

Авторы-составители
В.М. Тимербулатов,
Ш.Х. Ганцев

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ В ОНКОЛОГИИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
1. Онконастороженность, ранняя диагностика и скрининг онкологических заболеваний	7
2. Патогенез клинических симптомов и синдромов в онкологии	19
3. Общая семиотика. Паранеопластические синдромы	50
4. Частная семиотика.	120
5. Семиотика в детской онкологии.	188
6. Часто задаваемые вопросы врачу	210
Список литературы	214

1. ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Скрининговые методы и ранняя диагностика злокачественных новообразований

Онкологический скрининг — проведение массовых обследований на предмет выявления того или иного злокачественного новообразования у пациентов без симптомов этого заболевания.

В отличие от скрининга, так называемая ранняя диагностика заключается в выявлении рака у пациентов, обратившихся к врачу с какими-либо жалобами. Различие этих двух подходов в том, что при скрининге пациенты обследуются по инициативе медицинских работников, а при раннем выявлении — по собственной инициативе.

Проведение скрининга имеет ряд определенных недостатков. Так, в ходе скрининга рак выявляется у существенно большего количества пациентов по сравнению с обычным выявлением. Поэтому скрининг может привести к так называемой гипердиагностике,

которая связана с выявлением маленьких и неактивных опухолей, которые настолько медленно развиваются, что никогда не были бы выявлены и не привели к каким-либо проблемам при обычном подходе. Поскольку лечение опухолей травматично и может приводить к стойким последствиям, часть пациентов с опухолями, выявленными в ходе скрининга, получают это «ненужное» лечение.

Другие недостатки скрининга обусловлены несовершенством скрининговых тестов.

В качестве скринингового теста обычно используется простой и недорогой метод обследования, однако он, как правило, недостаточно точен, что при положительном его результате требует подтверждения более точным, но и более травматичным методом. Это приводит к тому, что часть пациентов с положительным тестом (ложноположительным) подвергаются ненужному дообследованию, в то время как часть пациентов с отрицательным (ложноотрицательным) не получают необходимого лечения.

Для того чтобы скрининговая программа приносила пользу, а не вред, необходимо доказать, что она существенно снижает смертность от рака. Это можно доказать только путем сравнения результатов многолетнего скрининга и обычного выявления в двух больших группах населения. Предложено много различных методов профилактического обследования на предмет раннего выявления рака. Однако оказалось, что не все из них приносят пользу. Так, регулярное выполнение обычной рентгенографии легких не приводит к снижению смертности от рака легкого, а пальпация молочных желез не снижает смертность от рака молочной железы. Доказана эффективность цитологического исследования мазков для выявления рака шейки матки, маммографии — для выявления рака

молочной железы и колоноскопии или анализа кала на скрытую кровь — для выявления рака толстой кишки.

Различают *массовый* (универсальный) *скрининг*, к которому привлекаются все лица из определенной категории (например, женщины и мужчины определенного года рождения), и *выборочный* (селективный) *скрининг*, применяемый в группах риска (например, скрининг членов семьи в случае выявления наследственного заболевания).

Под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сформулированы рекомендации для проведения программ скрининга.

Условия для проведения скрининга:

- заболевание как предмет поиска должно быть важной проблемой здравоохранения, т.е. заболеваемость и смертность от него должны быть достаточно высокими: преклиническая латентная фаза такого заболевания соответствует биологически менее агрессивному периоду развития опухоли, когда лечение наиболее эффективно;
- скрининговый тест должен быть простым и безопасным в применении и способным выявлять заболевание в преклинической фазе;
- должны существовать все условия для уточняющей диагностики заподозренного при скрининге заболевания и применения эффективного метода терапии;
- ожидаемые выгоды программы скрининга (сокращение смертности для выявленных больных) должны превышать возможное неудобство, риск или прямой ущерб для здоровой части скринируемых;

- программы скрининга должны планироваться как долгосрочные программы с их полным материальным обеспечением.

Скрининг имеет как преимущества, так и **недостатки**.

