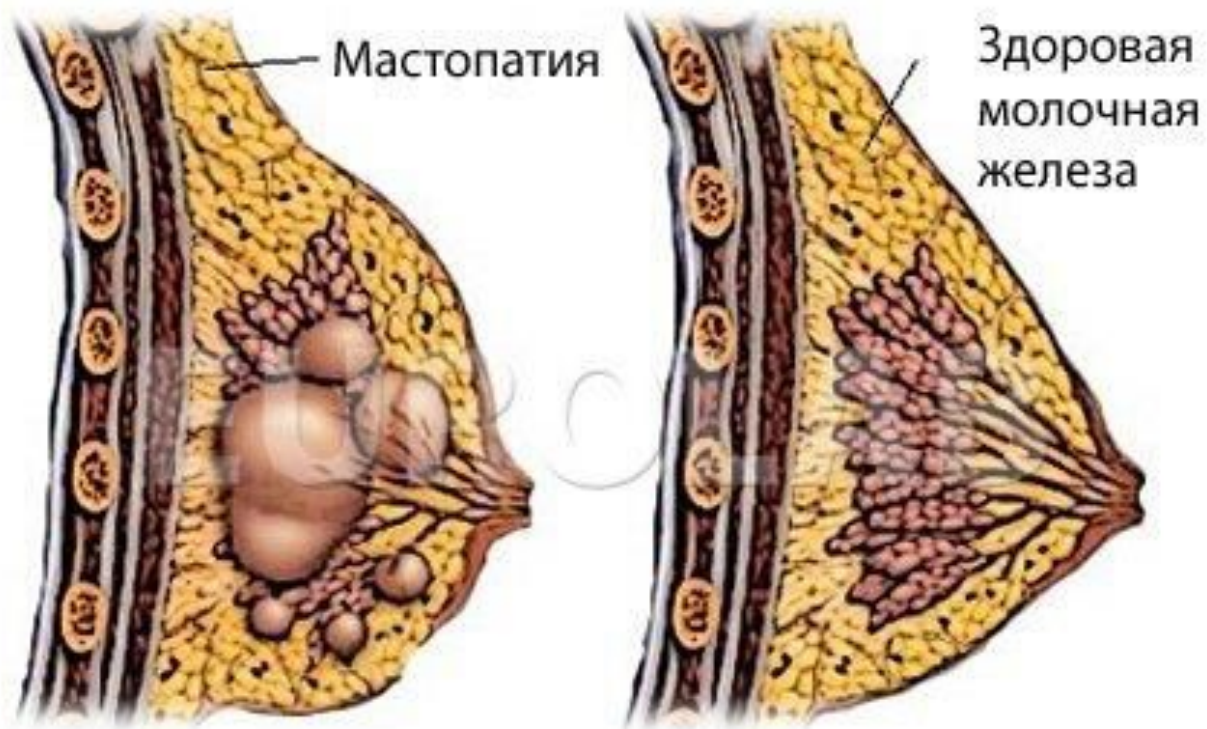
Кожа – пигментная ксеродерма



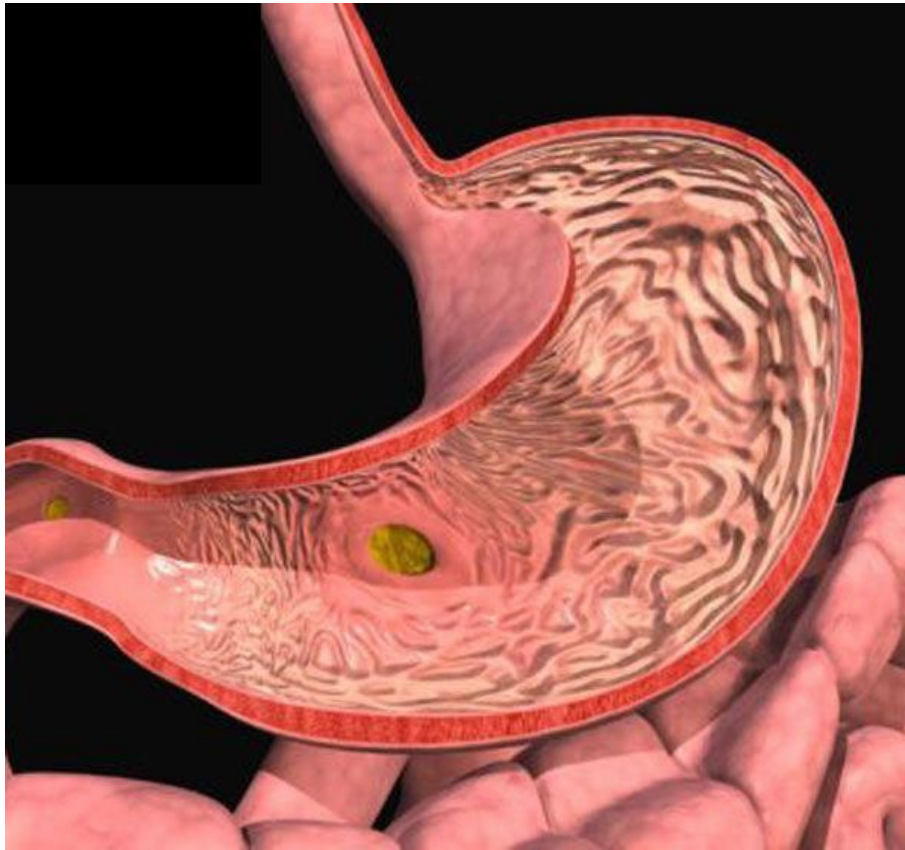
Пигментные невусы



Молочная железа - мастопатии



Желудок – полипы, язвы, хронический гастрит.



