

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра онкологии
с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии

И. В. МИХАЙЛОВ,
Т. Н. НЕСТЕРОВИЧ

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 6 курса лечебного факультета, факультета
по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов,
врачей-интернов и клинических ординаторов

Гомель
ГомГМУ
2014

УДК 616-006-031.14(072)

ББК 55.6я73

М 69

Рецензенты:

кандидат медицинских наук,
заведующий радиологическим отделением № 3
Гомельского областного клинического онкологического диспансера

Д. В. Окунцев;

кандидат медицинских наук,
заведующий патологоанатомическим отделением
Гомельского областного клинического онкологического диспансера

С. Л. Ачинович

Михайлов, И. В.

М 69 Первично-множественные новообразования. Паранеопластические синдромы: учеб.-метод. пособие для студентов 6 курса лечебного факультета, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов / И. В. Михайлов, Т. Н. Нестерович. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 20 с. ISBN 978-985-506-689-8

В учебно-методическом пособии приведены основные сведения о первично-множественных новообразованиях и паранеопластических синдромах. Рассмотрены критерии дифференциальной диагностики первично-множественных новообразований, тактика лечения. Изложена классификация паранеопластических синдромов, приведены сведения о этиопатогенезе, проявлениях и клиническом значении наиболее распространенных синдромов. Пособие соответствует типовой и рабочей учебным программам.

Предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 26 июня 2014 г., протокол № 6.

УДК 616-006-031.14(072)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-506-689-8

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Введение.....</i>	<i>4</i>
<i>1. Первично-множественные неоплазии</i>	<i>5</i>
1.1. Этиология.....	5
1.2. Критерии первичной множественности злокачественных опухолей	6
1.3. Классификация первично-множественных опухолей	7
1.4. Клинические проявления и диагностика первично- множественных новообразований	7
1.5. Лечение первично-множественных неоплазий.....	8
<i>2. Паранеопластические синдромы.....</i>	<i>9</i>
2.1. Патогенетические механизмы развития паранеопластических синдромов.....	9
2.2. Классификация паранеопластических синдромов.....	9
2.3. Гематологические паранеоплазии	9
2.4. Эндокринные паранеоплазии.....	10
2.5. Кожные паранеоплазии	12
2.6. Нервно-мышечные паранеоплазии.....	13
2.7. Прочие паранеоплазии.....	14
<i>3. Вопросы для самоконтроля знаний.....</i>	<i>15</i>
<i>Литература</i>	<i>18</i>

ВВЕДЕНИЕ

Полинеоплазия — одновременное или поочередное образование самостоятельных очагов злокачественного роста. **Первично-множественные новообразования** (ПМН) развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов, наблюдаются у 3–4 % онкологических больных. Частота ПМН отдельных локализаций значительно выше. Так, первично-множественные опухоли толстой кишки, в большинстве случаев возникающие на фоне полипов, встречаются в 15 % случаев. Среди полинеоплазий преобладает сочетание двух опухолей. Три опухоли встречаются в 5–8 % случаев ПМН. Наличие у 1 больного 4-х и более опухолей считают казуистикой. Научные основы изучения первично-множественных опухолей заложил Т. Бильрот, который в 1869 г. не только описал случай первично-множественной опухоли, но и ввел критерии первичной множественности опухолей. За период с 1920 по 1970 гг. в мировой литературе описано 20 тыс. первично-множественных опухолей.

Знание особенностей клинического течения первично-множественных новообразований, их диагностики и дифференциальной диагностики необходимо для выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

Злокачественные опухоли проявляются не только местными симптомами (болью, кровотечением и др.), но общими, возникновение которых обусловлено системным действием на организм продуктов метаболизма злокачественного новообразования. **Паранеопластическими синдромами** принято обозначать клинико-лабораторные проявления, обусловленные продукцией опухолью биологически активных веществ. Паранеопластические синдромы (паранеоплазии) могут быть как неспецифическими, характерными для целого ряда новообразований (например, кахексия), так и характерными только для определенных форм новообразований (например, карциноидный синдром).

