

## **Глава 2**

# **ОБЩИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

**2.1 Патогенез онкологической патологии**

**2.2 Закономерности опухолевого роста**

**2.3 Периоды развития опухоли**

**2.4 Патогенез опорных клинических симптомов  
злокачественных опухолей**

**2.5 Оценка распространенности опухолевого процесса  
по стадиям и международной системе TNM**

**2.6 Использованная литература – 11 источников**

## 2.1 Патогенез онкологической патологии

Злокачественные опухоли почти никогда не развиваются в здоровом органе, они возникают в результате воздействия эндогенных и экзогенных канцерогенных агентов. Это воздействие вначале приводит к диффузному изменению тканей, характеризующемуся ускоренной пролиферацией клеточных элементов. В очагах повышенной пролиферации у людей, ослабленных иммунологической защитой могут появляться гиперпластические и метапластические изменения, разрастания клеток незрелой эпителиальной или другой ткани с последующим структурным атипизмом, которых называют дисплазией.

Дисплазию эксперты ВОЗ (1972) определили следующей триадой:

1. клеточная атипия;
2. нарушение дифференцировки клеток;
3. нарушение архитектоники ткани.

В большинстве органов диспластический процесс развивается на фоне предшествующей гиперплазии (увеличения количества клеток), связанный с хроническим воспалением и дисрегенерацией.

Различают три степени выраженности дисплазии: слабо выраженная (Д I), умеренно выраженная (Д II) и выраженная (Д III). При этом определяющим критерием степени дисплазии служит выраженность клеточной атипии. По мере нарастания степени дисплазии отмечается увеличение размеров ядер, их полиморфизм, гиперхромность, огрубение и комковатость хроматина, усиление митотической активности клеток. С течением времени дисплазия может носить стабильный характер или прогрессировать в зависимости от применения или отсутствия активных лечебных мероприятий. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку и обратное развитие слабой и умеренной дисплазии наблюдается при проведении адекватного лечения. Чем выраженнее дисплазия, тем меньше вероятность обратного её развития. Возможность перехода дисплазии в рак типа “in situ” возрастает по мере усиления ее выраженности. Поэтому дисплазия, или интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени расценивается как *облигатный (угрожающий) предрак*, который является стадией ранней онкологической патологией, которая рано или поздно трансформируется в рак. В связи с этим больные с дисплазией требуют проведения комплекса профилактических мероприятий: больные со слабой и умеренной степенью выраженности дисплазии лечатся в общей лечебной сети терапевтами, гинекологами и другими специалистами, а с тяжелой степенью должны состоять на учете у онколога, по показаниям им проводится даже радикальное хирургическое лечение.

При ранней онкологической патологии выделяют 4 последовательные фазы морфогенеза рака:

**I фаза – предраковые состояния или факультативный предрак** (заболевания, при которых рак развивается относительно редко, но безусловно чаще, чем у здоровых людей), к которому относятся люди с хроническими заболеваниями, сопровождающиеся дистрофическими и атрофическими изменениями тканей с включением, дисрегенераторные процессы и метаплазию, приводящих к возникновению очагов пролиферации клеток, среди которых может возникнуть очаг опухолевого роста.

**II фаза – предраковые условия, или облигатный предрак.** К ней относят дисплазию (особенно выраженной степени), которая всегда возникает в недрах деге-

неративного процесса и сопровождается недостаточной и неполной дифференцировкой стволовых элементов ткани, нарушениями координации между процессами пролиферации и созревания клеток.

**III фаза – прединвазивный рак (carcinoma in situ).** При этом клетки злокачественной опухоли или их скопления ограничены лишь эпителиальным пластом при сохраненной целостности базальной мембраны. Измененные клетки имеют все признаки катаплазии, свойственные раку, а опухоль распространяется лишь поверхностно вдоль эпителиального покрова. Такие изменения называют интраэпителиальным раком или “carcinoma in situ”, который представляет собой бессосудистую фазу развития злокачественной опухоли. Обмен веществ в агрегатах таких клеток осуществляется 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, иногда достигая 10 лет. Критическим моментом при формировании злокачественной опухоли и перехода из “carcinoma in situ” является начало инвазивного роста.

Следует отметить, что термин “carcinoma in situ” применим лишь для ограниченного количества эпителиальных опухолей, в основном для многослойного плоского эпителия губы, полости рта, пищевода, легких, переходного эпителия уретерия, эпителия долек молочной железы. Этот термин совершенно не применим для рака слизистой оболочки желудка, кишечника, эндометрия. Для слизистой оболочки эндометрия адекватным термином является “атипическая гиперплазия эндометрия”, или аденоматоз, желудка и кишечника – неинвазивный рак, когда опухолевые клетки расположены в пределах стромы слизистой оболочки.