Нормальный



Хронический
гастрит



Прямая и ободочная кишка – полипы



□ **Группа 2** - больные с установленным диагнозом злокачественного новообразования в курабельных (I-III) стадиях. Они подлежат специальному лечению. Диспансеризуются у онкологов.

□ **Группа 3** - больные, закончившие специальное лечение по поводу злокачественного новообразования в курабельных I-III стадиях. Диспансеризуются у онкологов на протяжении всей жизни.



Группа 4 - больные с далеко зашедшим процессом изначально, или с рецидивами, метастазами после ранее проведенного лечения.

- Диспансеризуются они и в онкологической и в общей лечебной сети.
- При возможности специального лечения (с паллиативной целью) оно проводится онкологами.
- Симптоматическое лечение осуществляется участковыми терапевтами.



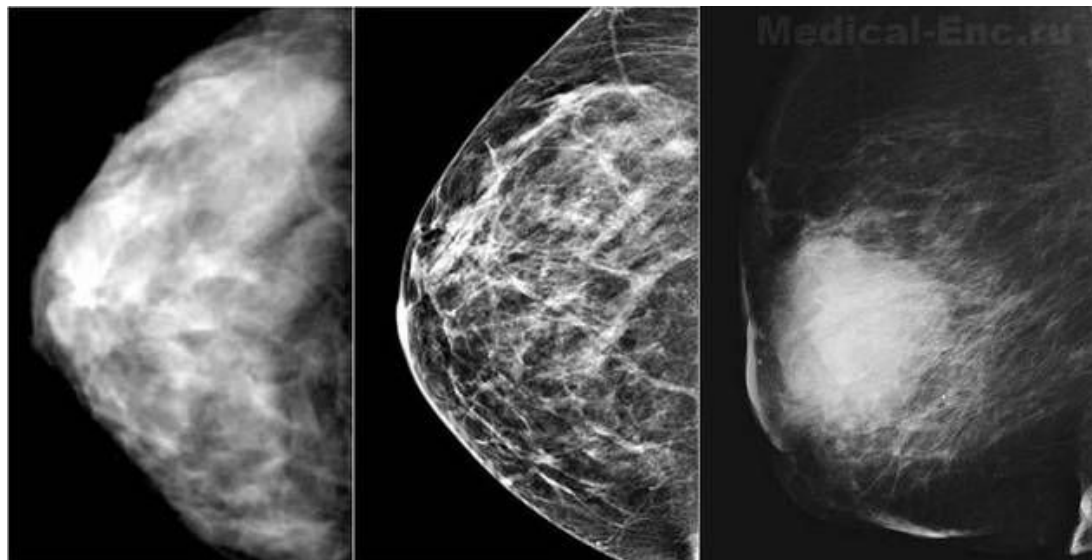
Диагностика ЗНО

- Жалобы
- Анамнез (семейный, профессиональный, гинекологический и т.д.)
- Осмотр
- Пальпация, включая зоны лимфоузлов

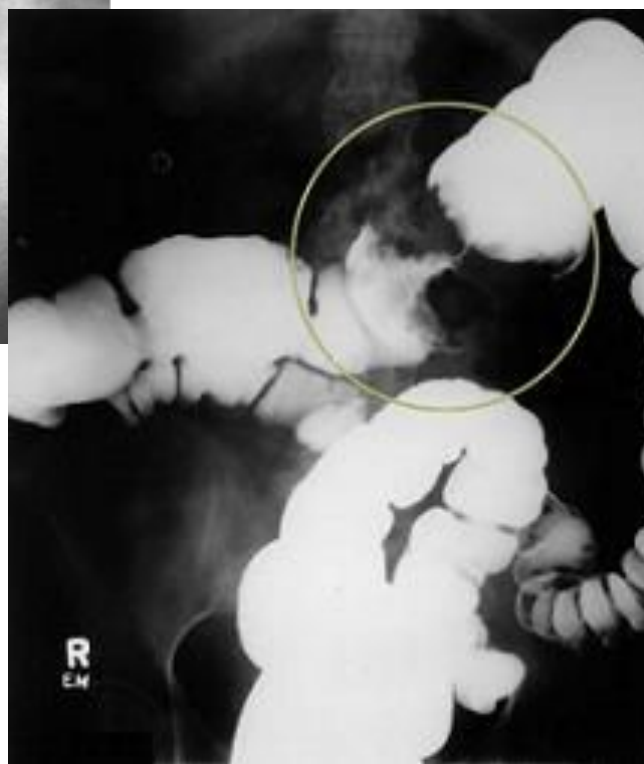
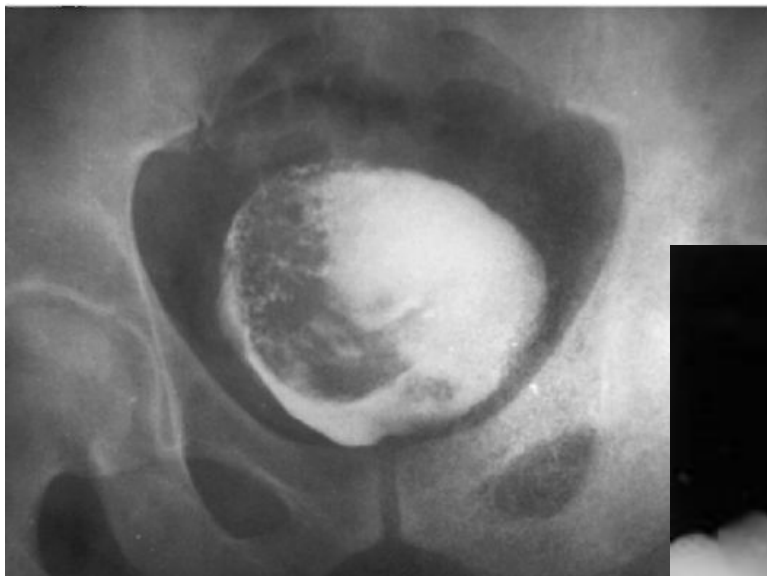