Паранеопластические синдромы чаще развиваются при распространенном опухолевом процессе, но в ряде случаев они возникают при небольших размерах новообразования, задолго до местных клинических проявлений. В этом случае они являются важными в практическом отношении «маркерами». Знание паранеопластических синдромов важно для врачей всех специальностей, поскольку они нередко ошибочно трактуются как самостоятельные заболевания (кожи, суставов, почек и т. д.), что может вести к неоправданной терапии и несвоевременному распознаванию опухоли. Различные паранеопластические синдромы возникают у 10–15 % пациентов с онкопатологией. В большинстве случаев паранеопластические синдромы резистентны к лечению (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты). В то же время паранеопластические синдромы могут ослабляться

или вовсе исчезать на фоне успешного лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при прогрессировании опухолевого процесса. Возможно сочетание нескольких паранеопластических синдромов с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.

Учебно-методическое пособие соответствует типовой и рабочей учебным программам и предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран, врачей-интернов, клинических ординаторов.

1. ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ НЕОПЛАЗИИ

1.1. Этиология

Этиология первично-множественных злокачественных новообразований не имеет принципиальных отличий от таковой солитарных опухолей. Однако удельный вес генетических факторов среди причин их развития несколько выше. В практическом отношении важно помнить, что первично-множественные злокачественные новообразования чаще всего развиваются в группах повышенного онкологического риска, особенно при сочетании неблагоприятной наследственности со злостным курением, а также воздействием других химических, физических и биологических канцерогенных факторов. Способствуют развитию новообразований иммунодефицитные состояния.

К причинам, обуславливающим рост количества выявляемых первично-множественных опухолей, относится увеличение продолжительности жизни, в том числе после излечения злокачественного новообразования. Кроме того, само по себе противоопухолевое химио- и лучевое лечение нередко оказывает канцерогенное воздействие. Таким образом, успехи в лечении злокачественных опухолей неизбежно приводят к учащению выявления вторых и третьих опухолей. Определенная роль отводится и диспансеризации, длительному наблюдению после лечения первой опухоли, при котором выявляются последующие.

Частота первично-множественных опухолей значительно выше при наличии наследственной предрасположенности к их развитию. Выделяют не менее сотни наследственных синдромов, сопровождающихся повышенным риском возникновения первично-множественных злокачественных новообразований, причём некоторые из них являются облигатными или факультативными предраковыми состояниями (синдромы Линча, семейного аденоматозного полипоза, Гарднера, Пейтца — Еггерса, Клиппеля — Линдау и др.). Особо следует выделить синдромы множественной эндокринной неоплазий I, II и III типов, для которых характерны опухоли эндокринной системы:

— Множественная эндокринная неоплазия I — многочисленные аденомы паращитовидной и щитовидной желез, карциноиды легких и бронхов, злокачественные опухоли тонкой кишки и коры надпочечников.

— Множественная эндокринная неоплазия II (синдром Сиппла) — сочетание феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы. Одновременно отмечают гиперплазию паращитовидных желез.

— Множественная эндокринная неоплазия III: феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, невромы слизистой оболочки губ, щек, языка, гортани, ЖКТ, мегаколон.

Несмотря на роль наследственных синдромов, суммарная их частота существенно ниже частоты первично-множественных опухолей в популяции, что свидетельствует о важной роли экзогенных канцерогенных факторов в их развитии.

1.2. Критерии первичной множественности злокачественных опухолей

Разработан ряд критериев, позволяющих дифференцировать первично-множественные опухоли от метастазов (таблица 1).

