

**ГОУ ВПО Тюменская Государственная медицинская академия
Кафедра онкологии**

**Патогенез
КЛИНИЧЕСКИХ
СИМПТОМОВ**

г.Тюмень, 2008г

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Проблема предболезни и раннего рака чрезвычайно актуальна
- На ранних стадиях развития рак полностью излечим
- Новообразование почти никогда не возникает в здоровом организме, каждому раку присущ свой предрак, а процесс перехода от нормальных клеток к сформированной опухоли имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать морфологическими методами.
- Практическое значение учения о предраке:
 - позволяет выделить группы повышенного риска возникновения рака того или иного органа
 - проводить углубленные систематические наблюдения за лицами этой группы.
- На сегодняшний день стратегия всей системы борьбы с раком основана на предупреждении, выявлении и лечении предраковых состояний и ранних форм злокачественных новообразований.

ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ И ОБЛИГАТНЫЙ ПРЕДРАК

- *Предрак или предраковое заболевание* - состояние, которое переходит в рак с большей степенью вероятности, чем в основной популяции. Малигнизация при предраке наблюдается в 0,1- 5%.

К предраку относят предраковые состояния- **факультативный** предрак и предраковые условия- **облигатный** предрак.

- К раннему раку- **прединвазивный рак** или **carcinoma in situ** и ранний инвазивный рак- микрокарциному.
- При ранней онкологической патологии выделяют четыре последовательные фазы морфогенеза рака:
 - I - предраковые состояния - факультативный предрак;
 - II -предраковые условия - облигатный предрак;
 - III - предьнвазивный рак - carcinoma in situ и
 - IV - ранний инвазивный рак

Первая фаза

- *предраковому состоянию* или *факультативному предраку*- относятся различные хронические заболевания, сопровождающиеся дистрофическими и атрофическими изменениями тканей с включением регенераторных механизмов, дисрегенераторные процессы и метаплазию приводящих к возникновению очагов пролиферации клеток, среди которых может возникнуть очаг опухолевого роста.

Вторая фаза

Предраковые условия или облигантный предрак. К ней относят дисплазию (dys -нарушение, plasis - образование), которая всегда возникает в недрах дисрегенераторного процесса и сопровождается недостаточной и неполной дифференцировкой стволовых элементов ткани, нарушениями координации между процессами пролиферации и созревания клеток.