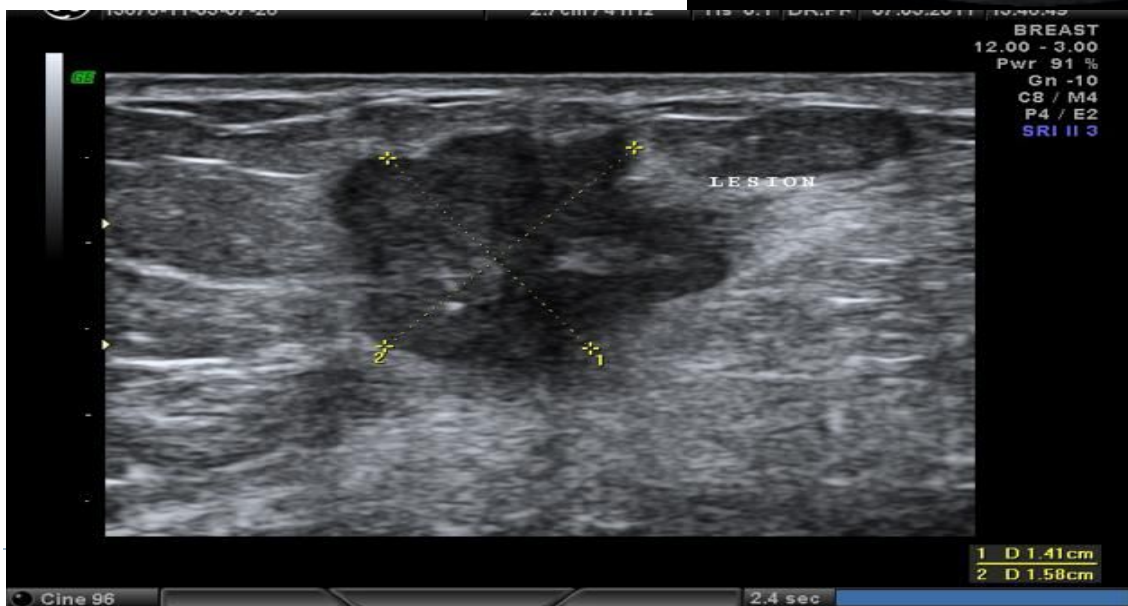
Рентгенологическое исследование



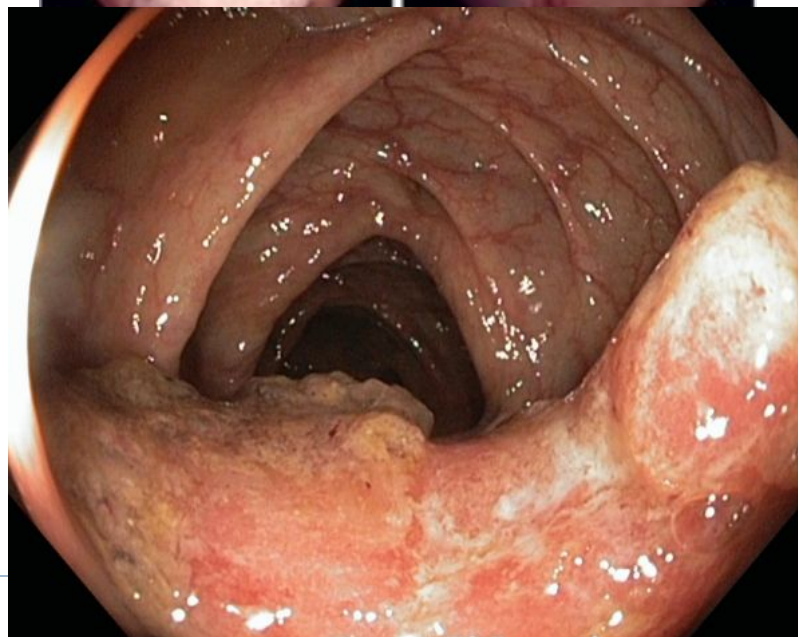
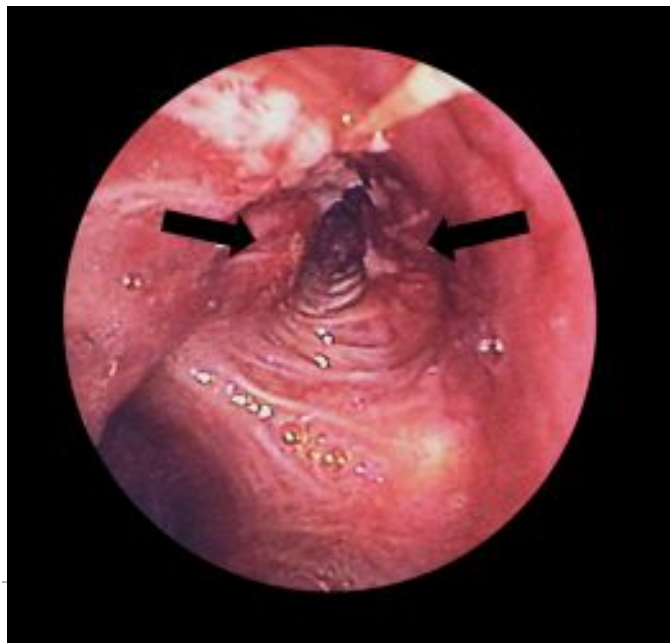
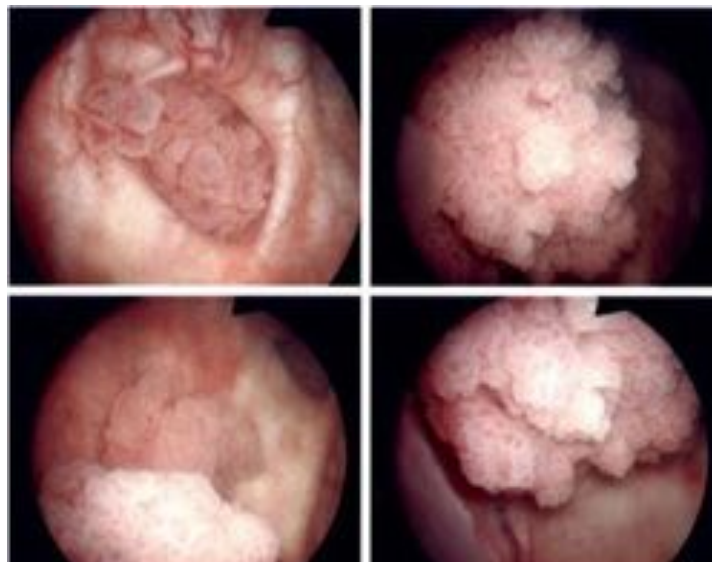