- Скрининг требует затрат на медицинские ресурсы на фоне того, что большинство обследованных лиц оказываются здоровыми.
- Наличие нежелательных эффектов скрининга (тревога, дискомфорт, воздействие ионизирующего излучения или химических агентов).
- Стресс и тревога, вызванные ложноположительным результатом скрининга.
- Ненужные дополнительные исследования и лечение лиц с ложноположительным результатом.
- Психологический дискомфорт, обусловленный более ранним информированием о собственном заболевании, особенно в случае невозможности излечения.
- Ложное чувство безопасности, вызванное ложноотрицательным результатом, которое может отсрочить постановку диагноза.

Доказана эффективность скрининга трех злокачественных новообразований: рака шейки матки, рака молочной железы и колоректального рака. Ведутся дискуссии о необходимости скрининга рака предстательной железы.

Остальные злокачественные новообразования в настоящее время принято выявлять, основываясь на симптомах.

Скрининг рака шейки матки

Скрининг рака шейки матки заключается в регулярном исследовании цитологических мазков, полученных с шейки матки у всех женщин в определенном возрастном промежутке. Цитологические мазки исследуются для обнаружения предраковых и опухолевых изменений. При подозрении на предопухолевое или опухолевое заболевание выполняется *кольпоскопия* (осмотр шейки матки с помощью кольпоскопа — специального увеличительного оптического прибора) с прицельной биопсией подозрительных участков.

Данная методика позволяет не только выявить рак шейки матки на начальных стадиях, но и предупредить его развитие, так как дает возможность диагностировать предопухолевые изменения эпителия шейки матки, лечение которых не позволяет развиваться опухолям.

Скрининг рака шейки матки не проводится у девушек, не живших половой жизнью, у женщин после тотального удаления матки вместе с шейкой и у пожилых женщин после неоднократных нормальных результатов цитологического исследования.

У всех остальных женщин проведение скрининга рака шейки матки является важным профилактическим мероприятием, позволяющим своевременно предотвратить развитие инвазивного рака шейки матки.

По наблюдению различных гинекологов, чувствительность цитологических мазков в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний колеблется в широких

пределах. Однако, учитывая очень медленное развитие предопухолевых изменений при проведении повторных регулярных цитологических исследований, чувствительность скрининговой программы достигает 80–90%. На точность цитологического исследования существенно влияют соблюдение методики и квалификация врача-цитолога.

Георгиос Папаниколау — ученый греческого происхождения, позже иммигрировавший в США, впервые оценил значение цитологических мазков в диагностике онкологических заболеваний шейки матки, что заложило основу для скрининга рака шейки матки. Метод окраски мазков шейки матки носит название «мазок по Папаниколау».

Эффективность скрининга рака шейки матки очень велика. Регулярное исследование мазков шейки матки является наиболее эффективным профилактическим мероприятием с точки зрения соотношения цена/эффективность в медицине. Проведение полноценного скрининга рака шейки матки позволяет снизить заболеваемость раком шейки матки на 80% и смертность от этого заболевания на 72%.

В настоящее время известно, что рак шейки матки вызывается вирусом папилломы человека, который распространяется половым путем. Была разработана вакцина против вируса папилломы человека, защищающая от инфицирования этим вирусом. Таким образом, кроме регулярных профилактических осмотров для защиты от рака шейки матки используются вакцинация до начала половой жизни и безопасное половое поведение (ограниченное количество постоянных половых партнеров, использование презерватива). Поскольку в настоящее время нет государственной программы

вакцинации от вируса папилломы человека, прививки от этого заболевания производятся только на платной основе в государственных и коммерческих медицинских учреждениях.

Скрининг рака молочной железы

Скрининг рака молочной железы заключается в регулярном маммографическом обследовании (обычно 1 раз в 2–3 года) у женщин 50–70 лет. Маммография позволяет выявить очень маленькие опухоли молочной железы — до 0,5 см и даже меньше.

Подозрительные на опухоль участки обычно выглядят как затемнения.