**IV фаза – ранний инвазивный рак** (Б.Е.Петерсон, В.И.Чиссов, 1985) или микрокарцинома, при которой опухоль локализована, метастазов нет. Микрокарцинома – это понятие клинико-морфологическое, основанное на тщательном изучении удаленного во время операции или эндоскопического исследования препарата. Микроскопически она является злокачественной эпителиальной опухолью, проросшей за пределы базальной мембраны на глубину до 0,3 см, что в среднем составляет одно поле зрения малого увеличения микроскопа. Это по существу бессосудистая опухоль. Уже с началом ангиогенеза в результате увеличения размера, появляется возможность метастазирования, что в принципе возможно после того, как количество клеток достигнет  $10^6$  после 20-кратного удвоения, а размеры опухоли превысят 2 мм, вес 1 мг. Дальнейший рост опухоли зависит от новообразования сосудов, через которые клетки могли бы получить кислород и питательные вещества. Сразу после васкуляризации опухоли начинается быстрое, экспоненциальное (по геометрической прогрессии) размножение клеток. Питание васкуляризированной опухоли, осуществляется за счет механизма перфузии, что способствует ее росту, и повышает возможность инвазии и метастазирования. Считается, что метастазирование происходит только начиная с этой фазы развития опухоли, и уже с момента сосудообразования опухолевые клетки могут попадать в кровеносное русло. Прекращение по тем или иным причинам образования сосудов в опухоли может на время остановить рост и привести в “дремлющее” состояние, что может быть использовано для лечения опухолей.

Опухолевый рост и на сегодняшний день остается одним из самых загадочных явлений природы. Несмотря на множество предложенных определений, ни одно из

них не может дать исчерпывающего представления об опухоли. По мнению Ш.Х.Ганцева (2004) можно выделить лишь 3 основные группы признаков, свойственных злокачественным новообразованиям:

- 1) приобретение клетками свойства “бессмертия”, способности делиться в бесконечном количестве генераций;
- 2) автономность роста опухоли;
- 3) атипия – своеобразии морфологических и функциональных свойств, т.е. характерная функциональная, структурная, тканевая и клеточная атипии.

Не вдаваясь в подробности, следует отметить, что:

*Функциональная атипия* опухолевых клеток выражается в усилении анаэробного гликолиза – расщеплении глюкозы до лактата как в присутствии кислорода, так и при его отсутствии, что создает известную устойчивость опухолевых клеток к гипоксии.

*Структурная или морфологическая атипия* опухоли выражается в нарушении гистотипической, цитотипической, ультраструктурной дифференцировок.

*Тканевая атипия* характеризуется нарушением порядка расположения клеток, свойственного для данной ткани и органа. Опухолевые клетки и их комплексы располагаются в виде беспорядочных, хаотично ориентированных комплексов и скоплений. Бесспорным признаком злокачественной опухоли является инвазия опухолевых клеток за пределы органа, проникая в лимфатические, кровеносные сосуды и по периневральным щелям.

*Клеточный атипизм* – это морфологическое проявление опухолевого роста на уровне клеток. Он выражается в полиморфизме – изменении размеров и формы клетки, увеличении относительных размеров ядер, нарушением ядерно-протоплазматического соотношения, наличием патологических митозов.

**Метастазирование** – это многоступенчатый процесс, который требует массового отделения клеток от материнского ложа опухоли, приобретение ими способности вне поддержки первичного очага, уклоняться от “надзора” иммунной системы, проникать и закрепляться в новом месте, индуцируя опухолевый ангиогенез.

Первым этапом метастазирования является отделение клеток опухоли от первичной опухоли и проникновение в лимфатические и кровеносные сосуды. Второй этап – это передвижение этих клеток и их эмболов по этим сосудам. Третий этап – задержка и рост опухолевых клеток в лимфатических узлах и отдалённых органах. Различают лимфогенный, гематогенный и имплационный типы распространения опухолей. Важным фактором, определяющим рост и размножение злокачественных опухолей и их потенциал к метастазированию, является состояние клеточного и гуморального иммунитета. Противоопухолевая и противометастатическая сопротивляемость организма обеспечивается взаимодействием двух систем: естественной резистентностью и Т-лимфоидной системы, ответственной за специфический противоопухолевый иммунитет.

Основная схема взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета сводится к следующему. Сенсибилизированные к опухоли Т-лимфоциты (клетки-киллеры) соединяются с опухолевыми клетками и способствуют их отторжению. Другая субпопуляция Т-лимфоцитов (клетки супрессоры) стимулируют размножение В-лимфоцитов и продукцию ими противоопухолевых антител.

В пожилом возрасте, а также под влиянием различных неблагоприятных факторов (активация гипоталамо-гипофизарной системы от длительного воздействия раз-

личных канцерогенных веществ и предраковых заболеваний) происходит перераспределение субпопуляции Т-лимфоцитов с уменьшением клеток-киллеров и преобладанием клеток супрессоров. Развивающаяся при этом иммунологическая супрессия создает предпосылки для инфекции, аутоиммунных заболеваний и метастазирования злокачественных опухолей.