Рентгенологическое Исследование с контрастированием



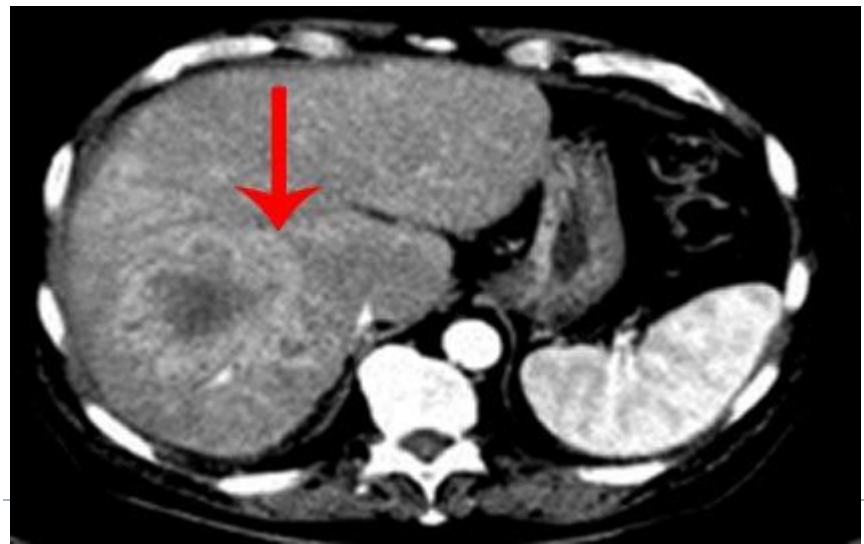
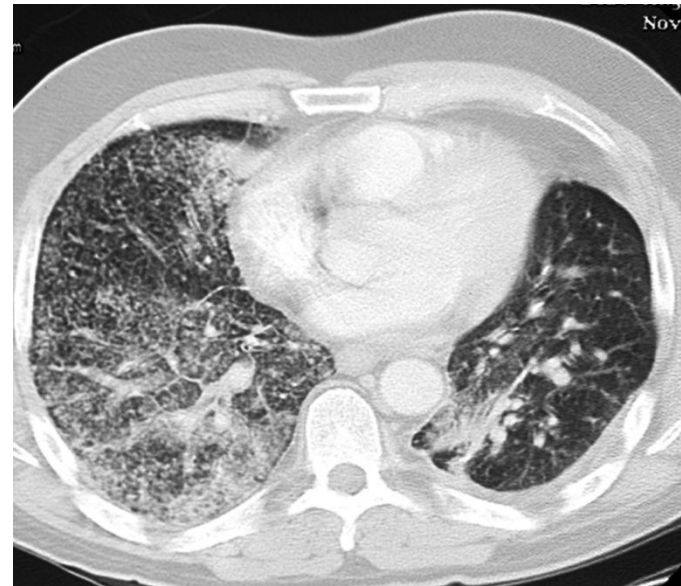
Ультразвуковое обследование



