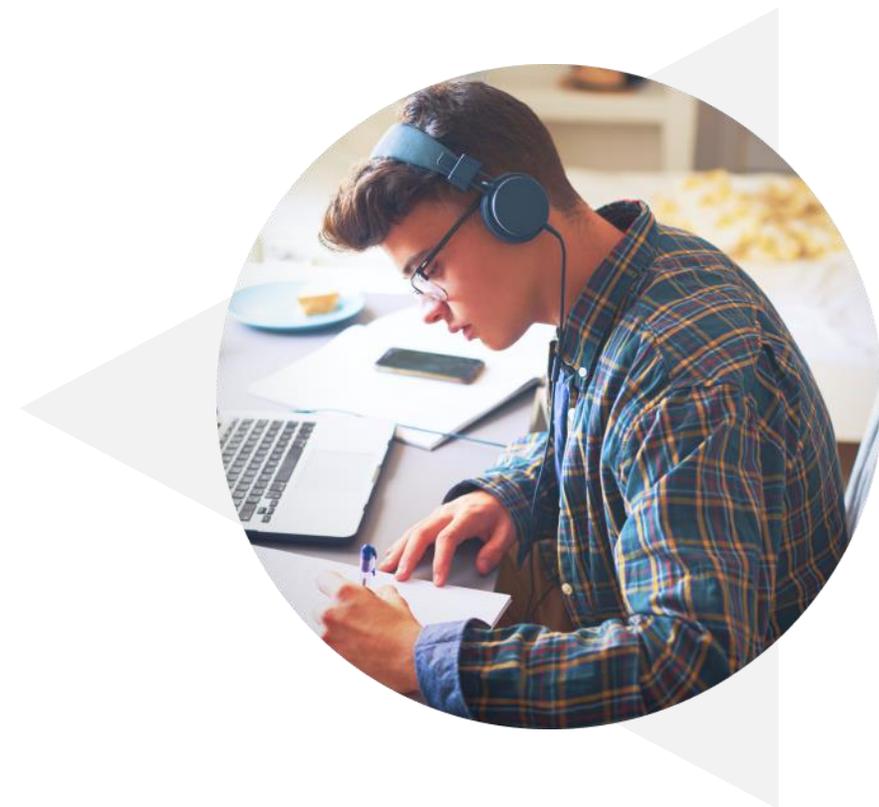


Лекция № 13 – 14

Общая онкология



 Кафедра внутренних болезней
Дисциплина пропедевтика клинических
дисциплин

Цель и задачи дисциплины



Цель изучения дисциплины «Пропедевтика клинических дисциплин» - формирование важных профессиональных навыков обследования больного с применением клинических и наиболее распространенных инструментально-лабораторных методов исследования; выявление симптомов и синдромов как основ клинического мышления, характеризующих морфологические изменения органов и функциональные нарушения отдельных систем в целом.

Задачи дисциплины:

- приобретение студентами знаний основных клинических симптомов и синдромов заболеваний внутренних органов и механизмов их возникновения;

обучение студентов методам непосредственного исследования больного (расспроса, осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации), обеспечивающими формирование профессиональных навыков обследования больного;

- обучение студентов важнейшим методам лабораторной и инструментальной диагностики заболеваний внутренних органов;

- формирование представлений об основных принципах диагностического процесса

- обучение студентов оформлению медицинской документации (истории болезни)



План практического занятия

- 1. Этапы развития онкологии.**
- 2. История развития онкологической помощи в России.**
- 3. Организация онкологической помощи.**
- 4. Теории онкогенеза.**
- 5. Современный взгляд на этиологию и патогенез возникновения и развития опухолей.**
- 6. Морфологические особенности доброкачественных и злокачественных опухолей**
- 7. Международная классификация опухолей по системе TNM.**



Актуальность

1. Онкологические заболевания занимают 2-е место среди причин смертности населения в развитых странах (15-20% от общего ежегодного числа летальных исходов)
2. Смертность от онкологических заболеваний среди женщин европейских стран в возрасте от 30 до 50 лет находится на 1-м месте (преимущественно от рака молочной железы и гениталий).
3. Среди причин смертности детей до 14 лет онкологические заболевания занимают 2-е место после несчастных случаев.
4. Ежегодные показатели смертности от онкологических заболеваний в большинстве стран – не менее 100 на 100 тысяч населения.

1. Этапы развития онкологии



«Нет на земле человека, который мог бы сказать, что такое рак»

Р. Вирхов

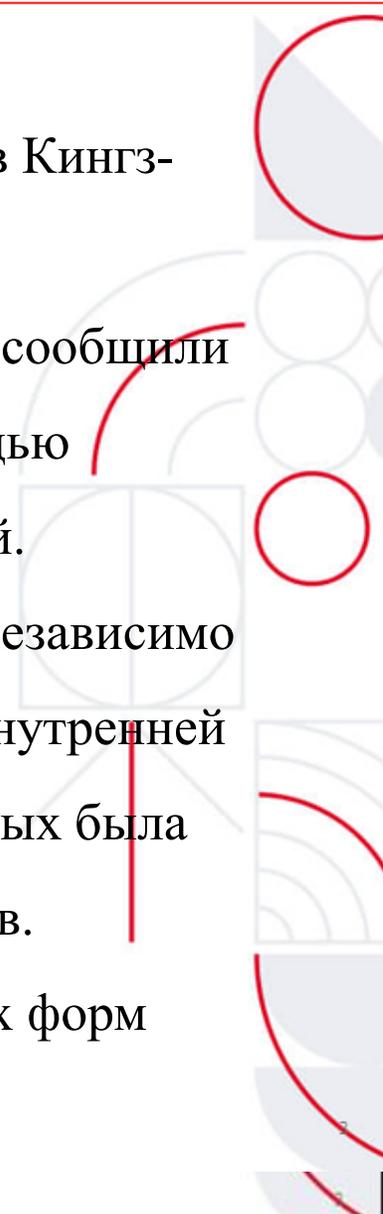
- 1. Изобретение микроскопа и микротомы** способствовали морфологическому изучению злокачественных опухолей. В 1674 — Антони ван Левенгук улучшает микроскоп до возможности увидеть одноклеточные организмы.
- 2. Клеточная теория** — сформулированная в середине XIX века, Маттиасом Шлейденом и Теодором Шванном, основываясь на множестве исследований о клетке (1838—1839 г.). Рудольф Вирхов позднее (1858 г.) дополнил её важнейшим положением «всякая клетка происходит от другой клетки».
- 3. Метод перевивки опухолей экспериментальным животным.** Родоначальником школы экспериментальной онкологии в России считается профессор М. М. Руднев, впервые выполнил на животных ученик М. А. Новинский (1841–1914 гг.). Доказали факт сохранения приобретенных клетками злокачественные свойств у клеточного потомства.



«Злокачественная опухоль – это автономное, автодинамичное разрастание тканей, несущее в своих клетках стимул для разрушительного, или агрессивного, беспредельного роста» Н.Н. Петров

4. **Создание чистых, или инбредных, линий мышей.** Экспериментальная онкология обязана созданием этой модели (1914–1922 гг.) для лабораторных исследований *in vivo* сотруднице Чикагского университета М. Слай, работавшей всю жизнь над проблемой наследственности рака у мышей.
5. **Метод культуры тканей.** В 1911–1915 гг. Алексис Каррель разработал технику выращивания культуры тканей куриного эмбриона с использованием плазмы крови и эмбриональной жидкости, что позволило обеспечить рост культуры клеток. HeLa — линия «бессмертных» клеток, используемая во множестве научных исследований в области биологии и фармакологии. Линия была получена *8 февраля 1951* года из раковой опухоли шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс (англ. Henrietta Lacks), умершей от этого заболевания 4 октября того же года.

- 
6. **Открытие феномена искусственной радиоактивности.** Ирен и Фредериком Жолио-Кюри было использовано для экспериментального получения злокачественных опухолей у лабораторных животных. В 1901 г. в литературе сообщили о случае возникновения опухоли кожи у сотрудника, без применения защитных приспособлений.
 7. **Установление вирусной природы некоторых форм лейкозов и опухолей у птиц,** и создавших новое перспективное направление в изучении механизмов канцерогенеза, за своего открытия, Ф. П. Раус был удостоен Нобелевской премии за открытие первого онкогенного вируса – вируса куриной саркомы, совместно с Харальдом Хаузенем за открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки.
 8. **Внедрение электронного микроскопа (1934–1940 гг.)** расширило возможности изучения биологической структуры нормальных и опухолевых клеток.

- 
9. **Открытие молекулярной структуры ДНК**, которое совершили Д. Уотсон и Ф. Крик преподававшие в Кембриджском университете, а также Морис Уилкинс, работавший в Кингз-колледже Лондонского университета.
 10. **Открытие механизма переноса генов онковируса в нормальные клетки.** В 1970 г. сообщили об открытии РНК-зависимой ДНК-полимеразы или обратной транскриптазы, с помощью которой РНК-содержащий онкогенный вирус может превращаться в ДНК-содержащий.
 11. **Получение стволовых клеток.** В 1981 году учёными М. Эвансом, М. Кауфманом и, независимо от них, Гэйл Р. получены эмбриональные стволовые клетки мыши из эмбриобласта (внутренней клеточной массы бластоцисты). К 2005 году перечень заболеваний, при лечении которых была успешно применена трансплантация стволовых клеток, достигает нескольких десятков. Основное внимание уделяется лечению злокачественных новообразований, различных форм лейкозов.



2. История развития онкологической помощи в России.