Если у женщины нет наследственной предрасположенности к раку молочной железы (наличие нескольких кровных родственников с ранним развитием рака молочной железы и яичников), то нецелесообразно проводить скрининг в возрасте до 50 лет. Это связано с тем, что опухоли в этом возрасте встречаются редко, а молочная железа имеет структуру, затрудняющую диагностику рака. У очень пожилых женщин (старше 70 лет) скрининг также не проводится, так как в этом возрасте очень часто выявляются так называемые клинически незначимые опухоли, т.е. опухоли, которые не приносят вреда в течение жизни женщины.

Большинство женщин обращаются к врачу по поводу новообразований молочной железы, после того как самостоятельно нащупают опухоль в железе. Одно время

предполагалось, что, если научить женщин регулярно проводить самообследование молочных желез, это поможет раньше выявлять рак молочной железы. Однако впоследствии было установлено, что эти мероприятия не приводят к желаемому результату — к снижению смертности от рака молочной железы. Более точным методом является обследование молочной железы врачом с помощью пальпации (ощупывания), однако это также не позволяет выявить опухоль на ранних стадиях и предотвратить смерть от рака. Были попытки использовать ультразвуковое исследование для раннего выявления рака, однако этот метод оказался не таким надежным, как маммография.

Из новых методов выявления рака молочной железы на ранних стадиях в последнее время перспективной считается магнитно-резонансная томография, однако в связи с высокой стоимостью и малой доступностью оборудования этот метод пока мало распространен. Таким образом, в настоящее время маммография — основной скрининговый метод раннего выявления рака молочной железы.

Во многих исследованиях при использовании маммографического скрининга показано снижение смертности от рака молочной железы на 20–30%. Поскольку такие результаты были получены не во всех исследованиях, ряд специалистов считают, что польза от скрининга рака молочной железы может быть существенно меньше.

Несмотря на продолжающиеся дебаты среди ученых, большинство из них считают, что скрининг рака молочной железы приносит больше пользы, чем вреда.

Как и у любого скрининга, недостатками скрининга рака молочной железы являются обнаружение «незначимых» раков, которые при отсутствии скрининга никогда бы

не были выявлены (а значит, и пролечены). Кроме того, ложноположительные результаты маммографии могут приводить к «ненужным» дополнительным обследованиям.

Скрининг рака толстой кишки

Скрининг рака толстой кишки заключается в периодическом проведении эндоскопического исследования толстой кишки либо всего населения определенного возраста (обычно от 50 до 65—70 лет), либо у лиц с признаками следов крови в кале, что выявляется с помощью специальных анализов.

Скрининг рака толстой кишки не только способен выявить опухоль в начальной стадии, но и предотвратить рак. Известно, что рак толстой кишки развивается из полипов толстой кишки (разрастание слизистой оболочки кишки в виде выроста на ножке либо на широком основании). Выявление и удаление полипов с помощью колоноскопа препятствуют развитию рака толстой кишки и обеспечивают его профилактику.

Рак толстой кишки можно заподозрить при изменении работы кишечника (запор, диарея, чередование запора с диареей, урчание и вздутие живота), появлении кровотечения из прямой кишки, боли в животе, похудении, анемии, изменении размера или формы кала. Обычно эти признаки развиваются на достаточно поздней стадии развития опухоли. Для раннего выявления опухоли могут использоваться специальные анализы, распознающие невидимую для глаза примесь крови к калу.

Диагноз обычно подтверждается при колоноскопии.

Традиционным и недорогим способом выявления скрытой крови в кале являются *бензидиновая* и *гваяковая пробы*. Эти методы позволяют выявить очень небольшие примеси крови к калу, но могут часто становиться положительными не только при наличии внутреннего кровотечения, но и при употреблении мяса. Поэтому перед проведением такой пробы за 3 сут необходимо исключить из рациона мясо, печень и все продукты, содержащие железо (яблоки, болгарский перец, шпинат, фасоль, зеленый лук). Разработан ряд новых, более сложных и дорогих тестов, позволяющих снизить количество ложноположительных результатов и избежать ограничений в питании накануне теста.

Во многих исследованиях показано, что проведение скрининга рака толстой кишки с помощью тестов на скрытую кровь, сигмоскопии или тотальной колоноскопии позволяет существенно снизить риск смерти от рака толстой кишки.