По мере прогрессии опухоли реакция клеточного иммунитета снижается. Развитие регионарных и отдаленных метастазов происходит в условиях выраженной депрессии киллерной функции лимфоцитов.

Циркулирующие в крови и лимфе Т- и В-лимфоциты “распознают” появившиеся в организме опухолевые клетки. Если состояние клеточного иммунитета удовлетворительное, а опухолевых клеток мало в первичном очаге и в крови, лимфе, то в течение длительного времени рост и развитие опухоли может не наступить. Доказано, что выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли препятствует или отдаляет сроки возникновения регионарных и отдаленных метастазов, чем и объясняется благоприятное прогностическое значение этого феномена.

В заключение следует подчеркнуть, что закономерность развития онкологической патологии – это достаточно длительный процесс, который протекает с различными морфологическими изменениями. Поэтому точно предсказать переход предракового состояния в рак у конкретного больного при использовании обычных методов исследований невозможно, так что дальнейший прогноз носит вероятностный характер. Ответ на вопрос о том, разовьется ли опухоль у данного пациента, напрямую связан с особенностями генетических перестроек в клетках. Прогноз возникновения новообразования у конкретного индивида определяется не столько выраженностью структурных предопухолевых изменений, сколько наличием генетических изменений в клетках – определенных комбинаций экспрессированных онкогенов, генов-модификаторов и инактивированных генов-супрессоров, которые рассматриваются как ранний маркер злокачественной опухоли – “молекулярный предрак”.

## 2.2 Закономерности (кинетика) опухолевого роста

Рост злокачественных опухолей во многих случаях является длительным процессом (в среднем 3-5 лет), особенно на первых этапах, что принципиально важно для организации ранней их диагностики.

Первичный опухолевый очаг возникает обычно при трансформации какой-либо одной или группы стволовых клеток, каждая из них делится на две “дочерние” (из одной клетки образуются 2, из двух – 4, из четырех – 8 и т.д.). Установлено, что первичная опухолевая клетка диаметром в среднем 10 мкм за время 30 удвоений достигает условно диагностируемого объема, равного 1 см<sup>3</sup>, вес 1 гр. Принято считать, что опухоль объемом 1 см<sup>3</sup>, хотя и не является ранней, находится на границе доклинической и клинической фазы. После 40 удвоений вес опухоли достигает 1-1,5 кг, что является максимальным временем существования опухоли, т.к. к этому времени наступает гибель больного из-за обширного метастазирования или различных осложнений.

Темпы удвоения различных видов опухоли различны и зависят от индивидуальных особенностей опухоли и организма, в том числе от локализации, кровоснабжения, возраста, степени морфологической дифференцировки опухолевых клеток и др. Ско-

рость роста каждой конкретной опухоли определяется тремя параметрами: *продолжительностью клеточного цикла, величиной пролиферативного пула и количеством утраченных клеток*. Причем решающую роль играют два последних фактора. Среднее время удвоения размеров солидных злокачественных новообразований широко варьирует от 30 до 45 дней, но обычно составляет около 90 дней. При лейкозах этот показатель может достигать 4 дня.

Длительность биологического развития большинства злокачественных новообразований максимальна в первых двух стадиях рака. Однако по мере увеличения размеров инвазивного роста скорость его роста замедляется, но усиливается процесс метастазирования.

### 2.3 Периоды развития опухоли

Злокачественная опухоль в своем развитии проходит три последовательных периода: предбластоматозный, доклинический и клинический.

Диагностика в клинической онкологии должна начинаться с попытки выявления **предопухолевых заболеваний** в первой и второй фазах морфогенеза (факультативного и облигатного предрака). Активное выявление и адекватное лечение факультативного предрака, как было указано выше, предотвращает возможность развития злокачественной опухоли. Динамическое диспансерное наблюдение за этими больными позволяет своевременно диагностировать возникновение злокачественной опухоли.

**Доклинический период** развития злокачественной опухоли охватывает промежуток от момента возникновения первых клеток злокачественной опухоли (сарцинома *in situ*, ранний инвазивный рак, т.е. III и IV фазы морфогенеза) до появления первых клинических признаков заболевания. Продолжительность этого периода переменна, зависит от биологических свойств опухоли, состояния организма заболевшего, иногда длительность его измеряется годами. Только опухоли, достигшие размеров 0,5-1,0 см распознаются клинически во время оперативного вмешательства, эндоскопического, рентгенологического исследования. Сольдные опухоли существуют в течение 2-3 лет, прежде чем могут быть выявлены клиническими методами. В диагностике доклинического рака особое значение приобретают профилактические осмотры, с целью повышения их эффективности, необходимо формирование групп повышенного онкологического риска, подлежащих углубленному обследованию. Наиболее эффективны скрининговые программы для выявления рака кожи, слизистой полости рта (осмотр, цитологическая диагностика), рака шейки матки (цитологическая диагностика), молочной железы (маммография, УЗИ), щитовидной железы (осмотр, УЗИ), прямой и ободочной кишки (анализ кала на скрытую кровь), рака легкого (флюорография грудной клетки, цитологическое исследование мокроты).