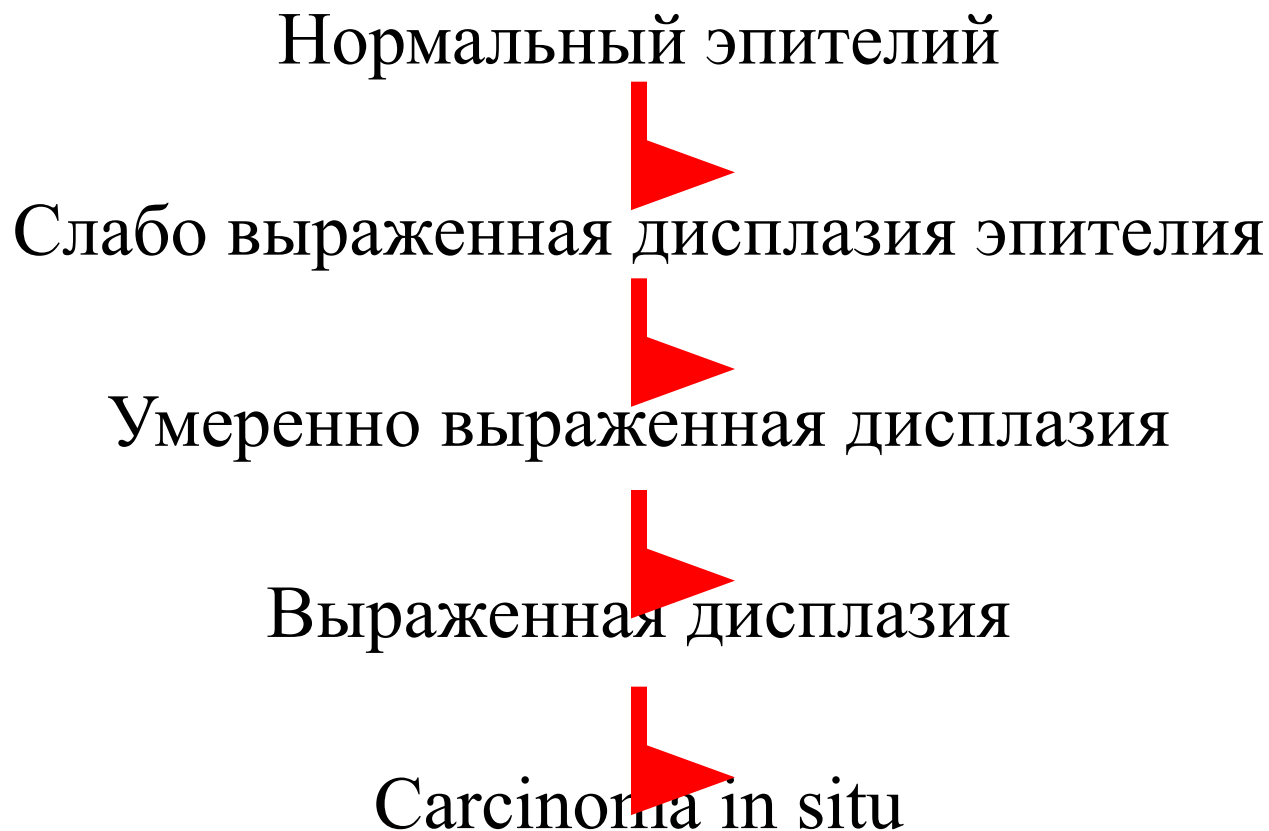
Дисплазия

Дисплазия эпителия характеризуется следующей триадой:

- Клеточной атипией;
- Нарушенной дифференцировкой клеток;
- Нарушением архитектоники ткани.

Дисплазия не ограничивается только лишь появлением клеток с признаками клеточной атипии, а характеризуется отклонениями от нормальной структуры всего тканевого комплекса.

Этапы перехода дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки в carcinoma in situ.



Третья фаза

стадия неинвазивного внутриэпителиального или неинвазивного рака.

- Опухолевый процесс ограничен лишь эпителиальным пластом при сохраненной целостности базальной мембраны, в пределах которого клетки имеют все признаки катаплазии, свойственные раку. А опухоль распространяется лишь поверхностно вдоль эпителиального пласта. (*внутриэпителиальный рак или carcinoma in situ, компенсированный рак*).
- Термин "carcinoma in situ" отражает динамическое равновесие между онкогенными тенденциями и защитными реакциями организма. 5-летняя выживаемость пациентов с carcinoma in situ составляет 100%.

Carcinoma in situ

- Carcinoma in situ - представляет собой бессосудистую фазу развития злокачественной опухоли.
- Обмен веществ в агрегатах таких злокачественных клеток поддерживается диффузией, а жизнедеятельность опухоли на этом этапе направлена только на выживание клеток.
- В этот период устанавливается равновесие между пролиферацией клеток в опухолевом зачатке и их гибелью.
- Длительность существования данной стадии может быть достаточно продолжительной и достигать 10 и более лет. *Критическим моментом при формировании злокачественной опухоли и перехода из внутриэпителиального рака является начало инвазивного роста.*
- Термин *carcinoma in situ* применим лишь для ограниченного количества эпителиальных опухолей, в основном для многослойного плоского эпителия, переходного эпителия уротелия, эпителия долек молочной железы.
- Этот термин совершенно неприменим для тканевых комплексов, таких как слизистая оболочка желудка и кишечника, эндометрия. В эндометрии адекватным термином является - атипическая гиперплазия эндометрия или аденоматоз, в желудке - неинвазивный рак, когда опухолевые клетки расположены в пределах стромы слизистой оболочки.