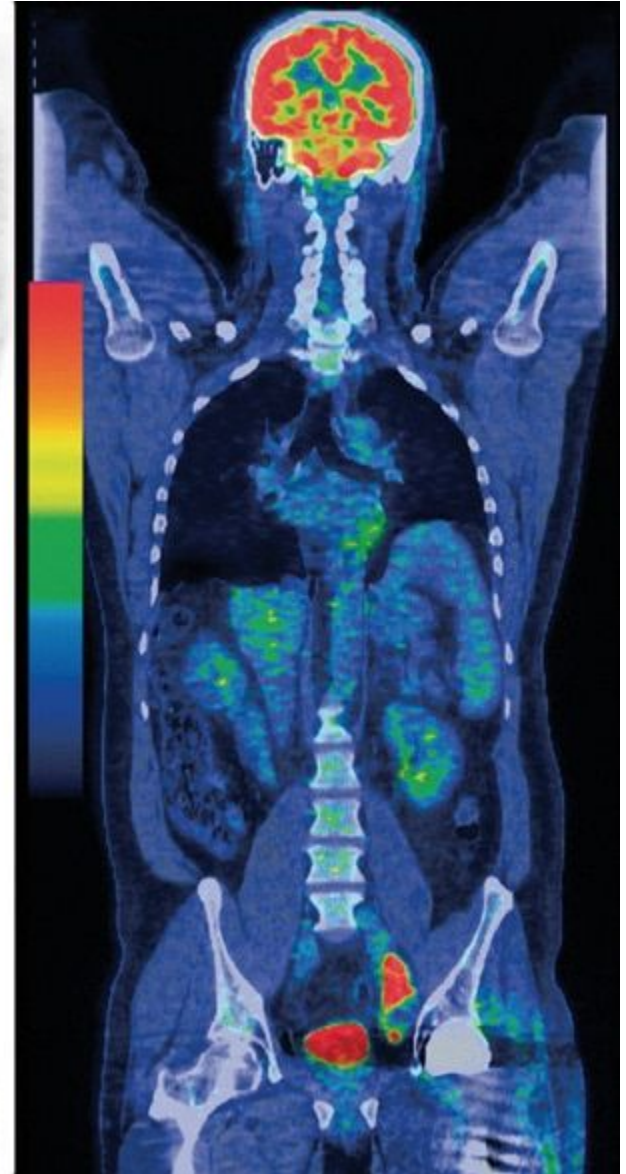
Эндоскопическое обследование



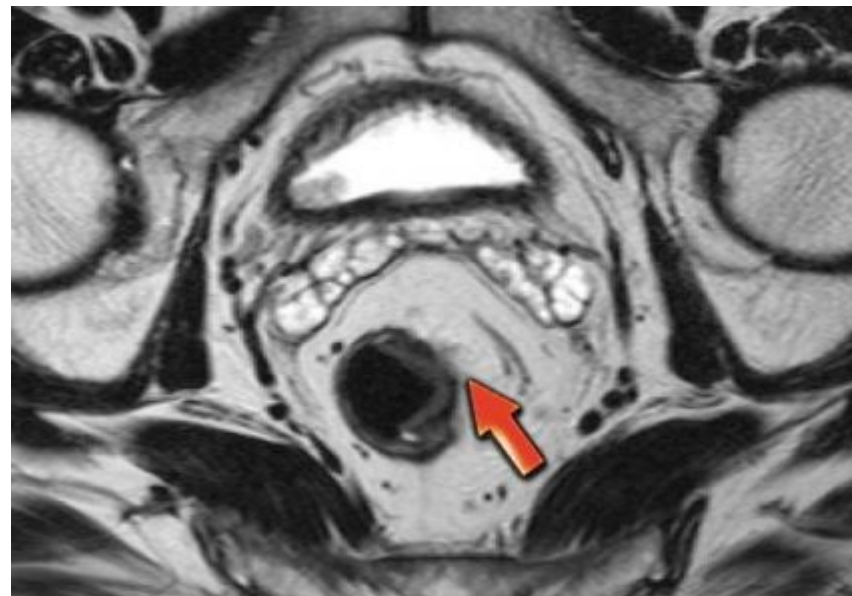
Компьютерная томография



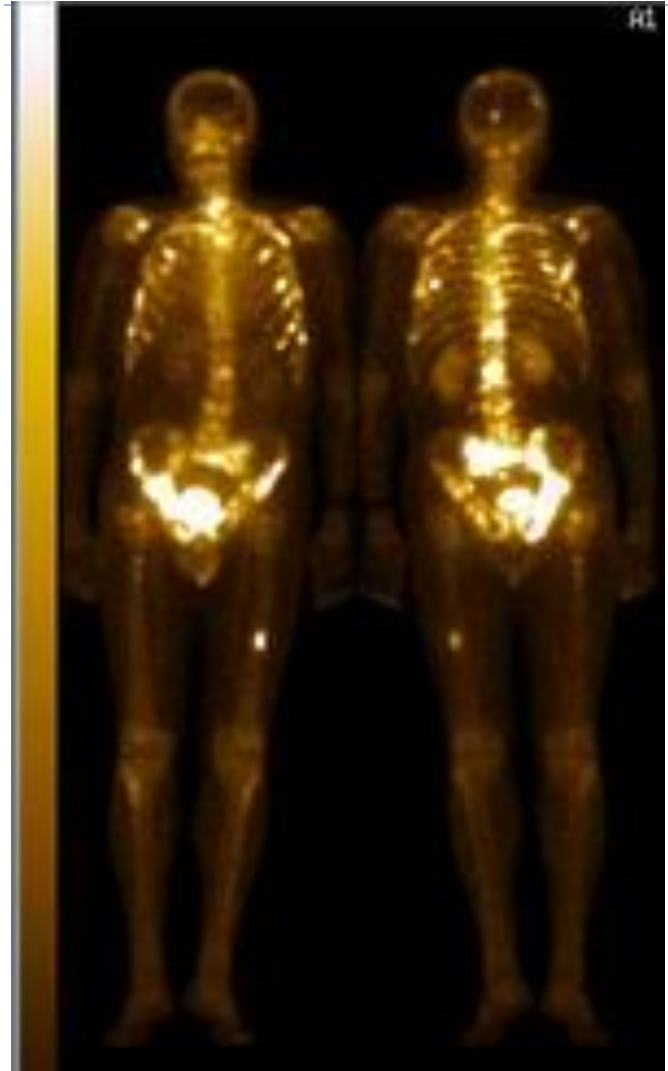