У большинства больных диагноз устанавливается в **клиническом периоде** злокачественных опухолей, когда проявляются многочисленные и разнообразные симптомы. При клинической манифестации почти у 2/3 онкологических больных опухоль бывает в III-IV стадии, у которых могут встречаться любые симптомы, характеризующие соматическое и неопухолевое заболевание того или иного органа. Это весьма затрудняет своевременное распознавание злокачественных опухолей. В связи с этим излагаем патогенетические основы наиболее информативных синдромов и симптомов злокачественных опухолей различных органов.

## 2.4 Патогенез опорных клинических симптомов злокачественных опухолей

Клиническая симптоматика злокачественных опухолей многообразна, она зависит от многих факторов: анатомической локализации, типа роста, распространенности процесса, наличия сопутствующих заболеваний и т.д.

В имеющихся руководствах и монографиях семиотика злокачественных опухолей отдельных локализаций обычно описывается без определенной системы, что не только не нацеливает на диагностику “малых форм” опухоли, но и представляет сложность для запоминания.

Ряд опытных педагогов – профессора А.А.Шайн (2002), В.Г.Черенков (2005) путем анализа и обобщения прямых и косвенных проявлений новообразовательного процесса, его физических и биологических особенностей выделили шесть клинических феноменов или “опорных” симптомов, которые являются патогенетической основой наиболее информативных симптомов злокачественных опухолей различных органов и по сути дела служат “ключами” для распознавания опухолей. При этом для каждого феномена дано оригинальное обозначение, что позволяет получить обобщенный “клинический портрет” развивающейся опухоли. Следует отметить, что в каждом конкретном пациенте эти феномены проявляются не сразу и не все. В зависимости от локализации и формы роста, индивидуальных особенностей опухоли и организма на первый план в одних случаях будут выступать два, в других три, даже все шесть. Несомненно одно: ни один из них нельзя оставлять без внимания.

Ниже рассмотрим каждый феномен или опорный симптом в отдельности. В дальнейшем при изложении вопросов частной онкологии будут описаны их клинические проявления.

### 1. Феномен наличия опухолевидного образования.

Наличие видимого или прощупываемого опухолевидного образования является наиболее достоверным признаком злокачественного новообразования. К признакам, вызывающим подозрение на малигнизацию относят: появление “зернистых” участков типа очаговых возвышений, эрозии на фоне дисплазии (лейкоплакии, эритроплакии), полиповидных разрастаний, атрофически-гипертрофических и воспалительных состояний слизистой, легкую кровоточивость при контакте, отсутствие тенденции к заживлению. При таких случаях решающим критерием установления ранних форм рака являются результаты прицельной биопсии.

Малые формы рака на поверхности слизистых оболочек и кожных покровов характеризуются в основном двумя типами роста.

*I тип – бляшковидный рак*, при котором опухоль слегка выбухает, она сферической формы или неровной поверхности, в виде площадки или углублением в центре с появлением дополнительных разрастаний, розовато-серого цвета, а на коже с перламутровым отблеском по краям и более плотной консистенцией, чем окружающие ткани. В полном органе очаг опухолевого роста располагается в слизистой и в подслизистом слое и характеризуется возвышением, утолщением стенок, сглаженностью складок и плотностью.

*II – язвенный, с подрытыми углублениями и неровными краями.* Напоминает трещину или пептическую язву; форма в чистом виде встречается только

на первых этапах клинического проявления. Характеризуется неоднородной консистенцией, хрупкостью и кровоточивостью. В паренхиматозных и неполых органах факт наличия малых форм (до 2 см) в зависимости от локализации может быть установлен с помощью рентгено-радиологической, ультразвуковой аппаратуры и даже пальпаторно (молочная железа). На рентгенограммах определяются характерные лучистые контуры, называемые “*corona maligna*”. Выраженные клинические формы рака полых органов разделяют на четыре типа: экзофитная (в просвет полого органа), эндофитная (язвенная), инфильтративная, смешанная (блюдцеобразная). Такое деление в наибольшей степени соответствует новообразованиям желудочно-кишечного тракта, среди которых удается достаточно четко разграничить все четыре разновидности опухолей. Иная картина наблюдается в паренхиматозных органах, таких как молочная железа, легкое, печень, поджелудочная железа. Экзофитные опухоли представляют собой округлые узлы, четко отграниченные от окружающих тканей. Прощупать можно их в молочной железе и на передней поверхности печени, в единичных случаях – в почках и поджелудочной железе.