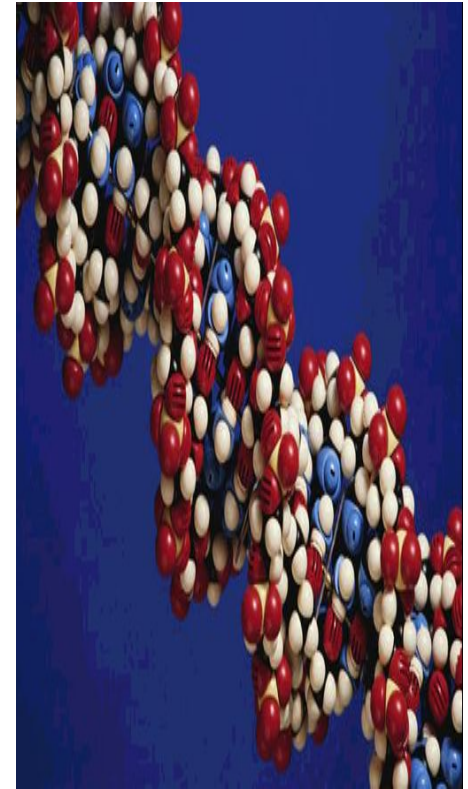
Четвертая фаза

ранний рак (early carcinoma) или микрокарцинома.

- Опухоль локализована, метастазы отсутствуют
- Микрокарцинома понятие клинико-морфологическое, основанное на тщательном изучении удаленного во время операции препарата.
- Микроскопический инвазивный (минимальный) рак - злокачественная эпителиальная опухоль, проросшая за пределы базальной мембраны на глубину до 0,3 см, что в среднем составляет одно поле зрения малого увеличения микроскопа.
- **ранний рак** - как правило, бессосудистая опухоль. Однако, учитывая, что количество клеток в такой опухоли может превышать критические размеры 1-2 мм, когда опухоль может пронизываться сосудами, то в ряде случаев отнести данный тип новообразования к "раннему раку" нельзя (высокий уровень пятилетней выживаемости позволяет отнести эту форму к благоприятной в прогностическом плане стадии инвазивного рака).

Этапы развития рака

- **Инициация** – возникновение нарушений в генах. Сохраняется на всю жизнь даже при однократном контакте агента с клеткой. Может передаваться по наследству как дефект генов.
- **Промоция** – активизация и приобретение клетками злокачественных свойств. Воздействие промотора должно быть длительным и повторным.
- **Прогрессия** – стойкие качественные изменения путем мутации клеток и отбора популяций повышенной злокачественности.



Основные группы признаков

- Приобретение клетками свойства "бессмертия" (иммортальности)- способности делиться в бесконечном количестве поколений
- Автономность клеточного роста
- Атипия - своеобразие морфологических и функциональных свойств

АТИПИЯ

- **Структурная или морфологическая атипия** опухоли - нарушение, гистотипической, цитотипической и ультраструктурной дифференцировок. *Выраженность структурной атипии бывает различной не только в гистогенетически разных новообразованиях, но и в пределах одной и той же опухоли.*
- **Тканевая атипия** - нарушение порядка расположения клеток, свойственного для данной ткани и органа. *Опухолевые клетки и их комплексы располагаются в виде беспорядочных, хаотично ориентированных комплексов и скоплений. Бесспорный признак злокачественной опухоли - инвазия опухолевых клеток (от лат. in vasa - в сосуд) за пределы органа, проникновение клеток в лимфатические и кровеносные сосуды и рост по периневральным щелям.*

Клеточный, или цитологический атипизм - это морфологические проявления опухолевого роста на уровне клетки. Он выражается в полиморфизме - изменении размеров и формы клеток. В ряде случаев для злокачественной опухоли, наоборот, свойственна мономорфность клеток.

Метастазирование

это многоступенчатый процесс

- требующий массового отделения клеток опухоли
- Приобретения отторгнутыми клетками способности существовать вне поддержки первичного очага
- Уклоняться от надзора иммунной системы
- Проникать и закрепляться в новом месте, индуцируя опухолевый ангиогенез.