Таблица 1 — Основные критерии дифференциальной диагностики первично-множественных злокачественных новообразований и метастазов

Синхронная или метакронная первичная опухоль	Метастаз
Разная гистологическая структура (определяющее значение имеют результаты иммуногистохимического исследования)	Та же гистологическая структура
Предопухолевый фон (дисплазия, рубец, неинвазивный рак)	Отсутствие предопухолевых изменений окружающих тканей
Регионарные метастазы каждой опухоли	Нет признаков регионарного метастазирования
Поражение структур (протоков, бронхов, стенок)	Поражение паренхимы
Более высокая дифференцировка клеток метакронного очага	Более низкая дифференцировка клеток метакронного очага
Характерные рентгенологические и эндоскопические симптомы первичной опухоли	Рентгенологические и эндоскопические признаки метастаза
Наличие одного или нескольких факторов риска полинеоплазии	Отсутствие факторов риска полинеоплазии
Отсутствие связи по путям метастазирования	Характерная связь очагов по путям лимфогенного или гематогенного метастазирования
Длительный временной интервал перед появлением второй опухоли (более 2 лет)	Небольшие сроки до появления второй опухоли
Типичные для первой опухоли паранеопластические синдромы	Нехарактерные паранеопластические синдромы
Характерные для локализации опухоли изменения уровня специфических онкомаркеров	Повышение уровня индивидуальных сывороточных или тканевых онкомаркеров, характерных для первой опухоли
Отсутствие генерализации после радикального лечения	Быстрая генерализация после радикального лечения
Генетическая предрасположенность к полинеоплазии	Отсутствие генетической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей

Первично-множественными новообразованиями чаще поражаются те же органы и ткани, в которых выше частота и солитарных опухолей: кожа, желудок, молочная железа, матка, яичники, толстая кишка. Выделяют полинеоплазии функционально зависимых органов (легкое, гортань, пищевод, желудок, кишечник), для которых характерны общие этиологические факторы, например, курение), и гормонально зависимых (молочная железа, матка, яичники, щитовидная железа, надпочечники, предстательная железа) органов и систем (гиперэстрогения и др.). В целом, у мужчин чаще встречаются функционально-зависимые полинеоплазии, а у женщин — гормонально-зависимые.

Часто первично-множественные опухоли локализируются в органах и системах, не имеющих функциональных и гормональных связей, образуя группу несистемных опухолей. При этом, у женщин вторые злокачественные опухоли желудка, яичников, ободочной и прямой кишки в подавляющем большинстве возникают после рака молочной железы, что связано с возрастными особенностями заболеваемости.

1.3. Классификации первично-множественных опухолей

В зависимости от времени и последовательности обнаружения первично-множественных опухолей выделяют:

- метакронные (выявляемые последовательно, с интервалом более 6 мес.);
- синхронные (опухоли, выявляемые в срок до 6 мес.);
- метакронно-синхронные (вначале развивается одна опухоль, а через интервал более 6 мес. выявляются еще две или более опухоли);
- синхронно-метакронные опухоли (одновременно выявляются 2 или более злокачественные опухоли, а затем диагностируется еще одна злокачественная опухоль). Срок 6 мес. является условным, не отражает реальное время развития опухоли и используется лишь в качестве клинического критерия.

В зависимости от гистогенеза и локализации полинеоплазии могут быть:

- а) мультицентрические (мультифокальные) — в пределах одного органа;
- б) системные опухоли и опухоли парных органов;
- в) несистемные опухоли.

1.4. Клинические проявления и диагностика первично-множественных новообразований

Клинические проявления первично-множественных злокачественных опухолей мало отличаются от таковых при солитарных новообразованиях. Каждая из развившихся опухолей протекает так же, как солитарная соответствующей локализации и распространенности (особенно при метакронных новообразованиях). При значительной распространенности одной из синхронных опухолей, другая, малых размеров, нередко является находкой при обследовании больного.

Несмотря на наличие клинических и морфологических критериев, позволяющих дифференцировать первично-множественные опухоли от мета-

стазов (таблица 1), существует порочная тенденция к гипердиагностике метастазов, вследствие чего пациенты с излечимыми первично-множественными опухолями рассматриваются как инкурабельные. Диагностические ошибки связаны с недооценкой вероятности полинеоплазии, недостаточной осведомленностью о данной патологии, а в ряде случаев и с искусственным занижением показателей онкологической заболеваемости.

Для своевременного распознавания метакронных злокачественных новообразований необходимо правильно организованная диспансеризация больных, перенесших радикальное лечение. Пациенты должны наблюдаться на протяжении всей жизни. Наибольшее внимание следует уделять органам, в которых риск метакронного поражения наиболее высок (таблица 2). Необходимо учитывать, что вероятность появления второй опухоли увеличивается в возрасте старше 55 лет.