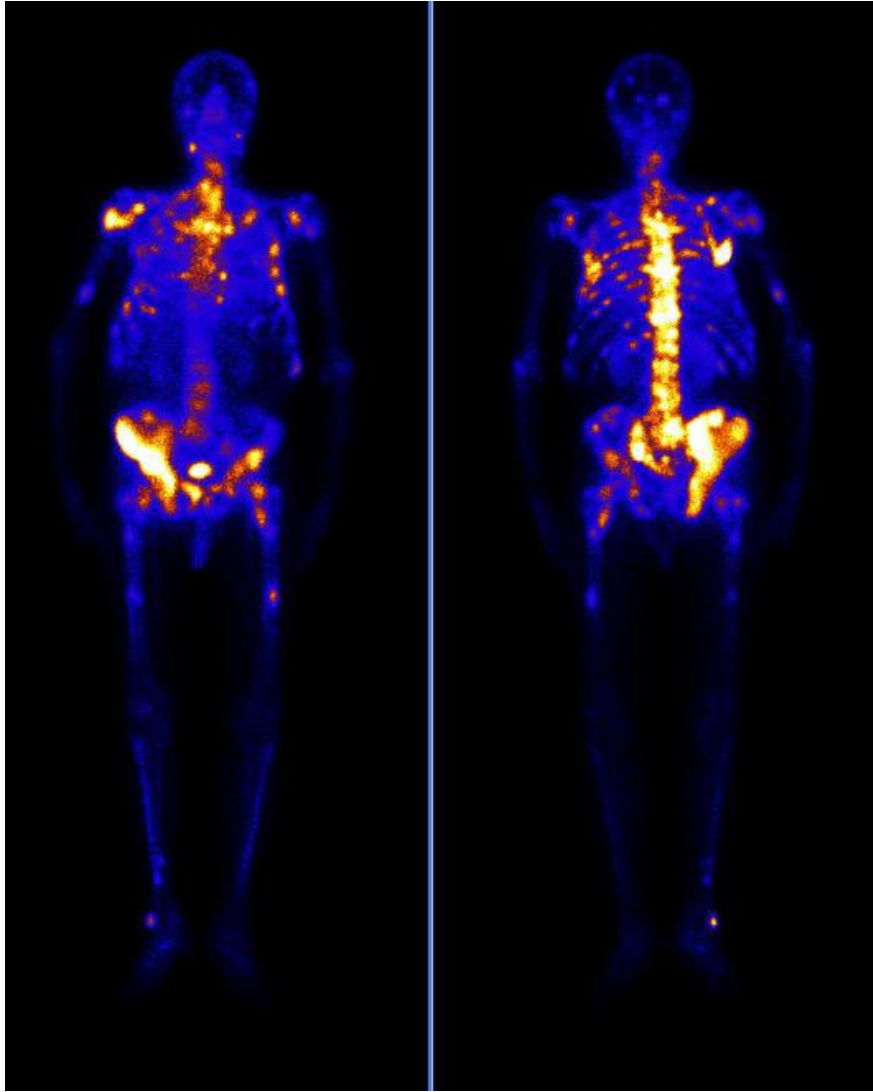
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)



Магнитно-резонансная томография



Радионуклидная диагностика. Сцинтиграфия.