Оценка распространенности процесса

- Ведущим фактором, определяющим прогноз опухоли, является распространенность опухоли к моменту ее диагностики.
- По мере увеличения размеров злокачественной опухоли повышается вероятность метастазирования и при определении прогноза течения опухоли, выбора рациональной терапии, а также единообразного учета и оценки отдаленных результатов лечения кроме идентификации гистологического типа, степени дифференцировки или злокачественности опухоли, необходимо учитывать стадию новообразования.

Классификация TNM

- **Категория Т** (tumor - опухоль), определяющая местное распространение или степень инвазии первичного узла в органе и окружающих тканях
 - **Tx** - скрытый рак (occult carcinoma), первичная опухоль не может быть оценена, но имеет косвенные проявления, например, к моменту диагностики имеются отдаленные метастазы.
 - Категории **T0** и **Tis** применяют для обозначения для карциномы in situ, т.е. неинвазивных опухолей.
 - В трубчатых и полых органах категория **T1** означает инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистый слой, **T2** и **T3**- инвазия через мышечные слои, **T4** - прорастание через стенку органа.
- **Категория N** (nodes - лимфатический узел) означает выраженность регионарного метастазирования
 - **Nx** - неизвестно о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах;
 - **N0** - метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют;
 - **N1** – метастазы в регионарных лимфатических узлах
 - **N2** или **N3** - обнаруживаются две или три группы лимфогенных метастазов;
- **Категория M** (metastases) характеризует наличие отдаленных метастазов
 - **Mx** - неизвестно существуют ли отдаленные метастазы
 - **M0** - отдаленные метастазы отсутствуют
 - **M1** - имеются отдаленные метастазы
- **Категория G** - гистологическая дифференцировка опухолей.

Группировка по стадиям

(рак желудка)

| | | | |
|-------------|------------|------------|----|
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия IA | T1 | N0 | M0 |
| Стадия IB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Стадия II | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| Стадия IIIB | T3 | N2 | M0 |
| Стадия IV | T4 | N1, N2, N3 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N3 | M0 |
| | Любое T | Любое N | M1 |

Особенности злокачественных опухолей

- n Рост в виде узла или ограниченного участка**
- n Плотность**
- n Хрупкость, легкая повреждаемость**
- n Инфильтративный рост**
- n Нарушение обмена веществ и интоксикация организма.**

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 раке трубчатых 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.