1. В России первым онкологическим учреждением для лечения опухолей стал Институт им. Морозовых, основанный на частные средства в 1903 г. в Москве. В советские годы он был полностью реорганизован в существующий уже 75 лет Московский онкологический институт, получивший имя **П. А. Герцена** – одного из создателей московской школы онкологов.
2. В 1926 г. по инициативе **Н. Н. Петрова** был создан Ленинградский институт онкологии, ныне носящий его имя.
3. В 1951 г. в Москве был основан Институт экспериментальной и клинической онкологии, ныне Онкологический научный центр РАМН имени своего первого директора **Н. Н. Блохина**.
4. Институты онкологии открыли также в Киеве, Минске, Алма-Ате, Ташкенте, Ереване, Тбилиси, Баку, Ростове-на-Дону и других городах.



В 1972 г., после подписания соглашения между СССР и США по международному сотрудничеству в области здравоохранения академик Н. Н. Блохин и профессор Зуброд подписали аналогичное **соглашение в области онкологии**. Международное сотрудничество позволило уточнить и унифицировать методики клинических испытаний, сравнить системы и методы скрининга, отбора, экспериментального и клинического изучения новых противоопухолевых препаратов. Оно завершилось изданием двух совместных советско-американских монографий, опубликованных в 1977 и 1980 гг. Под редакцией Н.Н. Блохина опубликована монография «Эпидемиология рака в СССР и США» (1979).



После 1960 года наметилась тенденция к созданию специализированных онкологических центров и отделений.

Так, в 1965 г. было открыто Отделение опухолей головы и шеи Института экспериментальной и клинической онкологии АН СССР.

На базе Главного Военного Клинического Госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко под руководством академика А.Н. Коновалова был создан центр нейрохирургии, в котором предусматривалось и лечение онкологических больных.



3. Организация онкологической помощи.





1. Закон N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" (с изменениями и дополнениями)

Медицинская помощь пациентам оказывается в виде:

- 1) первичной медико-санитарной помощи;
- 2) специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи;
- 3) паллиативной медицинской помощи.



Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях

Медицинская помощь пациентам оказывается в следующих условиях:

- 1) амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- 2) в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- 3) стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь

1. мероприятия по профилактике,
2. мероприятия по диагностике
3. лечению онкологических заболеваний,
4. медицинской реабилитации,
5. формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь оказывается фельдшером (акушеркой), другими медицинскими работниками со средним медицинским образованием и включает мероприятия:

1. по профилактике,
2. по диагностике онкологических заболеваний
3. проведение мероприятий скрининга.

Первичная врачебная медико-санитарной помощь

Первичная врачебная медико-санитарной помощь оказывается

1. врачами-терапевтами (врачами-терапевтами участковыми),
2. врачами общей практики (семейными врачами)
 - в отделениях (кабинетах) медицинской профилактики для взрослых,
 - в отделениях (кабинетах) терапевтических,
 - в отделениях (кабинетах) врача общей практики (семейного врача).

Первичная специализированная медико-санитарная помощь

- Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом по медицинским показаниям по направлению медицинских работников в плановой форме.
- При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники направляют пациента для оказания первичной специализированной медицинской помощи в центр амбулаторной онкологической помощи, а в случае его отсутствия - в первичный онкологический кабинет медицинской организации или поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы).
- Информация о выявленном подозрении на онкологическое заболевание направляется медицинским работником врачу-онкологу медицинской организации, в которой пациент получает первичную медико-санитарную медицинскую помощь.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера), в течение одного дня с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования организует взятие биологического материала для цитологического исследования и (или) биопсийного (операционного) материала и направление в патолого-анатомическое бюро (отделение) в соответствии с правилами проведения патолого-анатомических исследований и (или) клинико-диагностическую лабораторию (отдел, отделение) в соответствии с правилами проведения лабораторных исследований, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет), биопсийного (операционного) материала, или проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу), медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей (далее - онкологический консилиум), включающим

1. врача-онкологов,
2. врача-радиотерапевта,
3. врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы), врача-уролога, врача-гинеколога и тд.
4. Врача –химиотерапевта (специалиста по противоопухолевой лекарственной терапии)

При изменении метода лечения проведение онкологического консилиума обязательно.

Решение онкологического консилиума оформляется протоколом на бумажном носителе, заполненном разборчиво от руки или в печатном виде и подписанном участниками консилиума, либо в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи участников консилиума.

Решение онкологического консилиума, вносится в медицинскую документацию пациента.

Протокол консилиума врачей (онкологического)

Наименование медицинской организации _____ Код организации по ОКПО _____

Адрес местонахождения _____

Протокол консилиума врачей (онкологического)

- Дата проведения: число__месяц__год_____
- Форма проведения: очно – 1; заочно – 2.
- Консилиум проведен с применением телемедицинских технологий: да – 1; нет – 2.
- Консилиум в составе:

Лечащий врач	_____	_____
	(должность)	(фамилия, имя, отчество (при наличии))
Участник консилиума	_____	_____
	(должность)	(фамилия, имя, отчество (при наличии))
Участник консилиума	_____	_____
	(должность)	(фамилия, имя, отчество (при наличии))
Участник консилиума	_____	_____
	(должность)	(фамилия, имя, отчество (при наличии))

- Фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента _____
- Пол пациента: мужской –1, женский – 2;
- Дата рождения пациента: число__месяц_____ год_____;
- Диагноз основного заболевания:_____код по МКБ-10_____;
1. Классификация по TNM, с/р:__Т_____, N_____, М_____;
2. Сведения о причинах проведения консилиума, течения заболевания пациента, состоянии пациента на момент проведения консилиума_____;
- Решение консилиума:_____;
- Особое мнение участника консилиума: _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) участника _____.

должность участника _____.

11. Подписи участников консилиума:

Должность участника консилиума	Фамилия, имя, отчество (при наличии)	Подпись

Рекомендуемые штатные нормативы первичного онкологического кабинета

N п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Врач-онколог	1 должность на 30 000 взрослого населения
2.	Медицинская сестра	1 на должность врача-онколога



4. Теории онкогенеза



Теории онкогенеза

1. Паразитарная теория (1796 год)
2. Теория раздражения Р. Вирхова (1863 год)
3. Теория зародышевых зачатков (1877 год)
4. Регенерационно-мутационная теория Фишер – Вазельса (1929, 1936).
5. Гормональная теория (1947 год)
6. Теория отказа иммунного надзора (1957 год)
7. Вирусная теория Л. А. Зильбера (1958-1961 гг.).
8. Мутационная теория (1986 год).



Паразитарная теория

- Паразитарная теория рака была впервые выдвинута в 1796 году Ж.Адамсоном.
- Суть паразитарной теории заключается в том, что опухолевые клетки – не перерожденные нормальные клетки, а одноклеточные паразиты. Сторонники теории считают, что опухоль является колонией паразитических клеток, разрушающих ткань органа и отравляющих своими токсинами весь организм.
- Этой теории придерживались профессор М. М. Руднев (1870) который считал, что рак - это "заразное" заболевание. Его ученик М. А. Новинский (1876) на многочисленных опытах с животными, которым он прививал раковые клетки, показал, в неоднократных генерациях, что рак можно прививать другим животным.



Паразитарная теория

По М. М. Невядомскому раковые заболевания вызываются простейшим животным микроскопических размеров, которое может иметь разные формы или стадии существования. Первой стадией является микроскопическое, размером не более 0,02 микрон тельце, состоящее только из ядра. Эти тельца способствуют распространению метастазов по всему организму. Когда такое тельце попадает в определённые условия, у него образуется цитоплазма, оно принимает форму кокона и становится инициальцелле. Далее идёт его преобразование в шизонт (одна из стадий бесполого развития в жизненном цикле простейших паразитов), из которого возникает раковый паразит лимфоцитоподобной формы, а позже и более крупные стадии.



Теория раздражения Вирхова (1863 г.)

Опухоли возникают вследствие:

- 1. хронического воспаления и**
- 2. длительного раздражения** (механического, химического, термического, эндокринного, нейрогенного и т. д.);

Теория объясняла:

При длительном механическом раздражении:

- развитие рака верхней челюсти под влиянием зубных протезов и их кламмеров или хронического гайморита;

При длительном воспалении:

- развитие рака челюсти на почве длительно протекающего хронического банального остеомиелита или гранулирующего периодонтита, актиномикоза, туберкулеза и т. д.



Вирхов первым предположил, что рак возникает из клеток.

Канцерогенные факторы – способны самостоятельно или после определённого видоизменения способны вызвать превращение нормальной клетки в злокачественную. Для обозначения стимулов, опосредующих формирование всех неоплазм, а не только злокачественных, используются термины онкогенные факторы или бластомогенные факторы.

1. Травматический канцерогенез
2. Термический канцерогенез (*значим для возникновения рака полости рта и, особенно, рака пищевода при систематическом злоупотреблении очень горячей пищей*).
3. Радиационный канцерогенез (*с действием ионизирующей радиации связано около 2 % всех смертей от злокачественных опухолей: три четверти этого количества падает на естественный радиационный фон, четверть — на лечебно-диагностические процедуры и лишь сотая часть — на профессиональное облучение*).



Канцерогены являются инициальным звеном опухолевого роста.

4. Химический канцерогенез (*ответственны за возникновение до 80-90 % всех злокачественных опухолей человека*).