Другие три разновидности рака являются наиболее сложными для диагностики. Они характеризуются преимущественным ростом в подслизистом слое с охватом слизистой оболочки. При эндоскопии и рентгенологических исследованиях выявляются: сглаженные или “застывшие”, регидные складки, отсутствие перистальтики, сужение просвета полого органа, утолщение стенок, потеря подвижности, выраженная плотность. Например: в легких – перибронхиальная форма, в молочной железе – отечно-инфильтративная и панцирная, в печени – диффузная или цирроз-рак; при присоединении инфекции – пневмониеподобный рак легкого, маститоподобный или кистоподобный рак молочной железы со всеми признаками воспалительного процесса.

Таким образом, феномен наличия опухолевидного образования и его признаки на разных этапах развития опухоли могут быть явными или скрытыми, проявляться под “маской” других заболеваний, устанавливаться прямо или косвенно, визуально и пальпаторно, с помощью инструментально-эндоскопических, рентгено-радиологических и других современных методов исследования.

**2. Симптом нарушения функции, обусловленный феноменом обтурации,** который наблюдается при раке большинства полых и некоторых паренхиматозных органов. Он обусловлен постепенным сужением или сдавлением просвета трубчатого органа растущей опухолью. Симптомы, обусловленные феноменом обтурации, нередко являются ведущими в клинической картине заболевания. В различных органах он проявляется неодинаково. Например, сужение с последующей обтурацией растущей опухолью просвета пищевода приводит к дисфагии (вначале кратковременной, функциональной, затем – постоянной, органической). Нарушение проходимости бронха при центральном раке легкого постепенно ведет к гиповентиляции, затем к ателектазу и одышке. Сдавление общего желчного протока опухолью головки поджелудочной железы или мочеиспускательного канала вызывает соответствующие симптомы нарушения проходимости путей (механическую желтуху, острую задержку мочи). Сужение просвета левой половины толстого кишечника – к обтурационной кишечной непроходимости, выходного отдела желудка – к стенозу привратника и затруднению пассажа пищи к 12-перстной кишке.

Типичным для рака является постепенное нарастание симптомов нарушения функции органов, обусловленных феноменом обтурации. Однако из этого правила



бывают исключения. Иногда непроходимость наступает внезапно, затем она может временно восстанавливаться. Внезапность появления непроходимости часто обусловлена спазмом стенки органа на фоне имеющейся опухоли, а временное частичное или полное восстановление бывает при распаде опухоли, ликвидации сопутствующего спазма или воспалительного отека слизистой.

Степень выраженности симптомов зависит от формы роста опухоли. Существует закономерность: в трубчатых органах большого диаметра нарушение проходимости долго не наступает, а при узком диаметре органа (в бронхах, желчных путях) к обтурации чаще приводят экзофитные опухоли. Учитывая изложенное, нужно придерживаться правила: при наличии даже временного нарушения функции органа – думать о раке.

**3. Симптом нарушения функции органа, обусловленный феноменом компрессии**, который обусловлен сдавлением опухолью нервных стволов, окружающих органы и ткани. Он проявляется двояко: болевыми ощущениями и нарушением функции органа. Наиболее характерны болевые ощущения. Боль возникает не сразу. Опухоли небольших размеров не вызывают компрессии и боли. Боль появляется при увеличении размеров и прорастании или сдавлении нервных окончаний. Он развивается постепенно. Вначале это мало ощутимое чувство дискомфорта, с течением времени боль усиливается, больной ощущает её постоянно, в далеко зашедших случаях – нестерпимой.

Частота болевых ощущений при разных злокачественных опухолях неодинакова. При раке поджелудочной железы, аноректального отдела прямой кишки, костных саркомах – симптом болевых ощущений является ведущим. Реже болевые ощущения возникают при центральном эндобронхиальном раке легкого, пищевода и наружных органов. При раке правой половины ободочной кишки боль, обусловленная компрессией, встречается относительно часто. Она связана с прорастанием опухоли в нервные стволы забрюшинного пространства. В то время острая боль левой половины ободочной кишки обусловлена частичной или острой кишечной непроходимостью, являющейся выражением феномена обтурации.

**4. Синдром патологических выделений, обусловленный феноменом деструкции**, который проявляется кровянистыми, гнойными и слизистыми выделениями, включая профузное кровотечение. Он наблюдается при всех формах рака, однако наиболее характерно для экзофитных опухолей. Быстрый рост опухоли и несовершенство сосудистой архитектоники, не успевающей за ее ростом, приводит к нарушению питания, недостаток питания ведет к некрозу, некроз – к изъязвлению, изъязвление – к кровоточивости и присоединению инфекции. Последняя способствует выделению слизи и гноя.