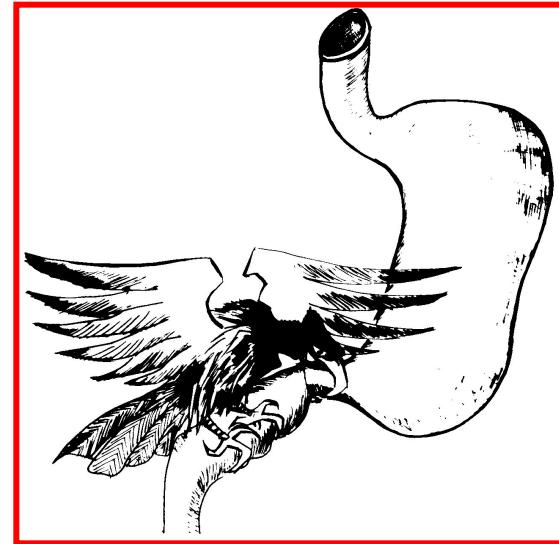
Рак пищевода

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



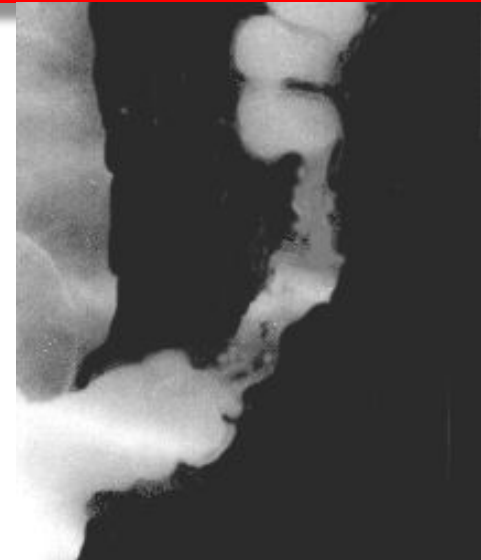
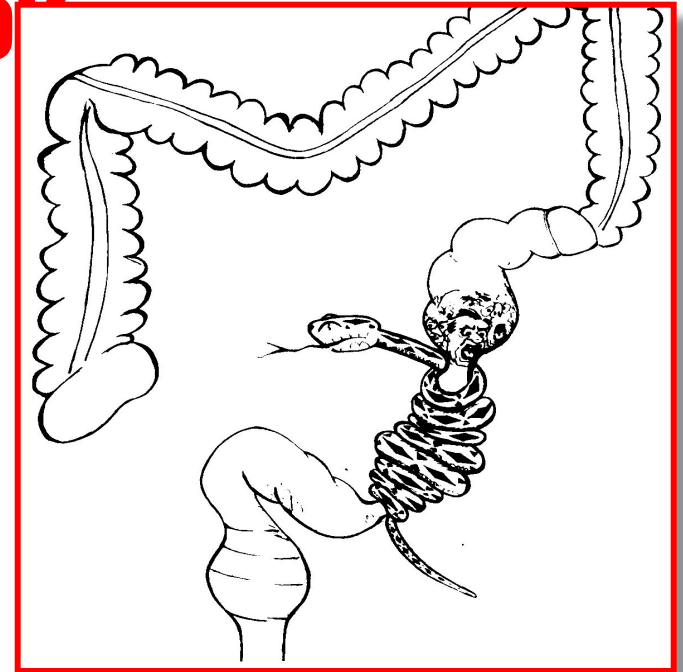
Рак пилорического отдела желудка

- Рвота съеденной пищей
- Шум плеска_натошак
- Чувство тяжести в подложечной области после еды
- Распирание
- Быстрое насыщение



Левая половина ободочной кишки

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



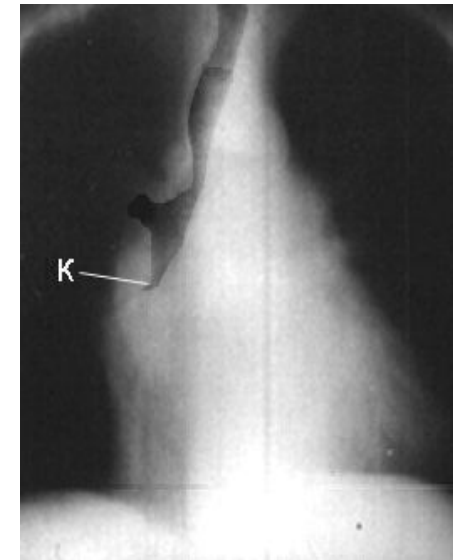
Центральный рак легкого

Клинически

- n Одышка
- лихорадка
- надсадный кашель.