Выделяют

- экзогенные – полициклические ароматические соединения (содержатся в табачном дыме, в выхлопных газах автотранспорта и заводских дымах, продуктах горения каменного угля, в в копчёностях, в асфальте; краски), нитрамины – (азотистые удобрения, консерванты пищи)
 - эндогенные химические канцерогены - гормоны, усиливающие пролиферативную активность чувствительных к ним клеток, метаболиты холестерина и желчных кислот (**гормональная** теория канцерогенеза)
5. Инфекционный (вирусный) канцерогенез (**паразитарная** и **вирусная** теория канцерогенеза)



Теория Уильяма Стюарта Холстеда

Из теории Рудольфа Вирхова проистекла теория Уильяма Стюарта Холстеда, который полагал:

- что опухоль изначально имеет местный рост, затем дает метастазы в регионарные и отдаленные лимфатические узлы и по мере прогрессирования даёт метастазы в другие органы;
- что, если опухоль развивается по стадиям, то ее необходимо удалять на ранней стадии, и чем шире удалять ткани вокруг опухоли, тем результат будет лучше (такая операция на молочной железе была названа в честь ученого — мастэктомия по Холстеду).

И хотя теория Холстеда противоречит современной теории опухолевой прогрессии, она полезна с практической точки зрения. Биологические свойства опухоли проявляются в ее анатомическом распространении, что соответствует стадии рака. До сих пор это самый удобный способ прогнозирования исхода болезни.



Теория зародышевых зачатков (Юлиус Конгейм, 1877 г.)

- Опухоли возникают из зародышевых клеток или их скопления, которые могут развиваться (в различных участках эмбриона) в избыточном количестве, в большем, чем нужно для постройки части органа. Некоторые оставшиеся неупотребленными клетки могут со временем превратиться в источник опухолевого роста. Происходит это под влиянием внутренних или внешних раздражающих факторов.
- В качестве примера автор приводил развитие рака из слюнной железы, расположенной случайно в толще одной из миндалин; развитие рака челюсти из эпителиальных клеток.
- Современная медицина называет такие опухоли эмбриональными. К ним относят гепатобластомы, ретинобластомы, медуллобластомы и некоторые другие злокачественные новообразования, возникающие у маленьких детей.



Снижение дифференцировки раковых клеток объясняется их появлением из молодых клеток сохранившиеся эмбриональных зачатков тканей.

Теория давала объяснение развивающейся анаплазии ткани (снижением дифференцировки клеток), что приводит к относительной самостоятельности опухолевого очага. Многие авторы на основе экспериментального материала показывают, что возможность обратного развития дифференцированных клеток сомнительна, гораздо рациональней это явление объясняется недоразвитием, нарушением дифференцировки молодых клеток, появившихся в результате деления стволовых клеток. Об этом свидетельствуют данные о способности раковых клеток проходить дифференцировку, теряя злокачественные свойства, а также данные о потере дифференцированными клетками способности к делению (Хейфлик Л. установил, что человеческие фибробласты — клетки кожи, способные к делению, — *in vitro* могут делиться не более 50 раз).



Онкомаркеры — специфические вещества, продукты жизнедеятельности опухоли или вещества, продуцируемые нормальными тканями в ответ на инвазию раковых клеток

- Раковый эмбриональный антиген (РЭА) – это вещество белковой природы, которое используется в лабораторной практике в качестве тканевого маркера онкологических заболеваний. Определение уровня РЭА используется для диагностики ряда злокачественных опухолей, в первую очередь рака толстой и прямой кишки.
- РЭА - гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. Когда ребенок рождается, синтез антигена угнетается, и в старшем возрасте он выявляется в меньшей степени в тканях поджелудочной железы, стенках кишечника, печени. Однако с появлением опухолей его количество значительно увеличивается.



Регенераторно-мутационная теория Фишера – Вазельса (1929, 1936).

1. В результате регенерации появляются молодые размножающиеся клетки в местах воздействия канцерогена.
2. Регенерация — это «чувствительный период» в жизни клеток, когда может произойти трансформация. Однако регенерация возникает лишь в виде реакций на происходящую дегенерацию под влиянием повреждающих воздействий. Это обстоятельство заставляет учитывать самые различные факторы, вызывающие повреждения в клетках и тканях.
3. Само превращение нормальных клеток в опухолевые совершается, за счет изменений в метаструктурах, т.е. в мельчайших частицах клеточного и межклеточного живого вещества.



Законы канцерогенеза Фишера – Вазельса

1. закон латентного периода — начало действия какого-либо канцерогенного фактора до появления признаков опухоли;
2. закон первичности тканевого повреждения с последующей длительной регенерацией;
3. закон образования опухолевого зачатка с последующей малигнизацией.

Процесс регенерации, омоложения клеточного состава приводит к автономности клеток и увеличивает склонность к неконтролируемому росту. С позиции современного взгляда ткани с повышенным регенераторным потенциалом рассматриваются не как самостоятельный фактор, а как дополнительное условие усиления мутационного процесса.

Оценивая теорию Фишера-Вазельса, можно сказать, что она верно акцентировала внимание на регенерации как результате повреждения клеток канцерогенами и подчёркивала значение тканевого окружения, но механизм трансформации здоровых клеток в раковые оставался неизвестен.



Тканевой контроль (тканевая теория)

Контроль клеточной пролиферации осуществляется не только при помощи генома, но и надклеточными механизмами тканевого гомеостаза, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки.

Злокачественные опухоли демонстрируют ярко выраженную разнородность генетического материала не только основной опухоли и её метастазов, но даже различных участков одной опухоли. Данный факт невозможно объяснить с точки зрения молекулярно-генетической теории канцерогенеза, при этом он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза.

Согласно тканевой теории - опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением.

При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность.



Гормональная теория

- При изучении действия половых гормонов стало ясно, что их влияние приводит к гиперпластическим изменениям в некоторых нормальных органах, например в молочных железах, в матке и в гипофизе при беременности.
- Синтетические химические андрогены вызывают пролиферативные изменения в предстательной железе, а эксперименты Лакассаня (Lacassagne, 1947) показали развитие бурной гиперплазии эпителия молочных желез даже у самцов после повторных впрыскиваний эстрогенных гормонов, а затем возникновение раковых опухолей молочных желез.
- В 1971 году А. Shelly выделил ЛГРГ (выделяемый гипоталамусом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, Нобелевская премия 1977 года).



Гормональная теория

- Участие эстрогенов в развитии неоплазий в тканях женской репродуктивной системы является общепризнанным и рассматривается как один из ведущих факторов их возникновения. Эндогенные и экзогенные эстрогены способствуют развитию новообразований, стимулируя размножение нормальных клеток, увеличение числа клеточных делений повышает вероятность случайных генетических повреждений.
- Эндокринная составляющая является основополагающей в развитии злокачественных опухолей гормонозависимых органов: молочной железы, эндометрия, яичников, шейки матки, вульвы. Основную роль играет избыточная, не встречающаяся противодействия эстрогенная стимуляция эпителия протоков и железистой ткани.



Гормонотерапия — это метод лечения, направленный на подавление синтеза собственных гормонов пациента, которые стимулируют рост и развитие опухоли.

- Рак предстательной железы — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. Эта форма рака успешно лечится агонистами ЛГРГ в качестве способа медикаментозной кастрации. В настоящее время гормонотерапия является основным методом лечения рака предстательной железы.
- При раках женской репродуктивной системы большинстве случаев гормональная терапия используется для лечения распространённого заболевания (IV стадия) или для лечения рецидива заболевания после радикального (хирургического или лучевого лечения). Исключение – желание пациентки сохранить фертильность при I стадии заболевания.



Теория отказа иммунного надзора (1957 год)

- Существование противоопухолевого иммунитета было продемонстрировано Л. Гроссом в 1943 г. Индуцированные у мышей саркомы определённого вида, можно трансплантировать мышам той же линии внутрикожно, а затем хирургически удалять. У животных, подвергнутых такой процедуре, вторичная трансплантация той же опухоли приводит к ее отторжению. В 1957 году Т. Прен и Дж. Мэйн показали, что иммунитет, созданный иммунизацией мышей химически индуцированной опухолью, распространяется только на опухолевые клетки. Иначе говоря, опухоль содержит собственные только ей антигены.
- Опухоль формируется и растёт под влиянием противоположно направленных, но не взаимоисключающих иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора, с одной стороны, и пробластомными факторами, способствующими росту опухоли, – с другой.



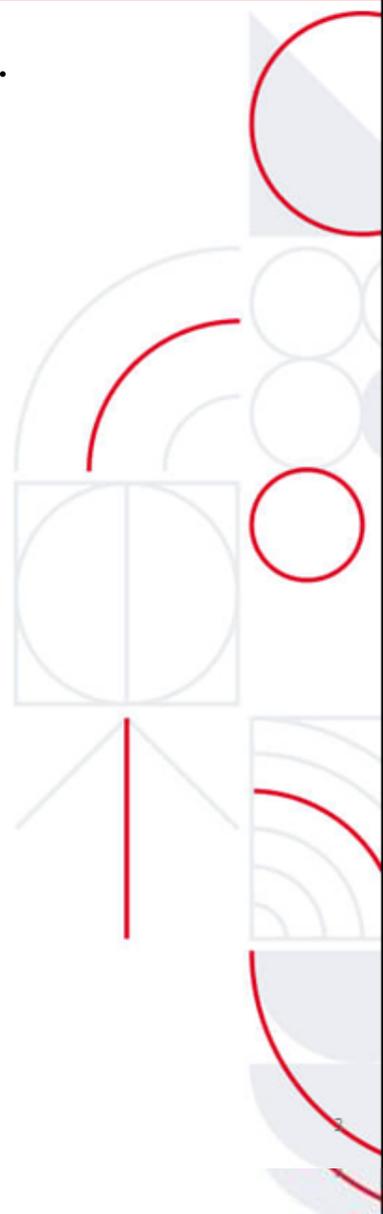
Иммунологические факторы участвующие в развитии опухоли

- Отторжение опухолевых клеток или его альтернатива – рост опухоли в этой системе – подчиняется закону «все или ничего». За исключением высокоиммуногенных опухолей, как правило, существует пороговая доза опухолевых клеток, превышение которой приводит к опухолевому росту, остановить который иммунная система не в состоянии.
- В настоящее время различают четыре группы факторов, участвующих в развитии опухоли:
 - 1) антибластомные;
 - 2) иммунорезистентности опухоли;
 - 3) пробластомные, подавляющие иммунитет;
 - 4) пробластомные, усиливающие рост опухоли.