Патологические выделения наблюдаются и при эндофитных и инфильтративных формах рака, но в более поздних стадиях. В таких опухолях преобладает строма над паренхимой. Они со всех сторон окружены нормальной тканью и от неё забирают питательные вещества. В результате при этих формах рака, в первую очередь, удается констатировать атрофию стенок органа, приводящую к сужению, стенозу, втяжению, умбликации, а в дальнейшем и к уменьшению всего органа в размерах, что, в частности наблюдается при панцирной форме рака молочной железы и скirrosной форме рака желудка.

Кровотечение, как правило, бывает небольшим, периодическим. Клинически такая потеря крови может проявляться бледностью кожных покровов, головокружением. Нередко кровь бывает скрытой, что требует лабораторного её выявления. Кровь в

кале может быть при раке пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, прожилки крови и кровохарканье – при раке легких, явная или скрытая гематурия – при раке почек и мочевого пузыря. Кровянистые выделения (цвета мясных помоев) из половых путей – типичный симптом рака шейки и тела матки. Слизистые, гнойные и гнойно-кровянистые выделения обычно появляются при распаде опухоли и характеризуют выраженные формы рака.

Учитывая изложенное, следует придерживаться правила: при наличии даже однократных кровянистых выделений необходимо заподозрить наличие злокачественного новообразования и тщательно исследовать соответствующие органы.

**5. Синдром или феномен общей интоксикации**, который обусловлен биохимическими сдвигами, проявляется разнообразными клиническими симптомами. Установлено, что злокачественная опухоль ведет к нарушению обмена веществ. Страдает белковый и углеводный обмен, происходят значительные нарушения ферментативного процесса и гормонального баланса, если присоединяется инфекция, возникает быстро проходящая или длительная лихорадка. Интоксикация, вызванная нарушением обмена, присоединением распада и инфекции, проявляется разнообразными клиническими симптомами, из которых наиболее типичные – общая слабость, потеря аппетита, похудание, длительная субфебрильная температура, что является основанием для обращения больного за лечебной помощью. Выраженность этих симптомов возрастает с увеличением массы опухоли, поэтому они более характерны для далеко зашедших форм рака. Развитие этого феномена происходит постепенно: от едва заметной утомляемости, потери аппетита до выраженной слабости и потери веса, интоксикации. Появление потери веса и кахексии у больных со злокачественными новообразованиями объясняется метаболическими особенностями роста. В растущей опухоли обмен веществ всегда усилен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, необходимым условием, для которой является усиленное потребление глюкозы – для энергообразования, аминокислот – для построения компонентов белка, липидов и холестерина – для синтеза клеточных мембран. Кроме того, при больших новообразованиях наступает распад, проявляющийся синдромом неспецифической эндогенной интоксикации, вызванной наличием большой массы некротического субстрата опухоли, которая всасывается в кровяносное русло. Вышеизложенное вызывает общую интоксикацию организма онкологического больного.

Наиболее полно данный феномен описан А.И.Савицким в 1947 году, объединив все симптомы общей интоксикации в синдром “малых признаков”. Конечно, выявление этого синдрома не решает проблемы ранней диагностики, но наличие его позволяет врачу выработать принципиальную тактику: не искать клиники “больших симптомов”, а при малейших сомнениях в диагнозе провести углубленное обследование пациента.

Синдром общей интоксикации характерен для опухолей внутренних органов. Он наиболее выражен при раке желудка, поджелудочной железы и печени, так как он связан с нарушением желудочного и кишечного пищеварения. Он наблюдается при раке пищевода, легкого, но большей частью отсутствуют при раке матки, молочной железы и кожи.

**6. Паранеопластические симптомы**, под которыми понимают клинические проявления со стороны органов и тканей, возникающие в результате опосредованного

(биохимического, гормонального, иммунологического и наследственного нарушений по доминантному типу) влияние злокачественного процесса на органы и ткани (В.Г. Черенков, 2005). Поскольку паранеопластические симптомы возникают вследствие проявлений опухолевой болезни, то знание их может дать в клиническом отношении очень важную информацию. В ряде случаев они могут проявляться задолго до клинической фазы развития опухоли.

Наиболее приемлема следующая классификация паранеоплазий по типическим признакам: кожные, эндокринные, гематологические, костные, нейромышечные, иммунологические и др. Различают облигатные, факультативные и неспецифические виды паранеоплазии. Так, при опухолях внутренних органов нередко наблюдаются анемии, не связанные с кровотечением, а недостаточностью фактора Кастла (при раке желудка), коагулопатии, геморрагический диатез, тромбоз флебит (при раке поджелудочной железы).