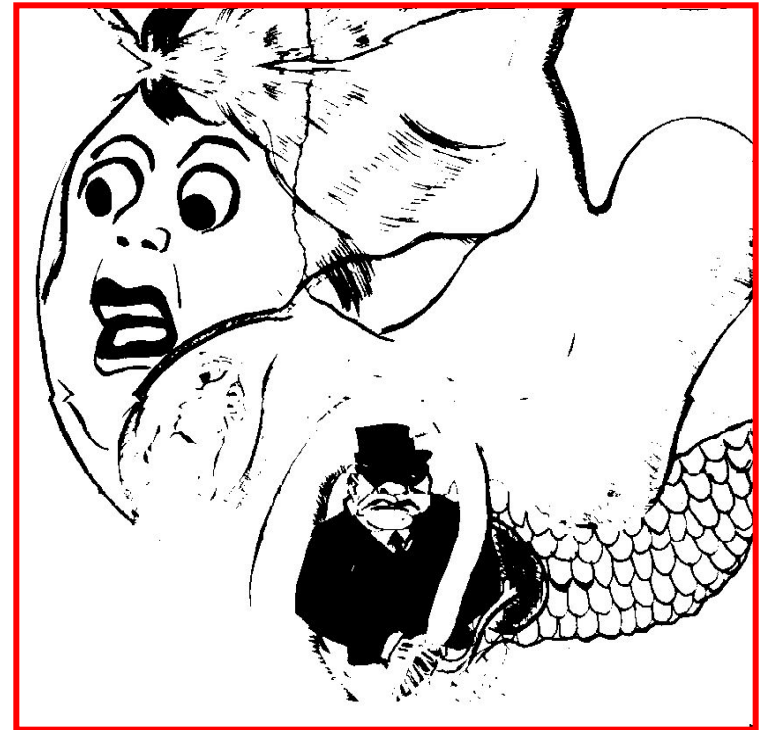
Рентгенологически

- ателектаз,
- культя бронха.



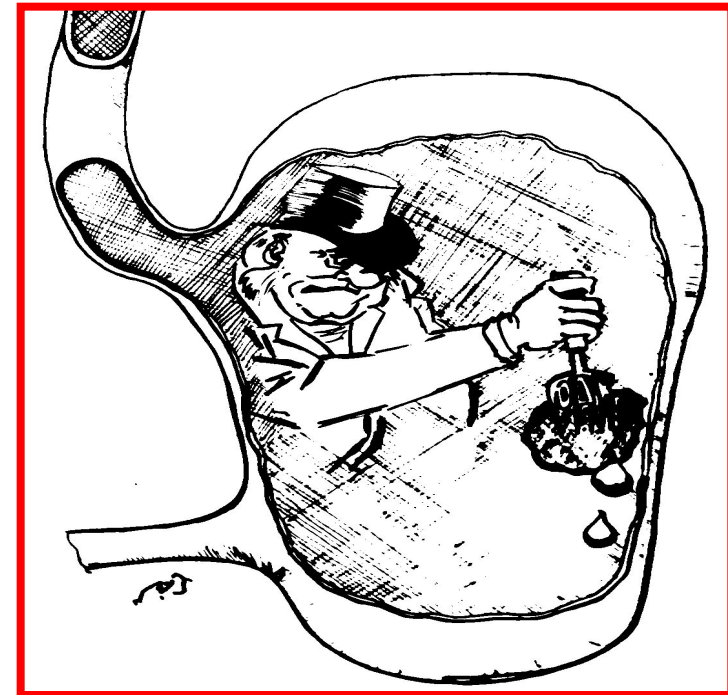
Рак головки поджелудочной железы

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



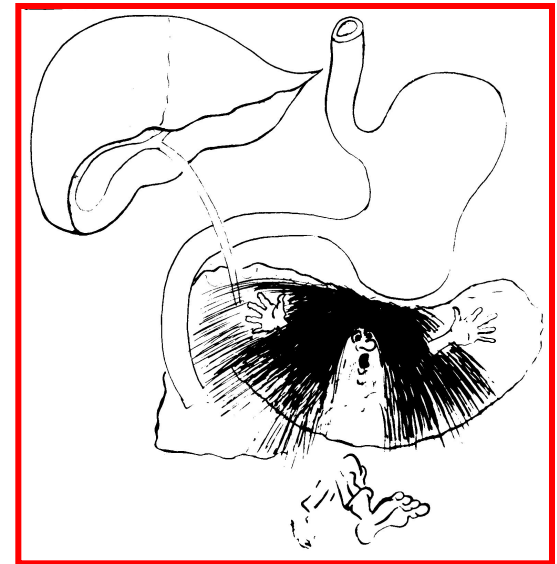
Феномен деструкции

- 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.



Феномен компрессии

- п Отражает давление или прорастание опухолью нервных стволов.
- п Проявляется болью, реже – нарушением функции органов.
- п 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
 - снижение аппетита.
- n Симптомы интоксикации характерны для опухолей внутренних органов но практически отсутствуют при наружном локализации рака.