Причины иммунорезистентности опухоли

1. Слабая иммуногенность опухолевых антигенов, постоянная модификация антигенов.
2. Селекция иммунологически устойчивых клеток.
3. Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам.
4. Приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к ФНО.
5. Продукция опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО.
6. Более того, на определенном этапе развития опухоли иммунная
7. система хозяина начинает выделять пробластомные факторы, которые:
 - а) подавляют иммунитет;
 - б) способствуют усилению роста опухоли.





Факторы усиливающие рост опухоли.

1. Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами.
2. Интерлейкин 2, Интерлейкин 6.
3. Гамма-интерферон.
4. Фактор роста сосудистого эндотелия.
5. Иммунодефицитное состояние:
 - а) нарушение созревания Т-киллеров;
 - б) нарушение функции антигенпредставляющих клеток

Подобно патогенным микробам и вирусам, обладающим множеством различных механизмов защиты против антибиотиков, генетически лабильная злокачественная опухолевая клетка в процессе опухолевой прогрессии также развивает различные механизмы защиты и отбирается в организме по признакам, позволяющим ей выжить во враждебном клеточном окружении.



Факторы усиливающие рост опухоли.

Факты подтверждающие теорию:

1. Большая частота возникновения опухолей наблюдается при иммунодефицитах и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов. рак в основном является болезнью пожилых, может быть то, что в старости наблюдается
2. Связь снижения иммунной реактивности и увеличения частоты неопластических изменений, возникающих из-за дефектов репарации ДНК с возрастом.

Факты опровергающие теорию:

1. у мышей с недостаточностью Т-клеточного иммунитета частота новообразований не повышается;
2. у людей с иммунодефицитами развиваются главным образом лимфомы, а не полный спектр различных опухолей;
3. у людей с удаленным тимусом частота возникновения опухолей не увеличивается;
4. хотя многие опухоли синтезируют опухолевые антигены и иммунный ответ на них развивается в достаточной мере, но этот ответ часто оказывается неэффективным.



Иммунотерапия рака – это искусственная стимуляция иммунной системы, помогающая иммунитету человека естественным путём бороться с онкологией.

- Основная особенность антигенов, индуцированных опухолеродными вирусами, состоит в том, что они идентичны для любых опухолей, вызванных данным или родственным вирусом. Именно поэтому иммунопрофилактика и иммунотерапия вирусных опухолей имеет больше всего шансов на успех.
- Антигены опухолей, индуцированных канцерогенами, строго индивидуальны. Они различны у разных индивидуумов и в разных опухолях одного и того же индивидуума, даже если для индукции опухолей использовался один и тот же канцероген.
- Доказательство существования опухолевых антигенов позволяет говорить о перспективности иммунопрофилактики и иммунотерапии опухолей. В настоящее время иммунотерапия проводится при меланоме, раке почки, раке легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта, опухоли головы и шеи и многих других.



Вирусно-генетическая теория Льва Зильбера (1958-1961 гг.)

1. Естественно возникающие опухоли вызываются вирусами. Опухолеродное действие вирусов на клетки принципиально отличается от инфекционного действия, и процесс вирусного канцерогенеза не является инфекционным.
2. Вместе с тем опухолевые вирусы не отличаются от вирусов, вызывающих инфекционные заболевания, по другим своим свойствам, и их циркуляция в природе подчиняется закономерностям, установленным для инфекционных агентов.
3. Воздействие опухолеродных вирусов на клетки сопровождается изменениями наследственных свойств клеток.
4. Опухолевая конверсия клеток вызывается не вирусом, а его нуклеиновой кислотой. Вирус является только носителем того фактора, который вызывает опухолевую конверсию.
5. Новая генетическая информация, приносимая нуклеиновой кислотой вируса в клетку, инкорпорируется частично или полностью в геном клетки.



Лев Александрович Зильбер (1894 г – 1966 г) — советский микробиолог, вирусолог, иммунолог, эпидемиолог, онколог, создатель советской школы медицинской вирусологии.

6. Наследственные изменения, обусловленные этим процессом, нарушают взаимоотношения между клетками и регулирующими клеточное размножение системами организма, вследствие чего клетки выходят из соподчинения этим последним и возникает нерегулируемое размножение клеток, приводящее к образованию опухоли.
7. Вирус, вызвавший опухолевую конверсию, не принимает участия в размножении уже образовавшихся опухолевых клеток. Опухолевые клетки или совсем не продуцируют зрелого вируса или образуют его неполные (незрелые) формы. В тех же случаях, когда опухолевые клетки продуцируют зрелый вирус, он является "пассажиrom" и не оказывает влияния на рост опухоли.
8. Вопрос о возможном участии вирусов в канцерогенезе, вызываемом химическими и физическими факторами, требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные позволяют предполагать наличие непрямого канцерогенеза"

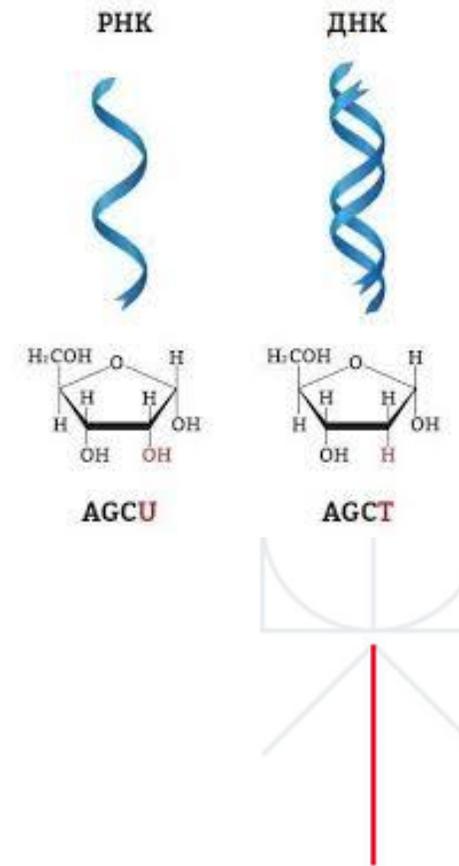
К настоящему времени описано уже свыше ста вирусов, являющихся бесспорно онкогенными

Они делятся на две группы:

- содержащие РНК
- содержащие ДНК.

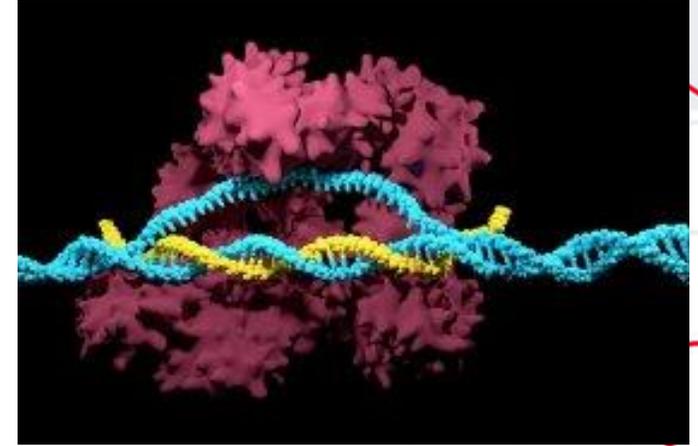
Особенности онковирусов:

- 1) способны стимулировать рост клеток, в которых они размножаются;
- 2) обладают некоторым тропизмом к определенным тканям, например — эпителию;
- 3) оставаясь в латентном состоянии, действуют синергически (совместно) с канцерогенными веществами, вызывая наиболее злокачественные опухоли;
- 4) внедряясь в клетку, онковирус изменяет ее генетически, чем и обуславливается его онкогенность.



Эндогенные вирусные элементы — последовательности ДНК вирусного происхождения в геноме невирусных организмов, которые передаются по наследству.

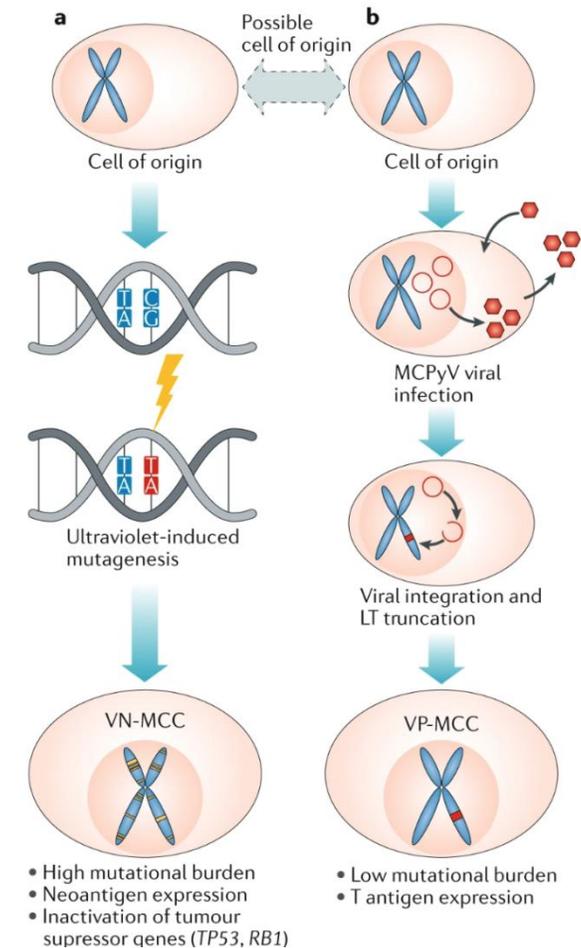
- В нормальных клетках существует семейство генов - протоонкогенов. Эти гены необходимы для регуляции и размножения клеток. Вирусы могут воздействовать на протоонкоген клетки и вызывать его превращение в онкоген. Под их влиянием включается генетический механизм перерождения нормальной клетки в злокачественную.
- Вирусы сами могут содержать онкоген (onc+) или не содержать онкоген (onc-). Вирус onc+, интегрируясь в хромосому клетки, одновременно вносит в нее онкоген со всеми вытекающими последствиями для клетки. Онкоген вируса, соединившись с хромосомой клетки, наделяет ее способностью к безграничному размножению.