Примером классического паранеопластического дерматоза являются сосочково-пигментная дистрофия кожи (синдром Пейтц-Эйгера), которое в 60-100% случаев указывает на рак желудочно-кишечного тракта. Акрокератоз Базекса наблюдается при раке гортани, легких, пищевода, клиническая картина которого характеризуется появлением на пальцах или подошве, кончике носа или по краю ушных раковин пятнисто-чешуйчатых зудящих очагов.

К специфическим проявлениям паранеоплазии относят эндокринные нарушения, вызванные действием продуктов метаболизма опухоли, секрецией гормонов и медиаторов. Так, усиленное выделение АКТГ наблюдается при опухолях легких и средостения с развитием синдрома Кушинга, гастриномы – при опухолях поджелудочной железы. Основные нейро-эндокринные синдромы связаны с секрецией серотонина, гастрина, АКТГ. Карциноидный синдром развивается при карциноидах, секретирующих серотонин. Этот синдром характеризуется сосудистыми расстройствами, бронхоспазмом, диареей, бактериальным эндокардитом, сопровождающим лихорадкой. Многие опухоли приводят к нарушению специфических функций организма. Наиболее это ярко проявляется при опухолях желез внутренней секреции и органов кроветворения. Так, опухоли гипофиза характеризуются признаками общего ожирения, угасанием половых функций, инволюцией половых органов и молочных желез.

Гематологический паранеопластический синдром у больных со злокачественными опухолями проявляется тромбозами, мигрирующим тромбозом, тромботической микроангиопатией, в развитии которых определенное значение имеет нарушение факторов свертывания крови в сторону гиперкоагуляции, что нередко приводит к отложению фибрина в стенке сосудов, тромбообразованию, эмболизации сосудов опухолевыми клетками. К факторам риска тромбообразования у онкологических больных можно отнести и диспротеинемию, проявляющуюся снижением содержания альбуминов и увеличением альфа- и гамма-глобулиновых фракций.

Следует отметить, что некоторые симптомы паранеоплазий могут сопутствовать неонкологическим заболеваниям. Например, симптом “барабанных палочек”, чаще развивающийся при нагноительных заболеваниях легких, у 20-30% больных наблюдается и при раке легких.

## 2.5 Оценка распространенности опухолевого процесса по стадиям и международной системе TNM

Выбор того или иного метода лечения или их комбинации, комплексов и сочетаний, определение последовательности этапов проведения лечебных воздействий в каждом отдельном случае определяется сугубо индивидуально, после тщательного обследования больного с применением современных клинических, рентгенологических, эндоскопических, цитологических, гистологических и других методов с установлением стадии распространенности опухолевого процесса, которая является фактором, определяющим прогноз заболевания.

По мере увеличения размеров злокачественной опухоли повышается вероятность метастазирования, поэтому стадию распространения опухоли устанавливают до начала лечения. У больных, подвергающихся хирургическому лечению стадию определяют после оперативного вмешательства и морфологического исследования удаленной опухоли и регионарных лимфатических узлов.

В зависимости от размеров первичной опухоли, степени распространения в глубину органа и прорастание ее в пределах органа или в окружающие органы и ткани, метастазирование в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы в развитии злокачественных опухолей выделяют четыре стадии и обозначают их римскими цифрами (I, II, III, IV), при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов рядом с римскими цифрами ставится буква русского алфавита “а”, а при наличии – буква “б”.

Эта классификация стадии применяется с 1956 года и до сих пор не потеряла свое значение. Общие принципы её составления:

**I стадия** – опухоль небольших размеров, обычно до 2 см, ограниченная одним или двумя слоями стенок органа (например, слизистый оболочкой и подслизистый основной) без метастазов в регионарные лимфатические узлы. I стадия опухолей внутренних органов по сути дела соответствует раннему раку.

**II стадия** – опухоль нескольких больших размеров (2-5 см), распространенная за пределы подслизистого слоя, но не проросшая все слои органа, без или с одиночными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

**III стадия** – опухоль значительных размеров, проросшая все слои органа, а иногда и окружающие ткани, или опухоль любых размеров с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

**IV стадия** – опухоль больших размеров, проросшая на значительном протяжении в окружающие органы и ткани, неподвижная, неудаляемая хирургическим методом, или опухоль любых размеров с неудаляемыми метастазами в лимфатические узлы или с метастазами в отдаленные органы.

Для унифицированной объективной оценки анатомической распространенности опухолевого поражения Международным противораковым союзом с 1953 года начала разрабатываться классификация по системе **TNM**, которая была обоснована на трех компонентах: **T** (tumor – опухоль) – определяет местное распространение или степень инвазии первичного опухолевого узла в органе и окружающих тканях; **N** – (nodes – лимфатический узел) – означает выраженность регионарного метастазирования; **M** – (menastases) – характеризует наличие отдаленных метастазов. В последующем эта классификация дополнена, неоднократно была пере-

смотрена Международными экспертами, были внесены существенные дополнения всем компонентам, конкретно характеризующие стадии распространения опухоли, последний пересмотр осуществлен в 1997 году.