Скрининг рака предстательной железы

Скрининг рака предстательной железы заключается в регулярном измерении уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в крови у мужчин от 50 до 65–70 лет.

При повышении уровня ПСА выше определенного порогового значения (традиционно это 4 нг/мл) производится так называемая систематическая биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования.

Скрининг рака предстательной железы не проводится у молодых мужчин (до 40 лет), так как это заболевание в таком возрасте практически не встречается.

В возрасте от 40 до 50 лет рак предстательной железы выявляется также редко, кроме случаев с наследственной предрасположенностью. Поэтому в данном возрастном промежутке скрининг показан только при наличии рака простаты у близкого родственника пациента. У пожилых мужчин и мужчин с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями, у которых вероятность прожить 10 лет и более невелика, скрининг может приносить больше вреда, чем пользы, так как выявление и лечение начальных форм рака предстательной железы никак не скажутся на продолжительности жизни, но могут ухудшить ее качество.

Традиционно рак предстательной железы диагностируется с помощью пальпации простаты через прямую кишку. К сожалению, этот простой метод может выявить опухоль только в том случае, когда она достаточно большая и часто уже не подлежит радикальному лечению. Поэтому, чтобы выявить опухоль на раннем этапе, когда она еще не пальпируется, требуется выполнить так называемую биопсию. Обычно биопсия выполняется не всем мужчинам, а только тем, у которых имеется повышение уровня ПСА в крови.

ПСА — это опухолевый маркер рака предстательной железы. ПСА представляет собой белок, который вырабатывается исключительно в предстательной железе и в минимальных концентрациях попадает в кровь. При раке предстательной железы обычно в кровь попадает большое количество ПСА, что используется для раннего выявления этого заболевания. Тем не менее у такой методики имеется существенный недостаток, который

закljučается в том, что повышение уровня ПСА часто бывает при других, доброкачественных, заболеваниях простаты (например, воспаление простаты или доброкачественная гиперплазия предстательной железы).

К сожалению, с помощью простых методов, например трансректального ультразвукового исследования, надежно выявить рак предстательной железы нельзя.

Перспективным является использование магнитно-резонансной томографии в определенных режимах, но это пока является предметом научных исследований.

Как и у любого скрининга, у скрининга рака предстательной железы имеются недостатки. Так, в ходе скрининга можно выявить так называемый незначимый рак, который при отсутствии скрининга никогда бы не был выявлен (а значит, и пролечен).

А «ненужное» лечение в таких случаях может приводить к осложнениям и стойким последствиям. Кроме того, из-за неспецифичности ПСА рак выявляется только у 20–30% из числа мужчин с повышенным уровнем этого маркера, а значит, биопсия не нужна большинству пациентов, которым она проводится.

В настоящее время ученые ведут дискуссии о необходимости скрининга рака предстательной железы, так как нет твердой уверенности, что польза от скрининга превышает его потенциальные недостатки.

2. ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И СИНДРОМОВ В ОНКОЛОГИИ

Семантика

Лексическая семантика названия «опухоль» образуется из основы слова, обозначающего греческое или латинское название ткани, из которой она развилась, с добавлением окончания «ома» (в случае доброкачественности опухоли). Так, доброкачественные опухоли, производные гладкомышечной ткани, называются *лейомиомами*, сосудов — *гемангиомами*. Название «злокачественные опухоли» формируется добавлением слов «бластома», «карцинома», «рак», «саркома». В ряде случаев для обозначения злокачественности опухоли перед названием ее гистогенетической принадлежности ставят прилагательное «злокачественная». Например, злокачественная опухоль производных потовых желез называется *злокачественной акроspiромой*.

Современное состояние медицинской науки диктует необходимость пересмотра значения некоторых общепринятых понятий и терминов в онкологии, тем более что многие

из них пришли из глубины веков и не соответствуют новейшим представлениям. К числу таких можно отнести термины «рак» и «саркома», принятые в обиходе на основе внешних сходств с членистоногими животными и вареным мясом. Это ассоциативные названия, не отражающие суть состояния или болезни.