Вирусно-генетическая теория

- Вирус не онкоген (onc-), проникнув в клетку на первом этапе взаимодействия генома с геном клетки-хозяина, интегрируется в хромосому рядом с одним из протоонкогенов, и в процессе обратной транскрипции выходя из хромосомы, захватывает с собой протоонкоген, который становится его составной частью и превращает вирус онкоген. Клеточный онкоген выходит из-под контроля материнской клетки.
- Интегрируясь в хромосому другой клетки, вновь образованный вирус onc+ одновременно вносит в нее онкоген и активирует трансформацию клетки в злокачественную.





Нобелевскую премию по физиологии и медицине 2008 года разделили

Харальд цур Хаузен (11 марта 1936 -29 мая 2023) - «за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки» и

Франсуаза Барре-Синусси и Люк Монтанье «за открытие вируса иммунодефицита человека».

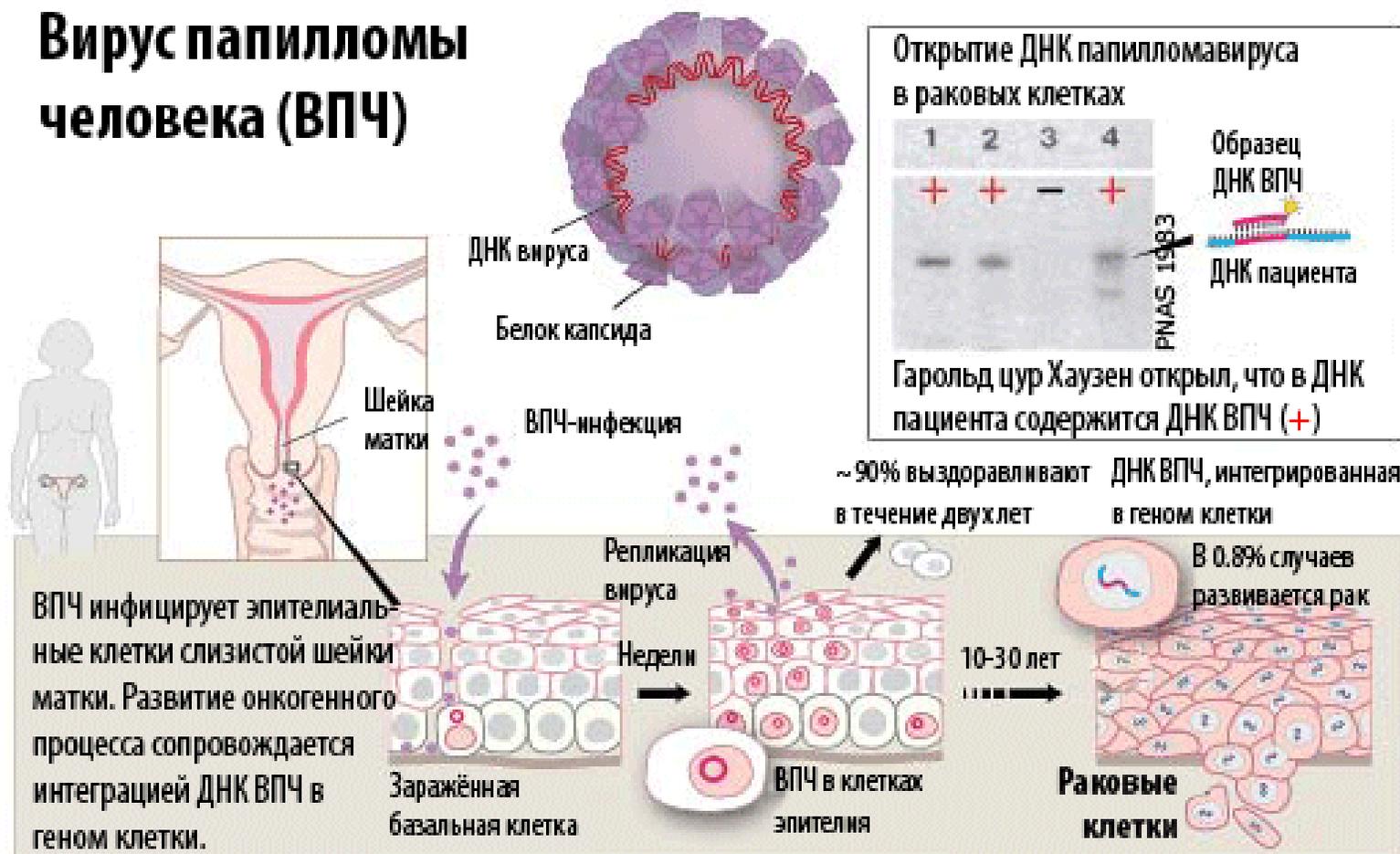
Значение этих открытий для борьбы с раком и СПИДом огромно. От них зависит спасение миллионов человеческих жизней.



Вопреки существовавшим в 1970-х представлениям о природе раковых заболеваний, Гарольд цур Хаузен (Harald zur Hausen) постулировал, что развитие рака шейки матки (по крайней мере, в некоторых случаях) связано с папилломавирусом человека (ВПЧ). Он предположил, что если опухолевые клетки содержат онкогенный вирус, то их геном должен включать и вирусную ДНК. Следовательно, активность вирусных генов, инициирующих злокачественный рост, может быть обнаружена при помощи специальных ДНК-тестов, ориентированных на вирусный генетический материал. Цур Хаузен более десяти лет продвигал свою идею и занимался поиском различных типов ВПЧ-инфекции, что затруднялось, в частности, тем обстоятельством, что вирусная ДНК лишь частично внедрялась в хромосомы хозяина (человека). В 1983 году ему удалось обнаружить ДНК папилломавируса в биопсии рака шейки матки, и это событие можно считать открытием онкогенного вируса ВПЧ-16. Годом позже он клонировал ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в пациентах, больных раком шейки матки.

Эти типы вируса обнаруживаются примерно в 70% случаях рака шейки матки.

Вирус папилломы человека (ВПЧ)





Мутационная теория онкогенеза (1986 год)

Основоположник теории Т. Бовери в 1914 году он предположил, что нарушения в хромосомах приводят к развитию рака.

1951 год - Г. Мюллер предложил теорию, согласно которой за злокачественную трансформацию клеток отвечают мутации.

1971 г. — Альфред Кнудсон объяснил различия в частоте встречаемости наследственной и ненаследственной форм рака сетчатки (ретинобластомы) тем, что для мутации в гене RB должны быть затронуты обе его аллели, причем одна из мутаций должна быть наследуемой.

1986 г. — Роберт Уэйнберг впервые идентифицировал ген-онкосупрессор.

2003 г. — Число идентифицированных генов, ассоциированных со злокачественной опухолью, превысило 100 и продолжает быстро расти.



Протоонкогены, являясь нормальными клеточными генами участвуют в регуляции пролиферации клеток

- Открытие клеточных протоонкогенов впервые было осуществлено с помощью высокоонкогенных РНК-содержащих вирусов (ретровирусов), несущих в составе своего генома трансформирующие гены. Молекулярно-биологическими методами было установлено, что ДНК нормальных клеток различных видов эукариот содержит последовательности, гомологичные вирусным онкогенам, получившие название протоонкогенов.
- Превращение клеточных протоонкогенов в онкогены может происходить в результате мутаций кодирующей последовательности протоонкогена, что приведет к образованию изменённого белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество белка.
- Протоонкогены, являясь нормальными клеточными генами, обладают высокой эволюционной консервативностью, что указывает на их участие в жизненно важных клеточных функциях.



Гены-супрессоры подавляют работу проонкогенов

- Антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, — это гены, белковые продукты которых подавляют образование опухоли. В 80–90-х годах XX века были обнаружены клеточные гены, осуществляющие негативный контроль клеточной пролиферации, то есть препятствующие вступлению клеток в деление и выходу из дифференцированного состояния. Утрата функции этих антионкогенов вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию.
- В отличие от онкогенов, мутантные аллели генов-супрессоров рецессивны. Присутствие одной мутантной аллели, при условии, что вторая нормальна, не приводит к снятию ингибирования образования опухоли.
- Таким образом, протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы.