Таблица 2 — Характерная локализация метакронных опухолей

Локализация первой опухоли	Локализация второй опухоли
Молочная железа	Другая молочная железа, матка, желудок, кожа, яичники
Желудок	Молочные железы, матка, толстая кишка, кожа
Матка	Молочные железы, желудок, кожа, яичники
Яичники	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Кожа	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Толстая кишка	Желудок, матка, кожа, яичники

1.5. Лечение первично-множественных неоплазий

Определение стратегии лечения полинеоплазии требует индивидуального подхода, зависит от сроков и этапности выявления новообразований, их локализации, стадии распространенности и морфологической структуры каждой из них, прогноза клинического течения, наличия осложнений, оценки функциональных возможностей организма пациента, степени выраженности сопутствующей патологии. При этом возраст пациента не играет определяющей роли. При метакронно выявленных опухолях план лечения основывается на тех же принципах, что и при одиночном поражении. Исключение составляют опухоли некоторых парных органов (почки, легкие), требующие углубленной оценки функциональных резервов.

При синхронной полинеоплазии лечение начинают с прогностически неблагоприятной локализации или с опухоли, имеющей осложненное течение. При функциональной переносимости оправданы симультанные (однотактные) оперативные вмешательства, после которых непосредственные результаты удовлетворительны, а общие сроки лечения сокращаются.

2. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

2.1. Патогенетические механизмы развития паранеопластических синдромов

Существует несколько механизмов развития паранеоплазий:

- биохимический — опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и т. д.), истощает ресурсы здоровых тканей и снижает их функциональную активность;
- иммунный — сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает аутоиммунные реакции и поражения;
- гормональный — опухолевые клетки вырабатывают биологически активные (гормоноподобные) вещества и гормоны, что приводит к эндокринным нарушениям.

2.2. Классификация паранеопластических синдромов

Выделяют следующие паранеопластические синдромы:

- эндокринные;
- гематологические;
- желудочно-кишечные;
- почечные;
- кожные;
- неврологические;
- прочие.

Ниже приведены наиболее частые паранеопластические синдромы.

2.3. Гематологические паранеоплазии

Анемия

Анемия является самым частым паранеопластическим синдромом, что дает основание во всех случаях анемии неясной этиологии заподозрить наличие опухолевого процесса. Паранеопластическая анемия может быть обусловлена хронической кровопотерей, угнетением функции костного мозга под действием интерлейкинов (ИЛ-1), фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста- β , при метастатическом поражении костного мозга, гемолизом (аутоиммунная, микроангиопатическая). Анемии наиболее часто развиваются при раке желудка, правых отделов ободочной кишки, дистальных отделов поджелудочной железы, лимфопролиферативных заболеваниях.

Тромбоцитопения, нейтропения

Тромбоцитопения и нейтропения, как правило, обусловлены поражением костного мозга, наиболее часто наблюдаются при лимфопролиферативных заболеваниях.

Флеботромбозы

Рецидивирующие тромбозы глубоких вен, тромбозы необычных локализаций требуют исключения их паранеопластического характера. Наиболее часто тромбозы наблюдаются при раке тела и хвоста поджелудочной железы (при аутопсии — у трети больных), раке молочной железы, раке яичников и раке простаты. Паранеопластические флеботромбозы устойчивы к терапии антикоагулянтами, нередко сопровождаются развитием легочной эмболии, обусловлены продукцией опухолевыми клетками и активацией целого ряда факторов свертывания крови.

Эритроцитоз

Эритроцитоз чаще возникает при почечноклеточном раке, обусловлен продукцией эритропоэтина опухолевыми клетками или ишемизированной паренхимой почки. Встречается также при гепатоцеллюлярном раке печени, опухоли Вильмса, опухолях надпочечников.