Предраковые заболевания

Проблема предболезни и раннего рака чрезвычайно актуальна в онкологии, так как позволяет предсказывать возможность развития онкологического заболевания, проводить его профилактику, а на ранних стадиях развития рака полностью излечивать его. Идея концепции о предраке состоит в том, что 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 с помощью морфологических методов. Практическое значение учения о предраке состоит в том, что оно позволяет выделить группы повышенного риска возникновения рака того или иного органа и проводить углубленные систематические наблюдения за лицами этой группы. В настоящее время 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. Однако наличие предракового фона еще не указывает на то, что он с фатальной неизбежностью перейдет в рак.

Малигнизация при состоянии, именуемом предраком, наблюдается в 0,1–5% случаев.

Спектр предраковых состояний необычайно широк. К ним относятся практически все хронические воспалительные специфические и неспецифические процессы. Например, в желудке — это хронический гастрит различной этиологии, в том числе в желудке, резецированном по поводу язвенной болезни; в легких — хронический бронхит; в печени — хронический гепатит и цирроз; в желчевыводящих путях — холелитиаз; дисгормональные процессы в молочной железе — мастопатия; гиперпластический процесс в эндометрии — железистая гиперплазия; в шейке матки — эрозия и лейкоплакия; диффузный и узловой зоб в щитовидной железе; дистрофические процессы, вызванные нарушением обмена веществ, и дискератозы (крауроз вульвы); лучевые дерматиты и повреждения тканей после ультрафиолетового облучения и ионизирующей радиации; механические повреждения, сопровождающиеся хроническими раздражениями слизистых оболочек (зубные протезы, пессарии, травмы); химические агенты, вызывающие профессиональный дерматит, ожоги слизистой

оболочки); вирусные заболевания (папилломавирусная инфекция в шейке матки); дизонтогенетические — аномалии первичной закладки органов (тератомы, гамартомы, боковые кисты шеи — дериваты жаберных дуг); доброкачественные опухоли (аденоматозные полипы желудка и толстой кишки, нейрофибромы); паразитарные заболевания (описторхоз и др.).

Больные с предраковыми состояниями находятся под наблюдением врачей общей лечебной сети (в соответствии с локализацией заболевания — у терапевтов, гастроэнтерологов, гинекологов, ЛОР-специалистов и др.), а лечение предраковых заболеваний является профилактикой рака. При этом назначают антибактериальные и противовоспалительные препараты, витамины, микроэлементы, производят коррекцию гормонального и иммунологического статуса.

К предраку относят предраковые состояния — факультативный предрак и предраковые условия — облигатный предрак. К раннему раку относят прединвазивный рак, или *carcinoma in situ*, и ранний инвазивный рак — микрокарциному. Таким образом, при ранней онкологической патологии можно выделить 4 последовательные фазы морфогенеза рака: I — предраковые состояния — факультативный предрак; II — предраковые условия — облигатный предрак; III — прединвазивный рак — *carcinoma in situ* и IV — ранний инвазивный рак (Петерсон Б.Е., Чиссов В.И., 1985).

К I фазе предрака (предраковым состояниям, или факультативному предраку) следует отнести различные хронические заболевания, сопровождающиеся дистрофическими и атрофическими изменениями тканей с включением регенераторных

механизмов, дисрегенераторные процессы и метаплазию, приводящие к возникновению очагов пролиферации клеток, среди которых может возникнуть очаг опухолевого роста.

II фаза предрака — предраковые условия, или облигатный 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

Дисплазию эпителия эксперты ВОЗ (1972) определили следующей триадой:

- 1) клеточная атипия;
- 2) нарушенная дифференцировка клеток;
- 3) нарушенная архитектура ткани.