Раковые опухоли развиваются из одной опухолевой клетки (моноклональное происхождение)

- От трех до шести дополнительных генетических повреждений (в зависимости от природы исходной или предрасполагающей мутации) требуются для того, чтобы завершить процесс начавшейся неоплазии.
- Развитие раковой опухоли многостадийно, и может быть описано как трансформация соматической клетки в дезорганизованную группу клеток - опухоль; рост этой опухоли и ее малигнизация, т.е. приобретение злокачественного характера, заключающегося в способности к инвазии в соседние ткани и метастазированию.
- На каждой стадии неоплазии раковая клетка приобретает одну или две новых мутаций, регуляторного или структурного характера, которые, соответственно, активируют онкогены, или инактивируют супрессорные гены. При этом с каждой новой мутацией происходит как бы наращиванием потенциала их канцерогенности.



Полевая теория опухолевого роста Уиллиса

Канцерогенный агент, воздействуя на большое количество сходных клеток, может вызывать образование поля потенциально неопластических клеток. Новообразование может затем развиваться в результате размножения одной или большого количества клеток внутри этого поля. Во многих случаях в результате возникает несколько обособленных новообразований, каждое из которых происходит от отдельного клонального предшественника. Образование опухолевого поля может быть расценено как первый из двух или более последовательных этапов, которые ведут к развитию опухоли ("многократные толчки"; см. ниже). Эта теория объясняет происхождение некоторых новообразований в коже, эпителии мочевыводящих путей, печени, молочной железе и кишечнике. Признание факта существования опухолевого поля имеет практическое значение, так как наличие одного новообразования в любом из этих органов должно насторожить клинициста в отношении возможности наличия второго подобного новообразования.



Рак неизбежный спутник долгоживущего организма - вероятность накопления соматической клеткой критического числа мутаций прямо пропорциональна времени жизни организма.

Скорость развития этого генетического заболевания зависит как от наследственных, так и от внешних факторов; состояния гуморального и клеточного иммунитета, но, главным образом, от регуляции репаративных функций клетки, которые обеспечивают точность воспроизведения и сохранения ее генетического материала.

Ни одна из представленных теорий не отражает единую схему онкогенеза. Описанные в них механизмы имеют значение на определённом этапе возникновения опухоли, а их значимость при каждом виде новообразования может варьировать в весьма значительных пределах.



5. Современный взгляд на этиологию и патогенез возникновения и развития опухолей.

Современная концепция объединяет все выше перечисленные теории



Канцерогенез в настоящее время большинством исследователей рассматривается как многостадийный процесс, в котором следует различать 3 главные стадии:

1. инициацию,
2. промоцию
3. прогрессию.

Стадия инициации

В стадии инициации происходят необратимые, передающиеся по наследству, нарушения генотипа (мутации) нормальной клетки при воздействии канцерогена (инициатора). Канцероген не является специфическим мутагеном, т.е. взаимодействует с ДНК различных генов, но только активация онкогенов и/или инактивация генов-супрессоров может инициировать последующее превращение нормальной клетки в опухолевую, происходят необратимые нарушения генотипа нормальной клетки и возникает предопухолевая (трансформированная) клетка с наследственно закрепленными свойствами:

1. отличаются от нормальных по своему социальному поведению (не подвержено влиянию тканевого окружения, оно не способно остановить деление опухолевых клеток, инвазивный рост)
2. биохимическим свойствам (синтезирует опухолевые белки)
3. потомство трансформированной клетки способно к промоции, в ходе которой проходит соответствующий отбор на способность преодолевать противоопухолевую защиту и приобретать новые свойства (например, метастазирование).

Стадия промоции

Поэтому для закрепления инициации (мутации) клетка, измененная канцерогеном, должна совершить хотя бы один цикл пролиферации. Именно стимуляция пролиферации иницированных клеток и закрепление существующих и резко возрастающих в процессе деления новых мутаций в последующих поколениях и составляет суть стадии промоции.

Функция промоторов заключается в стимуляции деления иницированных клеток, то их еще называют митогенами. Большинство промоторов имеют слабые канцерогенные свойства или даже вообще их не проявляют. В качестве промоторов могут выступать химические соединения экзо- и эндогенного характера.

Большинство сильных канцерогенов обладают и иницирующими, и промоторными свойствами. Эффект канцерогенов-мутагенов иногда называют иницирующим, а промоторов - активирующим.

Иницирующий эффект необратим и связан с мутированием ДНК. Промоторный эффект обратим. В отличие от инициации, при прекращении действия промотора возможно обратное развитие канцерогенеза, по крайней мере, на раннем его этапе и может наступить регрессия опухоли.

Стадия прогрессии

Для перехода неопластического процесса в фазу прогрессии необходимо несколько повторных мутаций.

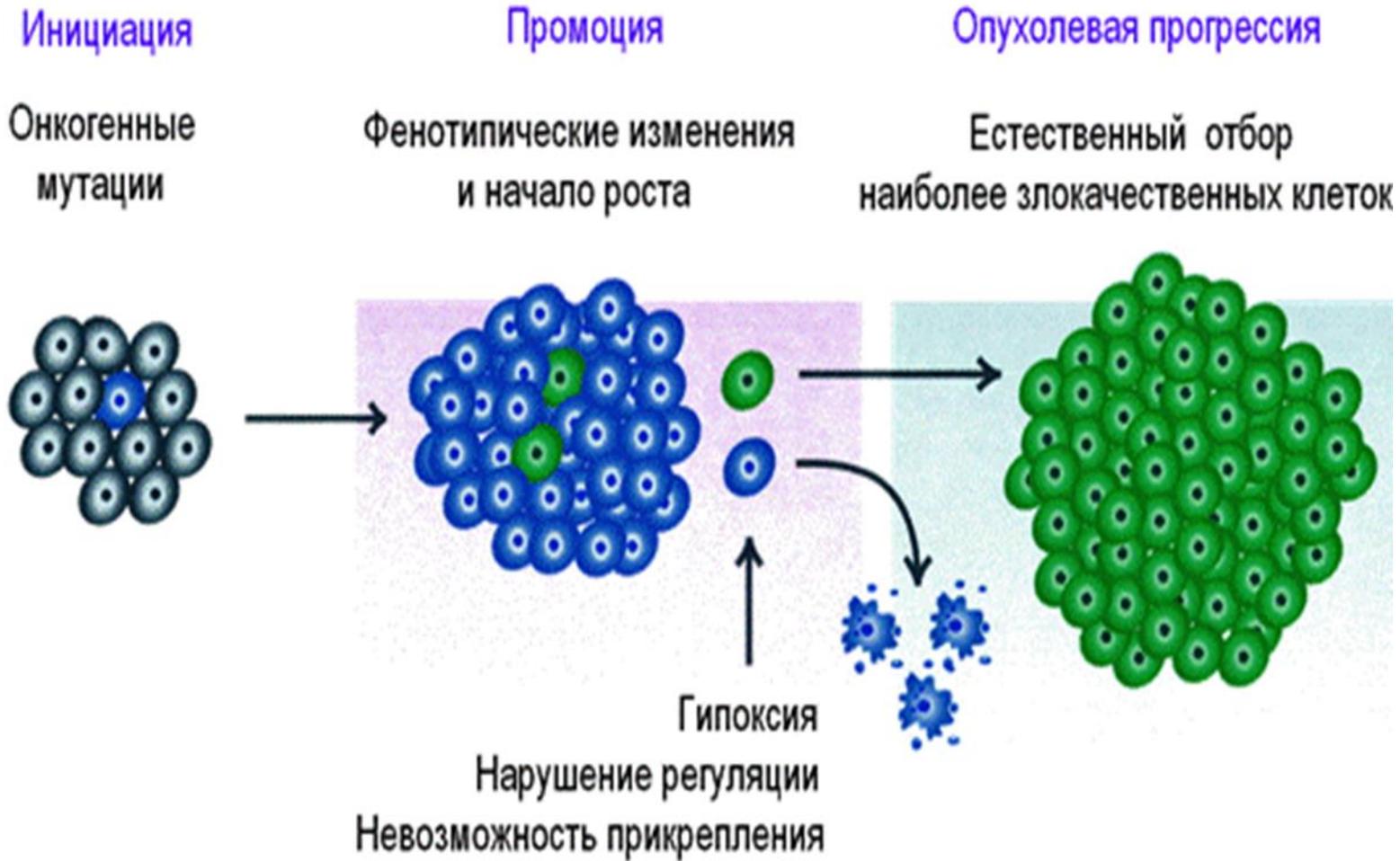
В ходе роста неопластические клетки с одной стороны автономизируются от организма, но с другой - находятся под постоянным давлением различных факторов отбора, т.е. эволюционируют как одноклеточный организм.

Именно эволюция клонов, приводящая к их разнообразию и увеличению приспособительной жизнеспособности, а не просто рост и расселение, и составляет суть понятия «опухолевая прогрессия». Опухолевая прогрессия - это не просто увеличение опухоли в размерах, это качественное изменение с появлением по существу новой, с разнообразными свойствами опухоли, несмотря на ее моноклональное происхождение. В настоящее время прогрессия понимается как изменение совокупности признаков опухоли в направлении все большего последовательного усиления злокачественности. Прогрессия подразумевает, что в результате разнообразных воздействий первичный клон опухолевых клеток даёт начало множеству субклонов, существенно отличающихся от него в морфофункциональном отношении.

Стадия прогрессии

Общая направленность этих отличий, выражается в поразительной приспособляемости к меняющимся условиям существования и придании опухоли преимуществ в конкурентной борьбе с организмом за выживание.

Прогрессия является следствием множественных накапливающихся мутаций в клетках опухоли. Таким образом, в результате многолетней профессии неопластический процесс из первоначально моноклональной стадии переходит в позднюю, поликлональную, а клетки опухоли ко времени их клинического обнаружения отличаются выраженной гетерогенностью т.е. гено- и фенотипической неоднородностью. Гетерогенность лежит в основе прогрессии, направленной в сторону усиления злокачественных свойств опухоли «от плохого к худшему». Так, путем отбора клеточных популяций и непрерывным их развитием в направлении все большей автономии, формируются субклоны, способные ускользать от иммунного ответа, лучше приспособленные к неблагоприятным условиям (кислородному дефициту и др.), способные к инфильтрирующему росту и метастазированию.