2.4. Эндокринные паранеоплазии

Паранеопластическая гиперкальциемия

Различают две формы паранеопластической гиперкальциемии:

- остеолитическая — обусловлена деструкцией кости растущей опухолью (чаще всего выявляют при миеломной болезни, метастазах, лимфомах);
- гуморальная — результат секреции опухолью веществ, ускоряющих резорбцию костей.

Для выявления гиперкальциемии следует определять содержание свободного кальция в плазме крови, поскольку на уровень общего кальция сильно влияет уровень альбумина. Подтвердив наличие гиперкальциемии, необходимо в первую очередь провести дифференциальную диагностику между первичным гиперпаратиреозом и паранеопластической гиперкальциемией. Более чем в 90 % первичного гиперпаратиреоза отмечают повышение уровня паратиреоидного гормона, тогда как при паранеопластической гиперкальциемии его уровень всегда снижен.

Лечение острой гиперкальциемии направлено на ускорение выведения кальция — инфузионная терапия солевыми растворами, превышающая на 2 л объем диуреза, введение фуросемида для предупреждения перегрузки объемом, а также на замедление поступления кальция из кишечника и костной ткани при ее деструкции. С этой целью применяются бисфосфонаты и кальцитонин, подавляющие резорбцию костей. Глюкокортикоиды замедляют всасывание кальция в кишечнике и стимулируют его экскрецию с мочой. Лечение паранеопластической гиперкальциемии дает длительный эффект только при успешном лечении злокачественного новообразования.

Острая мочекислая нефропатия

Развивается при массивном распаде опухоли — быстрой гибели опухолевых клеток под влиянием химио- или лучевой терапии. Синдром встречается при любых чувствительных к лечению злокачественных новообразованиях, чаще всего гемобластозах (лимфомах высокой степени злокачественности и острых лейкозах, протекающих с большой опухолевой массой). Мочевая кислота из разрушенных клеток поступает в кровь, кристаллизация мочевой кислоты в почечных канальцах приводит к их обструкции и развитию острой почечной недостаточности. Чтобы уменьшить образование мочевой кислоты, перед индукционной химиотерапией назначают внутрь аллопуринол (начальная доза 600 мг/сут, поддерживающая — 300 мг/сут). Для уменьшения преципитации мочевой кислоты применяют форсированный щелочной диурез. Развитие острой мочекислотной нефропатии при синдроме лизиса опухоли требует проведения экстренного гемодиализа на фоне терапии аллопуринолом ввиду низкой эффективности консервативной инфузионной терапии.

Синдром Кушинга — синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ)

Синдром Кушинга наиболее часто развивается при опухолях легкого (особенно мелкоклеточном раке), поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, яичников и других злокачественных новообразований. Паранеопластический синдром Кушинга отличается от классического и характеризуется более острым развитием, более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью и менее частыми гипергликемией и остеопорозом. Наряду с повышенной продукцией АКТГ некоторые опухоли секретируют меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи.

Гинекомастия

Паранеопластическая гинекомастия, чаще двусторонняя, обусловлена избыточной эктопической секрецией опухолями гонадотропного гормона и наиболее часто встречается у мужчин с раком легкого, опухолями яичек, герминогенными опухолями экстрагонадных локализаций, опухолями надпочечников, печени, опухолями желудочно-кишечного тракта и почек. Паранеопластическую гинекомастию необходимо дифференцировать с гинекомастией, обусловленной ожирением (превращение андрогенов в эстрогены под действием ароматазы жировой клетчатки), рядом эндокринных синдромов (Клайнфелтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), приемом лекарственных препаратов.

Карциноидный синдром

Карциноидный синдром обусловлен продукцией опухолевой тканью серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных инте-

стинальных пептидов и других биологически активных веществ. Наиболее часто встречается при мелкоклеточном раке легкого, карциноидах кишечника, поджелудочной железы и других локализаций, медуллярном раке щитовидной железы. Клиническая картина включает тахикардию, гипотонию, тремор, диспепсические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги. Указанные проявления могут наблюдаться в различных сочетаниях, и, как правило, наблюдаются при распространенном опухолевом процессе. Лабораторная верификация карциноидного синдрома осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче (экскреция 5-гидроксииндолуксусной кислоты — более 50 мг в сутки). В симптоматическом лечении наиболее эффективны аналоги соматостатина (октреотид), применяются также фенотиазины, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды.