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

В большинстве органов диспластический процесс развивается на фоне предшествующей гиперплазии (увеличение количества клеток), связанной с хроническим

воспалением и дисрегенерацией. Однако зачастую гиперплазия и дисплазия эпителия сочетаются с атрофией ткани. Это сочетание отнюдь не случайно, так как гиперплазия и атрофия имеют общие генетические механизмы, в которых участвуют гены, стимулирующие митотическую активность и запускающие пролиферацию клеток — *c-myc* и *bcl-2*, а также ген-супрессор *p53*, который блокирует пролиферацию клеток и инициирует апоптоз. Поэтому в одних случаях последовательная активация этих генов приводит к пролиферации клеток и дисплазии, в других — к апоптозу и атрофии клеток. При дисплазии обнаруживаются отчетливые изменения деятельности всех регуляторов межклеточных взаимоотношений — адгезивных молекул и их рецепторов, факторов роста, протоонкогенов и продуцируемых ими онкобелков.

Относительно некоторых органов для характеристики переходных предраковых изменений термин «дисплазия» не применяется. Так, для описания переходных этапов от нормальных к раковым пролифератам в предстательной железе используется понятие «интраэпителиальная неоплазия простаты» — PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia*), для выстилки влагалищной порции шейки матки — CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*), во влагалище — VaIN и вульвы — VIN. Для эндометрия вместо терминов *cancer in situ* и «дисплазия» применяют термины «атипическая железистая гиперплазия», или «аденоматоз», и «железистая гиперплазия».

Чаще всего используется трехстепенная градация 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 увеличиваются размеры ядер, отличаются их полиморфизм, гиперхромность, огрубление и комковатость хроматина, увеличение количества и относительных размеров ядрышек, усиление митотической активности.

Со временем дисплазия может регрессировать, носить стабильный характер или прогрессировать. Динамика морфологических проявлений дисплазии эпителия в значительной мере зависит от степени ее выраженности и длительности существования. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку; обратное развитие слабой и умеренной дисплазии наблюдается повсеместно. Чем выраженнее дисплазия, тем меньше вероятность ее обратного развития. Возможность перехода дисплазии в *cancer in situ* (которую можно рассматривать как крайнюю степень дисплазии) и, следовательно, в рак возрастает по мере усиления ее выраженности.

Дисплазия, или интраэпителиальная неоплазия, тяжелой степени расценивается как облигатный (угрожающий) предрак — стадия ранней онкологической патологии, которая рано или поздно трансформируется в рак. Морфологические проявления выраженной дисплазии очень напоминают рак, который не обладает инвазивными свойствами, что в основном соответствует молекулярно-генетическим изменениям в клетках. Поэтому при облигатном предраке необходимы комплекс профилактических мер и даже радикальное лечение, а больные облигатным предраком должны состоять на учете у онколога.

Основные этапы динамики дисплазии многослойного плоского эпителия и переход ее в рак

1. Нормальный эпителий. Четкая стратификация слоев. Герминативная зона эпителия — базальный слой темных клеток незначительной ширины. Ее клетки всегда обладают довольно высокой митотической активностью; базальная мембрана.
2. Слабо выраженная дисплазия эпителия шейки матки. Герминативная зона расширена примерно до 1/3 эпителиального пласта и замещена пролиферирующими клетками базального эпителия.
3. Умеренно выраженная дисплазия многослойного плоского эпителия шейки матки. От 1/2 до 2/3 высоты эпителиального пласта замещено клетками герминогенной зоны. Наряду с высокой митотической активностью встречаются патологические митозы. Клеточная атипия выражена.
4. Выявленная дисплазия. Более 2/3 высоты эпителиального пласта замещено клетками базального слоя. Наблюдаются клеточная атипия, патологические митозы. В верхнем ряду сохраняется пласт зрелых клеток. Базальная мембрана сохранена.
5. *Cancer in situ*. Вся толща эпителиального пласта замещена незрелыми пролиферирующими клетками типа базальных с клеточной атипией, патологическими митозами. Базальная мембрана сохранена.