6. Морфологические особенности доброкачественных и злокачественных опухолей

.

Фенотипические признаки злокачественной клетки

1. **Генетическая нестабильность** - это увеличение вероятности возникновения и закрепления в ряду клеточных поколений разнообразных изменений генома.
2. **Самодостаточность в пролиферативных (ростовых) сигналах**, в их пониженной потребности во внешних ростовых сигналах для инициации и поддержания клеточной пролиферации.
3. **Нечувствительность к подавляющим рост сигналам** - важнейшее приобретенное свойство опухолевых клеток, обусловленное нарушениями в регуляции клеточного цикла.
4. **Нарушения клеточной дифференцировки**, в опухолевой ткани клеток продуцируется больше, чем дифференцируется (высокоспециализированная клетка уже не способна к делению, а, значит, и не может озлокачествиться).
5. **Отсутствие репликативного старения** (иммортализация) и апоптоза, в процесса озлокачествления и развития опухоли клетка «обманывает» механизм старения и приобретает бессмертие (иммортальность).
6. **Стимуляция неоангиогенеза, способность к инвазии и метастазированию.**

Морфологические признаки злокачественной клетки

- 1. Свойство «первичной множественности»**
- 2. Способность к сдавливанию, прорастанию и повреждению соседних органов и тканей**
- 3. Способность к метастазированию**
- 4. Усиление полиморфизма и атипичности клеток**
- 5. Обилие фигур клеточного деления**
- 6. Инфильтративное проникновение в прилежащие нормальные ткани**
- 7. Наличие в составе опухоли белковых комплексов (антигенов), способных вызывать возникновение антител**

Характер роста опухолей

Доброкачественные опухоли – характеризуются локализованным ростом, это четко отграниченное новообразование, которое не инвазирует и не прорастает в окружающие нормальные ткани. Прогрессируют обычно медленно, могут остановиться в росте или регрессировать.

Злокачественные опухоли - растут за счет инфильтрации, инвазии и разрушения прилежащих тканей, что обеспечивает их проникновение в окружающие ткани. В целом злокачественные опухоли плохо отграничены от окружающих нормальных тканей, отсутствуют четко выраженные границы опухоли. Рост автономный, может быть медленным и быстрым, на темпы роста опухолей могут влиять такие факторы, как гормональное воздействие, адекватность кровоснабжения.

Доброкачественные опухоли

Клетки морфологически похожи на нормальные и формируют характерные для данной ткани, высокодифференцированные структуры.

Характерен медленный рост и отсутствие метастазирования.

Является локализованной, не распространяется на другие участки, поддается местному хирургическому удалению.

- Фиброма – доброкачественная опухоль из фиброзной ткани
- Хондрома – доброкачественная опухоль из хрящевой ткани
- Аденома - доброкачественная неоплазия из железистого эпителия
- Папиллома – доброкачественная эпителиальная опухоль



Злокачественные опухоли

Клетки их морфологически отличаются от нормальных и образуют низкодифференцированные тканевые структуры.

Эти опухоли быстро растут, прорастают и разрушают прилежащие структуры, распространяются на отдаленные участки (метастазируют) и могут вызвать смерть пациента.

Разновидности злокачественных опухолей:

1. Злокачественные неоплазии эпителиального происхождения называют карциномами (рак)
2. Злокачественные опухоли, возникающие из мезенхимальной ткани (соединительной, костной, хрящевой), называют саркомами.



Пациентка А., 55 лет. Рабдомиосаркома мягких тканей правой лопаточной области с поражением лопатки

Злокачественные опухоли

- Самые распространенные карциномы у мужчин развиваются в предстательной железе, легких и колоректальной области.
- У женщин наиболее частыми являются рак молочной железы, легких, толстой кишки и прямой кишки.
- Риск развития злокачественных опухолей от факторов окружающей среды составляет 65%, от генетических факторов — от 26 до 42%
- Частота злокачественных опухолей обычно увеличивается с возрастом.
- Предопухолевые заболевания служат плодородной почвой для развития злокачественной опухоли.
- Химические канцерогены вызывают 75% всех злокачественных опухолей (продукты сгорания табака, некоторые компоненты пищи и промышленные соединения).

Злокачественные опухоли

Злокачественные опухолевые клетки характеризуют:

1. Полиморфизм опухолевых клеток и их ядер (вариабельность по размерам и форме).
2. Ядра имеют диспропорционально крупные размеры, неправильной формы
3. Отмечается большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью клеток.
4. Комплексы опухолевых клеток растут дезорганизованно и не способны поддерживать взаимную ориентацию.

Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток: от хорошо дифференцированных до полностью недифференцированных неоплазий.

Метастазирование

Метастазирование - появление вторичных очагов опухоли в отдаленных тканях. Всем злокачественным опухолям характерно метастазирование.

Пути метастазирования

1. Лимфогенный - наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином.
2. Гематогенный путь наиболее характерен для сарком.
3. Тканевой или имплантационный. Метастазирование осуществляется при врастании опухоли в естественную полость. Наиболее часто имплантация происходит по брюшной полости



7. Международная классификация опухолей по системе TNM.

.



За основу TNM для разработки классификации клинических стадий заболеваний были взяты определения местной распространённости злокачественных новообразований

- Система TNM для классификации злокачественных новообразований была разработана Пьером Денуа (Франция) в 1943—1952 гг.
- В настоящее время актуальным является восьмое издание Классификации TNM, опубликованное в 2017 г. Оно содержит правила классификации и стадирования, злокачественных новообразований. Это руководство принято всеми национальными Комитетами TNM.
- Международный противораковый союз признаёт необходимость поддержания стабильности Системы TNM и накопления при этом новых данных, собранных надлежащим образом в течение разумного промежутка времени. Таким образом, актуальная версия Классификации TNM должна оставаться неизменной до тех пор, пока новые технологии в диагностике и лечении новообразований конкретной локализации не потребуют пересмотра текущей классификации.



За основу TNM для разработки классификации клинических стадий заболеваний были взяты определения местной распространённости злокачественных новообразований

Практика разделения злокачественных новообразований на группы в соответствии со стадиями основана на том факте, что выживаемость пациентов была выше в тех случаях, когда образование было локальным и опухоль не распространилась за пределы поражённого органа. Эти группы также часто называют «ранними случаями» и «поздними случаями», исходя из того, что заболевание относительно равномерно прогрессирует со временем. Фактически стадия заболевания на момент постановки диагноза может отражать не только скорость роста и распространения образования, но и тип опухоли, а также особенности взаимодействия между опухолью и организмом.

Разделение новообразований на группы в зависимости от их распространённости — это своеобразная дань традиции, кроме того, оно необходимо для анализа разных групп пациентов. Международный противораковый союз считает необходимым достичь полного согласия в вопросах учёта данных о распространённости опухоли той или иной локализации.



Клинические данные о злокачественных новообразованиях служат следующим целям:

1. планирование лечения;
2. учёт прогностических факторов;
3. оценка результатов лечения;
4. обмен информацией между разными медицинскими центрами;
5. непрерывный процесс изучения злокачественных новообразований;
6. контроль за злокачественными новообразованиями.





Общие правила Системы TNM

В основе Системы TNM для описания анатомической распространённости новообразования лежат 3 компонента:

- Первый — T (лат. tumor — опухоль, припухлость) — распространённость первичной опухоли,
- Второй — N (лат. nodus — узел) — наличие, отсутствие и распространённость метастазов в регионарных лимфатических узлах,
- Третий — M (греч. μετάστασις — перемещение) — наличие или отсутствие отдалённых метастазов.



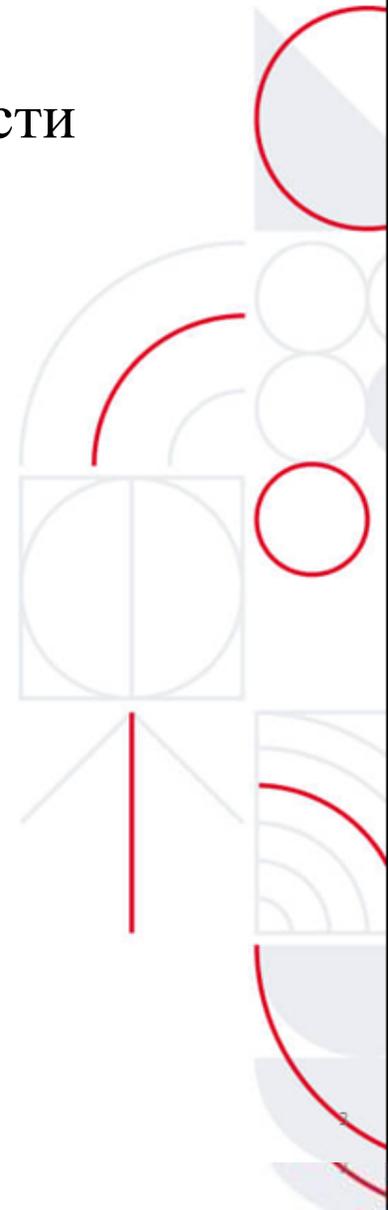
Общие правила Системы TNM

Цифра рядом с компонентом указывает на степень распространённости злокачественного новообразования:

T0, T1, T2, T3, T4

N0, N1, N2, N3

M0, M1



Общие правила Системы TNM

Цифра рядом с компонентом указывает на степень распространённости злокачественного новообразования:

T0, T1, T2, T3, T4

N0, N1, N2, N3

M0, M1

Для каждой локализации есть две классификации:

1. клиническая классификация (сTNM) - основана на признаках, выявленных до начала лечения путём физикального исследования, а также на результатах лучевых и эндоскопических методов исследования, предоперационных биопсий и диагностических вмешательств;
2. патологоанатомическая классификация (pTNM): классификация после хирургического вмешательства для выбора дополнительной терапии, получения дополнительной информации о прогнозе лечения, а также статистического учёта результатов лечения.