2.5. Кожные паранеоплазии

Эритемы

Кольцевидная эритема (центробежная кольцевидная эритема Дарье) характеризуется наличием на коже туловища и проксимальных отделов конечностей эритематозных кольцевидных высыпаний с частично отслаивающимися чешуйками, встречается при раке легкого, молочной железы, матки и желудочно-кишечного тракта.

Паранеопластическая некролитическая мигрирующая эритема (эритематозные макулы и папулы, прогрессирующие до образования везикул и некроза) наблюдается исключительно при глюкогономе.

Преходящая эритема чаще связана с карциноидным синдромом.

Пигментации и кератозы

Черный акантоз — проявляется в виде сероватых бархатистых бляшек и гиперпигментацией кожи шеи, подмышечных впадин, анальной области, паха, сгибательных поверхностей, могут быть сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Патогенез синдрома до настоящего времени точно не известен. Наблюдается преимущественно при раке желудка и кишечника, реже при раке легкого, молочной железы и яичников.

Меланоз — диффузная серо-коричневая пигментация кожи, возникает вследствие эктопической продукции опухолями меланоцитостимулирующего гормона гипофиза, часто сочетается с синдромом Кушинга.

Синдром Леше — Трелата — характеризуется появлением или прогрессированием уже существующего себорейного кератоза. Наблюдается при раке желудка, реже — раке молочной железы, ободочной кишки, лимфоме.

Синдром Базекса (паранеопластический акрокератоз) — проявляется эритематозными шелушащимися кожными высыпаниями, паронихиями и изменением ногтей. Встречается при плоскоклеточном раке пищевода, опухолях головы и шеи, раке легкого и молочной железы.

Нейтрофильный дерматоз

Синдром Свита — проявляется лихорадкой, нейтрофилией и эритематозными бляшками на лице, шее и верхних конечностях. Встречается при лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях.

Гангренозная пиодермия — фурункулоподобные инфильтраты кожи, некротизирующиеся с образованием язв с выраженным воспалительным валиком, гистологически выявляется инфильтрация кожи зрелыми нейтрофилами. Встречается при раке кожи, кожных Т-клеточных лимфомах.

Буллезные поражения кожи

Паранеопластическая пузырчатка — характеризуется появлением болезненных язв, утолщением кожи, стоматитом. Встречается при лимфомах и лейкозах.

Герпетиформный дерматит Дюринга — характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Наблюдается при злокачественных опухолях различной локализации.

Кожный зуд

Кожный зуд без специфических высыпаний как паранеопластический синдром, как правило, носит генерализованный характер, однако может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва). Наиболее характерен для лимфогранулематоза, кожной Т-клеточной лимфомы.

2.6. Нервно-мышечные паранеоплазии

Дерматомиозит

Чаще возникает при раке легкого, органов пищеварительной системы и гениталий, лимфомах. У больных развивается слабость мышц проксимальных отделов конечностей, зуд кожи головы, очаговые телеангиоэктазии и эритема. Патогенетически дерматомиозит связан с аутоиммунным поражением сосудов и формированием микроангиопатии.

Миастения

Характерными симптомами являются повышенная утомляемость, слабость, птоз, офтальмоплегия, двигательные нарушения в конечностях. Носит аутоиммунную природу (продукция опухолевыми клетками антител к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечных синапсов). Наиболее характерна для тимомы, встречается при мелкоклеточном раке легкого, редко — при лимфоме, раке молочной железы, желудка, ободочной кишки, простаты.

Энцефаломиелопатия, мозжечковая дегенерация, нейропатия

Характерны головные боли, головокружение, снижение памяти, двигательные нарушения, нарушения чувствительности. Наиболее часто возникают при раке легкого, яичников, молочной железы.