Лабораторные методы обследования

Периферическая кровь

- ▣ Наиболее постоянный признак - повышение СОЭ
- ▣ Лейкоцитоз
- ▣ Анемия
- ▣ Изменение некоторых биохимических показателей
- ▣ Изменение гормонального профиля

Онкомаркеры

Это вещества, которые у больного могут обнаруживаться в повышенной концентрации.

Продуцируются опухолью или являются ответом на ее наличие.



Онкомаркеры

достаточно специфичные, широко используемые для скрининга.

- **Альфа-фетопротейн (АФП)** – гепатоцеллюлярный рак печени и тератобластома ;
- **Простат специфический антиген (PSA)** – рак предстательной железы
- **Хорионический гонадотропин** – хорионэпителиома, несеминозная опухоль яичек.



Маркеры злокачественных опухолей

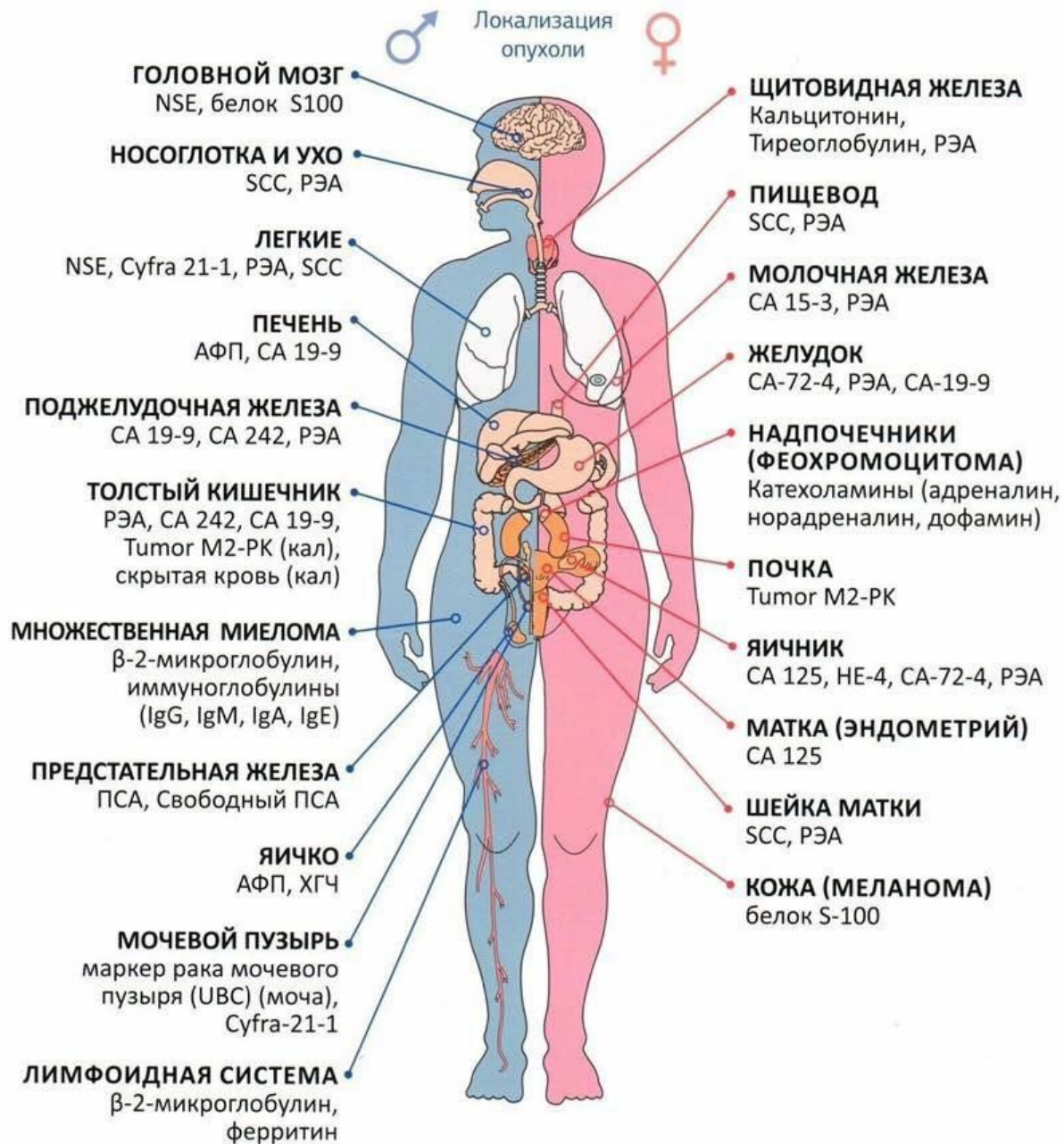
Без высокой специфичности.

Применяются для обнаружения рецидива после лечения.

- **РЭА** (син.: **СЕА**) — рак толстой кишки;
- **СА19,9** — рак поджелудочной железы;
- **СА125** — рак яичников.