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;

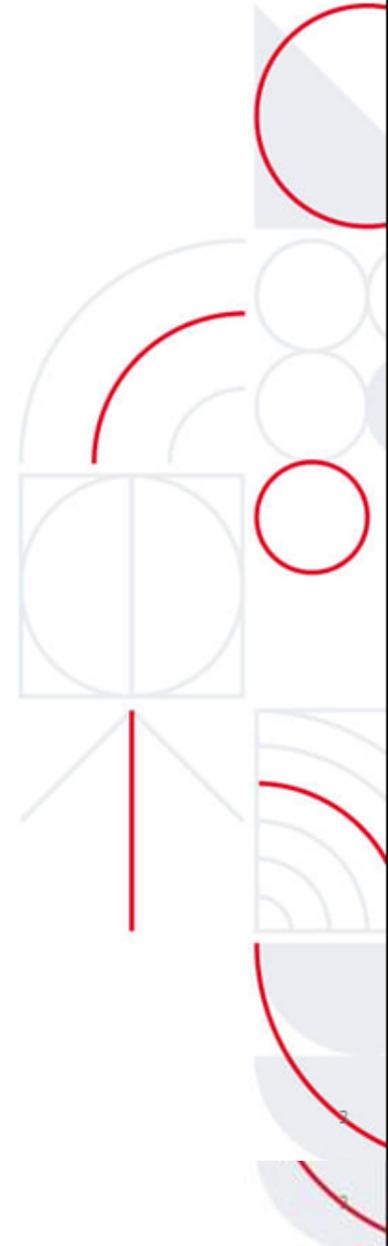
N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1-N3 — увеличение степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов.

M — отдалённые метастазы

M0 — нет отдалённых метастазов;

M1 — есть отдалённые метастазы.



Патологоанатомическая классификация TNM

pT — первичная опухоль

pTX — первичная опухоль не может быть оценена гистологически;

pT0 — отсутствие гистологических признаков первичной опухоли;

pTis — карцинома in situ;

pT1-pT4 — увеличение размеров и/или степени распространённости первичной опухоли, установленных при гистологическом исследовании.

pN — регионарные лимфатические узлы

pNX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены гистологически;

pN0 — при гистологическом исследовании отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах;

pN1-pN3 — увеличение степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов, установленной при гистологическом исследовании.

«Сторожевой» лимфатический узел

«Сторожевой» лимфатический узел — это первый лимфатический узел, в который попадает оттекающая от первичной опухоли лимфа. Если в ткани этого узла есть опухолевые клетки, следовательно они могут быть и в других лимфатических узлах. Если опухолевые клетки в «сторожевом» узле отсутствуют, то, скорее всего, их нет и в других лимфатических узлах (редко имеются несколько «сторожевых» лимфатических узлов).

При учёте состояния «сторожевого» лимфатического узла используют следующие обозначения:

- $pNX(sn)$ — «сторожевой» лимфатический узел не может быть оценен;
- $pN0(sn)$ — нет метастазов в «сторожевом» лимфатическом узле;
- $pN1(sn)$ — метастаз в «сторожевом» лимфатическом узле.

«Сторожевой» лимфатический узел

«Сторожевой» лимфатический узел — это первый лимфатический узел, в который попадает оттекающая от первичной опухоли лимфа. Если в ткани этого узла есть опухолевые клетки, следовательно они могут быть и в других лимфатических узлах. Если опухолевые клетки в «сторожевом» узле отсутствуют, то, скорее всего, их нет и в других лимфатических узлах (редко имеются несколько «сторожевых» лимфатических узлов).

При учёте состояния «сторожевого» лимфатического узла используют следующие обозначения:

- $pNX(sn)$ — «сторожевой» лимфатический узел не может быть оценен;
- $pN0(sn)$ — нет метастазов в «сторожевом» лимфатическом узле;
- $pN1(sn)$ — метастаз в «сторожевом» лимфатическом узле.

Стадии рака

Систему TNM используют для описания и документирования анатомической распространённости заболевания. С целью объединения и анализа данных категории могут быть сгруппированы в стадии.

В Системе TNM определено:

- **0 стадия** - карцинома in situ
- **I и II стадия** - опухоли, не выходящие за пределы органа, из которого они происходят,
- **III стадия** - местно распространённые опухоли и опухоли с поражением регионарных лимфатических узлов;
- **IV стадия** - опухоли с отдалёнными метастазами.

Стадии установлены таким образом, чтобы, насколько это возможно, каждая из образовавшихся групп была более или менее однородной по показателю выживаемости и чтобы коэффициенты выживаемости в группах для новообразований разных локализаций были различными.



Домашнее задание

- Изучить литературу по данной теме
- Повторить конспект лекции





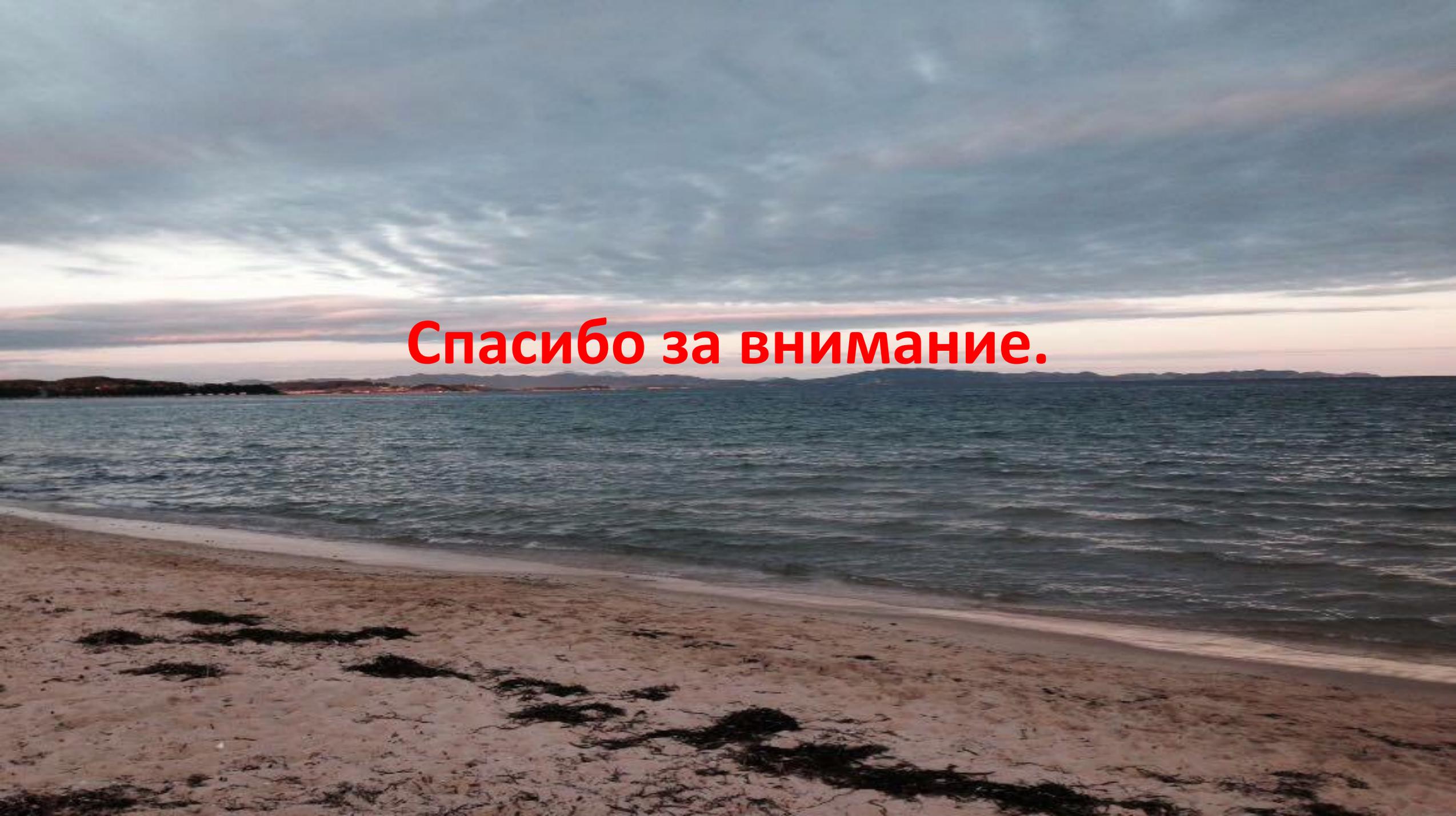
Список литературы

Основная литература:

1. Пропедевтика внутренних болезней. Гребенев А. Л., 6-е изд. М., 2015.
2. Пропедевтика внутренних болезней. Мухин Н.А., Моисеев В.С., изд. дом ГЕОТАР-МЕД. М., 2017.
3. Пропедевтика внутренних болезней. Учебное пособие. Под ред. Шамова И. А., М., 2017.

Дополнительная литература:

1. Черезов А. Е. Общая теория рака: тканевый подход. Изд-во МГУ, 1997.- 252 с.



Спасибо за внимание.