Если в отношении эпителия понятие «предрак» — это отчетливая дефиниция, то в других тканях выделить облигатные предзлокачественные состояния невозможно. Так,

в настоящее время широко обсуждается понятие «предлейкоз». Под этим и близкими к нему терминами («миелодиспластический синдром», «гемопоэтическая дисплазия», «дисгемопоз») объединяются различные типы нарушения кроветворения, нередко предшествующие развитию лейкоза. К ним относят цитопению, рефрактерную анемию, в том числе без бластоза или с небольшим бластозом костного мозга, признаки неэффективного эритропоза, длительный неясный моноцитоз, транзиторный лейкоцитоз и др. Как предлейкоз в настоящее время рассматривается миелодисплазия костного мозга, которая может развиваться после массивной химиотерапии некокстномозговых, злокачественных опухолей с последующей аплазией костного мозга. Любая опухоль образуется из так называемого опухолевого зачатка. Подобные опухолевые зачатки наблюдаются только в условиях эксперимента, обнаружить их в клинической практике не удается.

Понятие о раннем раке. Формы роста злокачественных опухолей

Следующей, III, стадией морфогенеза опухоли является стадия неинвазивного внутриэпителиального, или неинвазивного, рака. При этом 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.

Такие изменения еще называют внутриэпителиальным раком, или *carcinoma in situ*. Внутриэпителиальный рак выделяется в самостоятельную морфогенетическую форму опухоли, которую еще называют компенсированным раком.

Термин *carcinoma in situ* отражает динамическое равновесие между онкогенными тенденциями и защитными реакциями организма. Как правило, 5-летняя выживаемость пациентов с *carcinoma in situ* составляет 100%. Окончательное подтверждение диагноза *carcinoma in situ* основано на тщательном гистологическом исследовании пораженной ткани и нередко — при использовании серийных срезов для полного исключения возможности инвазивного роста.

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. Данная стадия может существовать достаточно долго — 10 лет и более. Критическим моментом при формировании злокачественной опухоли и переходе из внутриэпителиального рака является начало инвазивного роста.

Следует заметить, что 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. Для слизистой оболочки эндометрия адекватным термином является «атипическая гиперплазия эндометрия», или «аденоматоз», желудка — «неинвазивный рак», когда опухолевые клетки расположены в пределах стромы слизистой оболочки.

Четвертая стадия морфогенеза опухоли — ранний рак (*early carcinoma*), или микрокарцинома. При этом опухоль локализована, метастазы отсутствуют. «Микрокарцинома» — понятие клинко-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. Это, как правило, бессосудистая опухоль. Однако, учитывая, что количество клеток в такой опухоли может превышать критические размеры 1–2 мм, когда опухоль может пронизываться сосудами, в ряде случаев отнести данный тип новообразования к «раннему раку» нельзя. Однако высокий уровень 5-летней выживаемости позволяет расценивать эту форму как прогностически благоприятную стадию инвазивного рака.

При доказанном раннем инвазивном раке применяется стандартный объем хирургического лечения без дополнительной лучевой или химиотерапии. Вопрос об экономных, органосохраняющих операциях решается у каждого пациента индивидуально. Однако суживать объем хирургических операций допустимо лишь в онкологических учреждениях, имеющих специализированные отделения.

Опыт раннего выявления рака большинства локализаций (шейки матки, губы, кожи), соответствуя экспериментальным данным, подтверждает, что злокачественная опухоль возникает преимущественно на фоне предраковых состояний. По мере углубления инвазии опухоли вероятность метастазирования возрастает.

Сопоставляя структурные проявления различных стадий канцерогенеза, можно выделить следующие этапы формирования опухоли (Шабад Л.М., 1969):

- 1) предопухолевые пролифераты (гиперплазия);
- 2) доброкачественные опухоли;
- 3) дисплазия;
- 4) *carcinoma in situ*;
- 5) инвазивный рак.

Инвазивный рак сопровождается прорастанием раковых клеток через базальную мембрану и инвазией в подлежащую ткань. Эти процессы протекают на фоне прорастания опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды. Характерна клеточная атипия. Наблюдаются клеточный и ядерный полиморфизм, высокая митотическая активность, большое количество патологических митозов.

Зачастую в этой цепочке может отсутствовать одно из звеньев, чаще — второе.

При росте опухоли и формировании метастазов исключительно важную роль играет образование сосудов — ангиогенез. Образование сосудов является одним из важных факторов, регулирующих процессы пролиферации опухолевых клеток, влияющих на прогрессию и спонтанную регрессию злокачественных новообразований.