2.7. Прочие паранеоплазии

Лихорадка

Чаще всего лихорадка возникает при почечно-клеточном раке, лимфо-пролиферативных заболеваниях, остеосаркоме, гепатоцеллюлярном раке. Развивается вследствие продукции опухолью пирогенных субстанций — ИЛ-1, фактора некроза опухоли, интерферона, ИЛ-6. Кроме того, лихорадка может быть следствием инфекционных осложнений опухолевого процесса.

Гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари — Бамбергера)

Множественные периостозы, обычно симметричные, главным образом в костях голеней, предплечий, кистей и стоп. Сопровождаются утолщением концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» с изменением ногтей в виде «часовых стекол», рецидивирующими нетяжелыми артритами, вегетативными расстройствами. Рентгенологически выявляют периостальные наслоения, остеопороз. Синдром наиболее характерен для рака легкого, пищевода, тимомы.

Анорексия и кахексия

Кахексия — это крайнее истощение организма, которое характеризуется общей слабостью, резким снижением веса, активности физиологических процессов, обезвоживанием организма. Потеря в весе может достигать 50 % и более. Подкожная клетчатка резко уменьшается или исчезает, кожа становится дряблой, морщинистой, приобретает землисто-серый оттенок. Характерны изменения психического состояния больного, гипо- и диспротеинемия, анемия. Развитие кахексии обусловлено воздействием продуцируемых опухолью фактора некроза опухоли- α ; ИЛ-6; интерферона- γ ; фактора ингибирования лейкоза, трансформирующего фактора роста- β ; ИЛ-1, при их преобладании над противокахектическими факторами — ИЛ-4; ИЛ-10; ИЛ-13 и др. Усугубляет состояние пациентов присоединение анорексии вследствие опухолевой интоксикации, а также нарушение пассажа по пищеварительному тракту.

Данный синдром прогностически неблагоприятен, как правило, развивается при распространенном опухолевом процессе, резко затрудняет проведение специального лечения, и самостоятельно не купируется даже в случае радикального удаления опухоли, требует проведения интенсивной инфузионной, заместительной ферментной терапии и др.

3. ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

1. Частота первично-множественных опухолей среди всех пациентов со злокачественными новообразованиями составляет:

- а) 3–4 %;
- б) 8–10 %;
- в) 20–30 %;
- г) 40–50 %.

2. Рост количества выявляемых первично-множественных опухолей обусловлен:

- а) увеличением продолжительности жизни;
- б) воздействием канцерогенных факторов внешней среды;
- в) перенесенной химиотерапией и лучевой терапией новообразований;
- г) улучшением диагностики;
- д) улучшением результатов лечения злокачественных новообразований;
- е) агрессивным клиническим течением злокачественных новообразований.

3. Критерии первично-множественных злокачественных новообразований:

- а) разная гистологическая структура;
- б) наличие предопухолевого фона (дисплазия, рубец, неинвазивный рак);
- в) наличие регионарных метастазов каждой опухоли;
- г) поражение структур (протоков, бронхов);
- д) поражение паренхимы;
- е) быстрая генерализация после радикального лечения;
- ж) отсутствие связи по путям метастазирования;
- з) более низкая дифференцировка клеток второго очага.

4. Наиболее часто поражаются первично-множественными злокачественными новообразованиями:

- а) толстая кишка;
- б) кости;
- в) молочная железа;
- г) матка;
- д) желудок;
- е) кожа;
- ж) яичники;
- з) головной мозг.

5. Частота паранеопластических синдромов составляет:

- а) 1–3 %;
- б) 10–15 %;
- в) 30–40 %;
- г) 50–60 %.

6. Для паранеопластических синдромов характерны:

- а) резистентность к лечению (глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами и др.);
- б) хороший эффект от симптоматической терапии;
- в) исчезновение после излечения опухоли;
- г) уменьшение проявлений на фоне эффективной химиотерапии;
- д) рецидив при прогрессировании опухолевого процесса.

7. Паранеопластическая гиперкальциемия может быть обусловлена:

- а) деструкцией кости растущей опухолью;
- б) массивным распадом опухоли мягких тканей;
- в) секрецией опухолью веществ, ускоряющих резорбцию костей;
- г) острой кишечной непроходимостью;
- д) стенозирующей опухолью желудка.