Общими правилами системы **TNM** являются следующие:

1) во всех случаях должно быть гистологическое подтверждение диагноза: если его нет, то такие случаи надо описывать отдельно;

2) для каждой локализации опухоли применяются две классификации: а) клиническая классификация на данных клинического, рентгенологического, эндоскопического, цито-гистологического и других видов исследования и она определяется до лечения б) постхирургическая, патологоанатомическая классификация, обозначаемая **TNM**, основанная на сведениях до начала лечения, но дополненных или измененных на основании данных, полученных во время хирургического вмешательства, или исследования операционного или прозекторского препарата;

3) категория **N** отражают различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов путем обозначения  $N_{1-4}$ ;

4) категория **M** может быть дополнена конкретной локализацией отдаленных метастазов в различных органах: *pul* – легкое, *oss* – кости, *ski* – кожа, *ple* – плевра, *hep* – печень и др. Например,  $M_1$  (*hep*) или  $M_2$  (*pul*) – один метастаз в печени или два в легких; а  $M_1$  (*hep*<sub>1</sub>) (*pul*<sub>2</sub>) – одновременно один метастаз в печени и два в легких;

5) окончательно установленные категории **TNM** не подлежат изменению;

б) после определения степени выраженности **TNM** производится группировка по стадиям.

Кроме стадии распространения процесса необходимо указать категорию **G** – степень гистологической дифференцировки, что крайне важно для выбора метода лечения и определения прогноза.

При определении стадии распространенности злокачественного новообразования степень выраженности символов **TNM** и гистологическая дифференцировка опухоли следует ориентироваться следующим обозначением.

**Категория T – первичная опухоль** (до лечения), **pT** – уточненный операцией:  $T_x$  – *скрытый рак* (*occult carcinoma*), когда первичная опухоль не может быть определена, но она имеет косвенные проявления, например, к моменту диагностики имеются отдаленные метастазы.

$T_{is}$  – *преинвазивная карцинома* (*carzinoma in situ*) – в трубчатых и полых органах категория  $T_1$  обозначает только инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистый слой, а  $T_2$  и  $T_3$  – инвазию мышечного слоя, серозной оболочки без прорастания в соседние органы и ткани,  $T_4$  – опухоль распространяется на соседние структуры.

**Категория N – регионарный лимфоузел, pN – уточненный операцией:**

$N_x$  – неизвестно наличие метастазов в регионарных лимфоузлах;

$N_0$  – метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют;

$N_1$  – наличие одиночных метастазов в регионарных лимфоузлах;

$N_2$  – наличие подвижных метастазов в 2-3-х регионарных лимфоузлах;

$N_3$  – наличие неподвижных метастазов в регионарных лимфоузлах;

$N_4$  – метастазы в юкстререгионарных лимфоузлах.

**Категория M – отдаленные метастазы, pM – уточненные:**

$M_x$  – неизвестно, существует ли отдаленные метастазы;

$M_0$  – отдаленные метастазы отсутствуют;

$M_1$  – имеются отдаленные метастазы в различных органах, они обозначаются символами органа.

**Категория G – гистологическая дифференцировка опухолей:**

$G_x$  – степень дифференцировки не определена;

$G_1$  – высокая степень дифференцировки;

$G_2$  – средняя и умеренная степень дифференцировки;

$G_3$  – низкая степень дифференцировки;

$G_4$  – недифференцированные опухоли.

## 2.6 Используемая литература

1. Ганцев Ш.Х. Патогенез клинических симптомов. В кн.: Онкология, М., 2004, с. 58-79.
2. Глазунов М.Ф. Морфогенез предопухолевых процессов у человека. Труды II Всесоюзной конференции, Л., 1959, с.160-167.
3. Гольдберт З.В. Предрак в морфологическом понимании и его значение в ранней диагностике рака. Совет. мед, 1978. № 8, с. 56-59.
4. Краевский Н.А., Смоляников А.В., Франк Г.А. Дисплазия и рак. Архив патологии, 1986. № 4, с. 3-9.
5. Общая онкология. Руководство под ред. Н.П.Напалкова, Л. “Медицина”, 1989, с. 632-646.
6. Опухолевая прогрессия, инвазия и метастазирование. Матер. I съезда онкологов СНГ 3-6 декабря 1996. Часть I. М., 1996, с. 136-140.
7. Петров Н.Н., Кроткина Н.А., Вадова А.В. Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах. М. “Медицина”, 1952.
8. Ранняя онкологическая патология под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова. М. “Медицина”, 1985, с. 5-94.
9. TNM Классификация злокачественной опухоли. Издание 5-е, доп. испр. Л., 1997.
10. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. М. “Медицина” 1992, с. 5-17.
11. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М., 2005, с. 448.