Феномен опухолевидного образования

- п Наличие опухолевидного новообразования - наиболее важный признак рака.
- п Обнаруживается визуально, при пальпации или с помощью специальных обследований.
- п Злокачественное новообразование обычно безболезненно, плотно, бугристо.
- п Внешний вид зависит от особенностей роста.

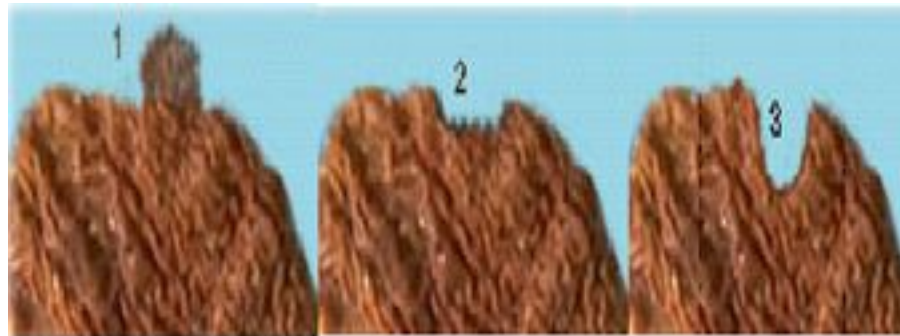


Рис. 1.2. Макроскопические формы раннего рака желудка.

1. Полиповидная форма 2. Бляшковидная форма 3. Язвенная форма

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

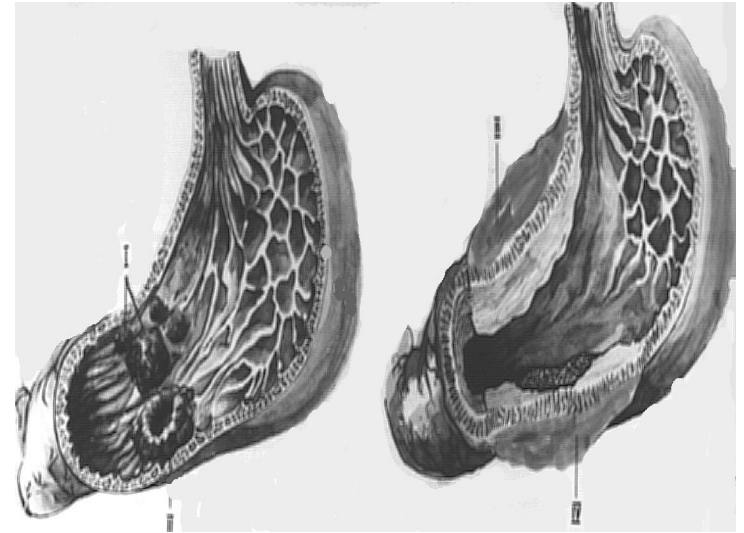
В организме опухоленосителя отмечается тенденция к развитию алкалоза