ОНКОМАРКЕРЫ



Стоимость некоторых онкомаркеров

-
- Простата-специфический антиген PSA (общий) 370 руб.
 - СА 72-4
1 010 руб.
 - Cyfra 21-1
1 010 руб.
 - NSE
1 280 руб.
 - S100
2 370 руб.
 - SCC
1 670 руб.
 - UBC в моче
1 500 руб.
 - Альфа-фетопротеин (AFP)
450 руб.
-

▶ Антиген вольфово-эмбриональный РЭА

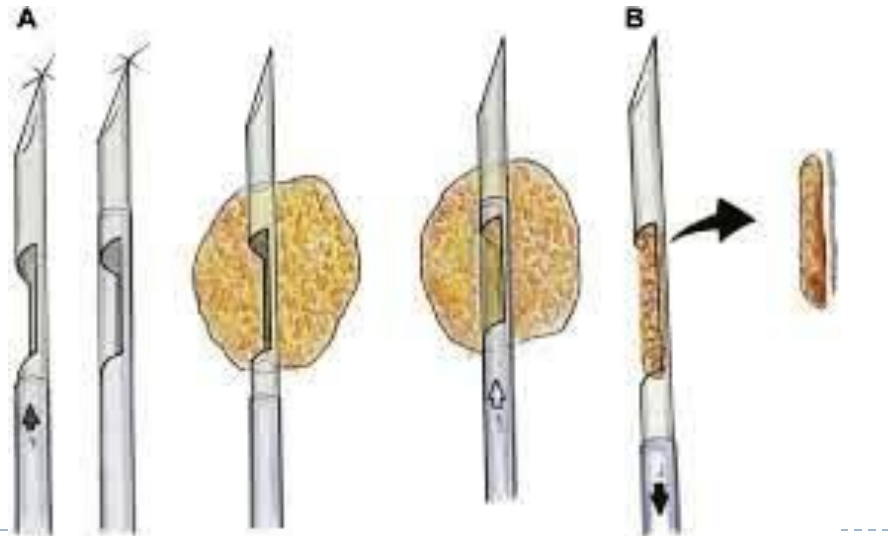
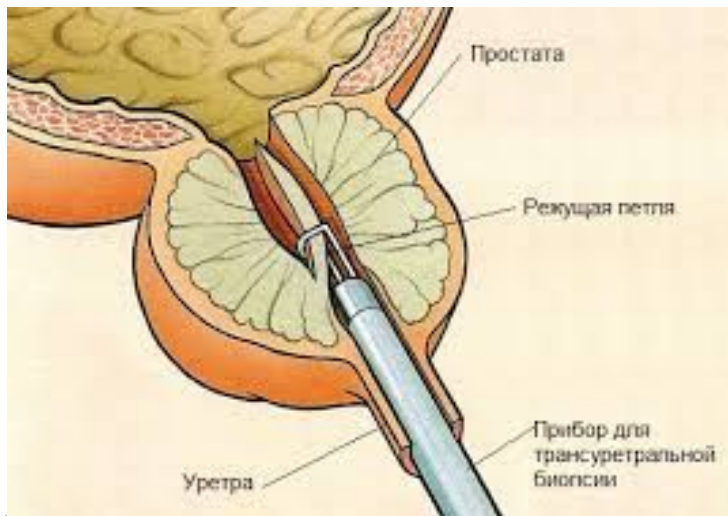
380

Морфологические исследования

- Цитологическое исследование (мазок-отпечаток, микроскопия осадка, тонкоигольная пункционная биопсия)
- Гистологическое исследование (интраоперационная инцизия, трепан-биопсия, биопсия при эндоскопии, пункционная биопсия биопсийным пистолетом)
- NB! Для выбора тактики лечения необходима гистологическая верификация диагноза.




Способы получения биопсийного материала



Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимия является дополнительным методом исследования, применяемым в патологической анатомии при диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, когда постановка диагноза по гистологическим препаратам не представляется возможной или требуется уточнение клинически важных молекулярных параметров опухоли.



ВОЗМОЖНОСТИ ИГХ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. Диагностика:

- Окончательное установление диагноза опухолевого процесса (различные варианты рака, саркомы мягких тканей, меланома, типирование лимфом и лейкозов),
 - уточнение степени злокачественности опухоли (напр., нейроэндокринной опухоли), что будет определять прогноз заболевания,
 - дифференциальная диагностика опухолей и неопухолевых процессов,
 - определение органной принадлежности метастаза с неизвестной первичной локализацией,
 - дифференцирование множественных опухолевых процессов (наличие у пациента 2 и более разных опухолей).
-



ВОЗМОЖНОСТИ ИГХ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. Определение лекарственной чувствительности

- рецепторы стероидных гормонов (рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, рецепторы андрогенов) – рак молочной железы, рак тела матки (эндометрия), другие опухоли;
 - белок Her2/neu - рак молочной железы, рак желудка, рак мочевого пузыря;
 - рецепторы соматостатина 2A и 5 типов – нейроэндокринные опухоли (карциноиды);
 - PD-L1 – немелкоклеточный рак легкого, беспигментная меланома, другие опухоли;
 - ALK - немелкоклеточный рак легкого;
 - ROS1 - немелкоклеточный рак легкого;
 - микросателлитная нестабильность (MSI) – рак толстой кишки, другие опухоли;
 - индекс пролиферативной активности (Ki-67) – различные виды злокачественных опухолей.
-



ИГХ исследование позволяет

- определять прогноз опухолевого заболевания;
- определять возможности таргетной терапии;
- выявлять как резистентность, так и чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам;
- определять чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии.