8. Для паранеопластической гиперкальциемии характерны:

- а) повышение свободного кальция в плазме крови;
- б) повышение уровня паратиреоидного гормона;
- в) снижение уровня паратиреоидного гормона;
- г) повышение уровня эритропоэтина;
- д) повышение уровня общего кальция.

9. Острая мочекишечная нефропатия развивается:

- а) при массивном распаде опухоли;
- б) при прогрессировании опухолевого процесса;
- в) при чувствительных к химиотерапии и лучевой терапии опухолях;
- г) при химио- и радиорезистентных опухолях.

10. Для острой мочекишечной нефропатии характерны:

- а) кристаллизация мочевой кислоты в почечных канальцах;
- б) развитие острой почечной недостаточности;
- в) образование кальцинатов в мягких тканях;
- г) низкая эффективность консервативной инфузионной терапии;
- д) высокая эффективность консервативной инфузионной терапии;
- е) протективный эффект аллопуринола.

11. Наиболее эффективен при лечении острой мочекишечной нефропатии:

- а) аллопуринол;
- б) форсированный щелочной диурез;
- в) экстренный гемодиализ на фоне терапии аллопуринолом;
- г) гемодиализ.

12. Для паранеопластического синдрома Кушинга характерно:

- а) развитие при мелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, раке яичников;
- б) развитие при герминогенных опухолях яичка, раке толстой кишки, желудка, тела и шейки матки;

- в) частым развитием гипокалиемии и мышечной слабости;
- г) сочетание с гиперпигментацией кожи.

13. Для паранеопластической гинекомастии характерны:

- а) превращение андрогенов в эстрогены под действием ароматазы жировой клетчатки;
- б) двустороннее поражение;
- в) избыточная эктопическая секреция опухолью гонадотропного гормона;
- г) развитие вследствие приема лекарственных препаратов;
- д) развитие при раке легкого, опухольях яичек, герминогенных опухольях экстрагонадных локализаций, опухольях надпочечников;
- е) развитие при опухольях костей и мягких тканей, раке желудка, раке толстой кишки.

14. Для карциноидного синдрома характерны:

- а) продукция опухолью тканью серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных интестинальных пептидов;
- б) продукция опухолью адренкортикотропного гормона, меланоцитостимулирующего гормона гипофиза;
- в) тахикардия, гипотония, тремор, диарея, приливы с гиперемией лица и шеи;
- г) кожный зуд;
- д) развитие при распространенном опухолевом процессе;
- е) лечебный эффект аналогов соматостатина.

15. Кожный зуд характерен для:

- а) лимфомы Ходжкина;
- б) рака легкого;
- в) кожной Т-клеточной лимфомы;
- г) рака желудка;
- д) рака предстательной железы.

Правильные ответы:

№ вопроса	Правильный ответ	№ вопроса	Правильный ответ	№ вопроса	Правильный ответ
1	а	6	в, г, д	11	в
2	а, б, в, г, д	7	а, в	12	а, в, г
3	а, б, в, г, ж	8	а, в, д	13	б, д
4	а, в, г, е, ж	9	а, в	14	а, в, д, е
5	б	10	а, б, г, е	15	а, в

ЛИТЕРАТУРА

1. Онкология: национальное руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
2. Онкология: учебник с компакт-диском / под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 560 с.
3. Онкология: учеб. пособие / Н. Н. Антоненкова [и др.]; под общ. ред. И. В. Залуцкого. — Минск: Выш. шк., 2007. — 703 с.
4. Cancer: Principles & Practice Of Oncology — 7th Edition. — CD. — Lippincott Williams & Wilkins // 7th Edition (December 1, 2004). — 3120 p.

Учебное издание

Михайлов Игорь Викторович
Нестерович Татьяна Николаевна

**ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ.
ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 6 курса лечебного факультета, факультета
по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов,
врачей-интернов и клинических ординаторов**

Редактор **Т. М. Кожмякина**
Компьютерная верстка **А. М. Терехова**

Подписано в печать 26.11.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,27 Тираж 55 экз. Заказ № 422.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.