Макроскопические формы опухоли

Внешний вид зависит от направления роста и наличия некроза опухоли

Различают

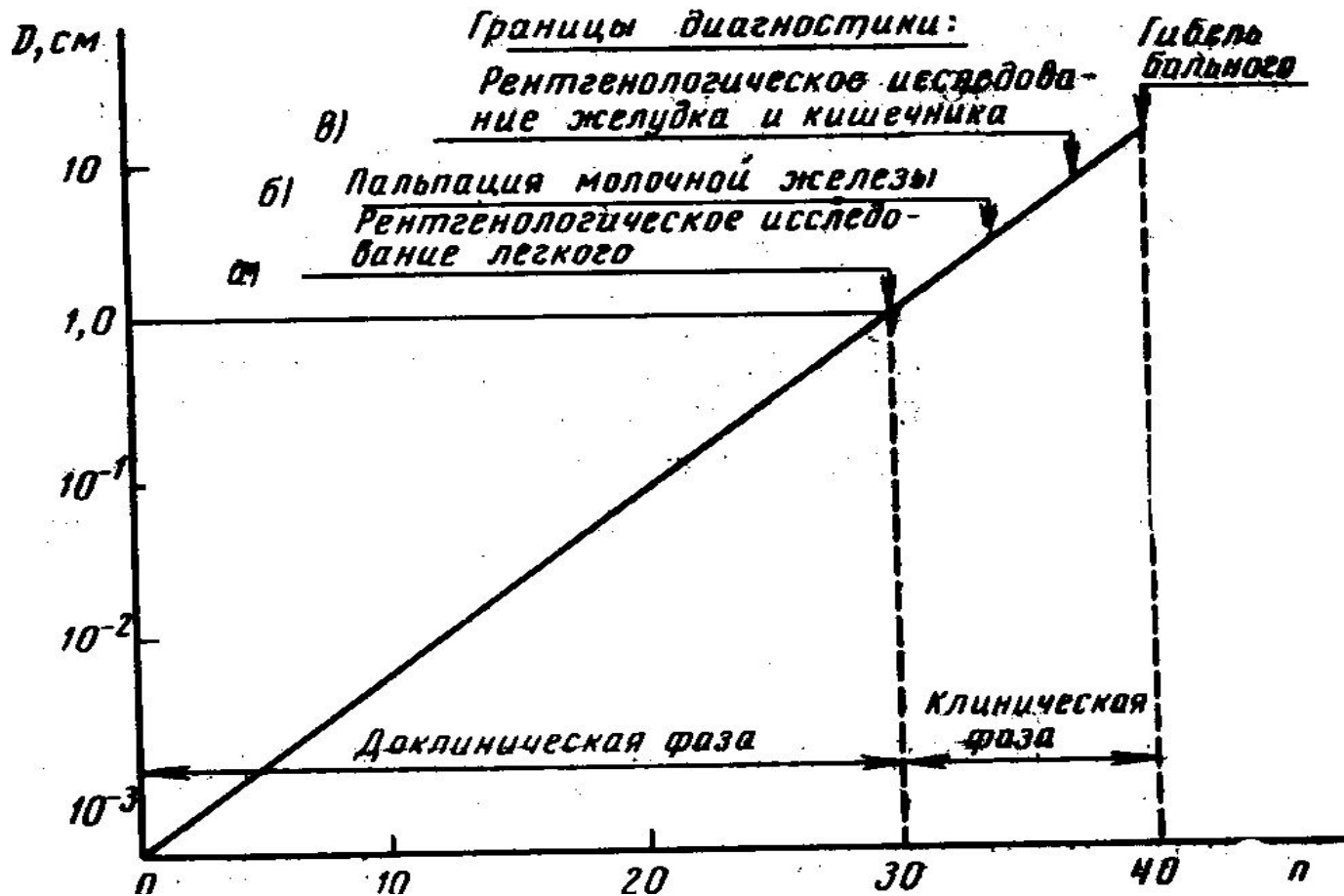
1. *экзофитный,*
2. *блюдцеобразный,*
3. *инфильтративный,*
4. *язвенно-инфильтративный рак.*



Инфильтративный рак

- протекает более злокачественно
- отличается ускоренным течением
- ранним и бурным метастазированием
- имеет худший прогноз.

Периоды развития рака



Доклинический период продолжается несколько (иногда много) лет, клинический период значительно короче.

Контрольные вопросы ко 2 лекции

Вариант 1

Рак in situ означает

- а) патологически измененный участок ткани с изолированными атипическими клетками или их скоплениями, не прорастающими базальную мембрану
- б) патологически измененный участок ткани с изолированными атипическими клетками или их скоплениями, прорастающими базальную мембрану
- в) раковую опухоль 1-ой стадии
- г) все перечисленное

Вариант 2

Облигатным предраком называют заболевание

- а) на почве которых всегда возникает злокачественная опухоль
- б) при которых рак развивается относительно редко, но чаще, чем у здоровых людей
- в) гистологически обнаруживаемое нарушение структуры ткани с патологической пролиферацией и атипией клеток
- г) патологическую пролиферацию с приобретением клетками структуры и свойств иной ткани