Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский Государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Рецензия: Филякин Г. Н.

На реферат ординатора **1 года обучения** по специальности **онкология**
Тема реферата: Паранеопластический синдром
ФИО: Единова Вероника Николаевна

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1. Структурированность	4
2. Наличие орфографических ошибок	5
3. Актуальность	5
4. Соответствие текста реферата его теме	5
5. Владение терминологией	5
6. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	5
7. Логичность доказательной базы	4
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	5
9. Использование известных научных источников	3
10. Умение сделать общий вывод	4
Итоговая оценка	хор 4

Комментарии рецензента _____

Дата: 22.02.22 г. Филякин Г.Н

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:
проф, дмн Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Паранеопластический синдром

Выполнила: ординатор 1 года
Единова Вероника Николаевна

Красноярск
2022

Паранеопластическим синдромом (ПС) называют клинические проявления опухоли, наблюдаемые в отдалении от первичного очага и возникающие в результате биохимических, гормональных или иммунологических нарушений, индуцированных опухолью. Иногда паранеопластический синдром возникает до выявления первичной опухоли (инсулома, феохромоцитома) или после подтверждения метастазов в печени (карциноиды).

Паранеопластический синдром развивается у каждого 10 больного с онкологическим заболеванием .Наиболее часто - при раке легкого и пищеварительного тракта, реже – при раке матки, молочной и предстательной железы.

Теории патогенеза

1. Теория «губки» основана на предположении выброса содержимого опухолевой клетки при её гибели и запуск синтеза биологически активных молекул, но она не объясняет причин эктопического синтеза биологически активных молекул.
2. Согласно теории блокированной дифференциации, происходит остановка дифференцирования клетки на одном из этапов, её активация и синтез ею гормонов или гормоноподобных субстанций, выполняющих роль медиаторов ПС (так, апудомы способны продуцировать кортикотропный, антидиуретический и другие гормоны; а плоскоклеточные карциномы, имеющие общее онтогенетическое происхождение с паращитовидной железой, продуцируют паратгормон).
3. Теория «ловушки» предполагает вмешательство в метаболизм естественных гормонов и медиаторов (например, торможение секреции инсулина с развитием СД).
4. Теория «запрещённого контакта»: тканевые продукты, не имеющие в норме контакта с иммунными клетками, в результате неполноценности сосудистого аппарата и базальных мембран опухолевых тканей поступают в циркуляцию. Возникает ситуация ведущая к аутоиммунному конфликту.
5. Высказано предположение участия Т-лимфотропных вирусов человека I типа, а также вируса Эпстайна–Барр в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза (на примере системных васкулитов как ПС).

Паранеопластический синдром - неспецифические проявления, которые реализуются через иммунные механизмы. Опухоль источник антигенов: они вызывают продукцию антител, с образованием либо ЦИК, либо иммунных комплексов, формирующихся «на месте» (in situ) и откладывающихся в тканях, к которым тропен опухолевый антиген.

ПНС можно диагностировать

1. При отсутствии клинических симптомов опухоли
2. При появлении первых симптомов опухолевого процесса
3. После постановки диагноза

Классификация

- *Гематологические ПС*
- *Эндокринно-метаболические паранеопластические системные эффекты*
- *Неврологические проявления*
- *Кожные проявления*

- Другие: Общие, заболевания соединительной ткани, желудочно-кишечные ПНС, нефрологические ПС, кардиореспираторные ПС

Общие паранеопластические синдромы

Лихорадка отмечается у 21-59% онкологических пациентов: рак толстой и прямой кишки – 66%, опухоли печени – 44%, рак желудка – 41%, опухоли почек – 2% (при почечной карциноме у половины больных).

Течение: в 14% случаев -отдельные приступы, в 31% - интермиттирующее течение (лихорадка Пеля-Эбштейна при болезни Ходжкина и неходжкинских лимфомах - лихорадка 8-10 дней постоянно, далее безлихорадочный период 10-14 дней), в 55% - перманентное течение (почечно-клеточный рак – от субфебрилитета до высоких цифр при общем удовлетворительном состоянии пациента, иногда эпизоды лихорадки сопровождаются ощущением эмоционального и физического подъема, эйфории).

У паранеопластической лихорадки есть свои особенности:

1. Отсутствие четкой связи с распадом опухоли
2. Нерегулярность (асимметрия) гипертермии
3. Умеренный положительный эффект от НПВС (можно ex uvantibus), могут быть эффективны кортикостероиды

У больных онкологическими заболеваниями часто отмечаются жар, ночная потливость, анорексия и кахексия.

Паранеопластические заболевания соединительной ткани

Дерматомиозит. При ДМ частота опухолей составляет 15–42,8%. Из них назофарингеальный рак выявляют в 50% случаев, реже — аденокарциному почек, гепатоцеллюлярную карциному, рак яичников, рак молочной железы, рак кожи, аденокарциному прямой кишки, миеломную болезнь, рак мочевого пузыря, рак яичек. ДМ как ПС у женщин сочетается с опухолями в малом тазу или молочных железах; а у мужчин — в лёгких. По Y.J.Chen (2001), факторы риска ПС в виде ДМ: возраст старше 45 лет, мужской пол, наличие первичного идиопатического дерматомиозита, высокий уровень КФК.

Системные васкулиты. По данным G.Hayem, системные васкулиты как ПС наблюдают в 5% случаев всех эпителиом. Локализация эпителиом в лёгких (23,0%), ЖКТ (17,5%), почках (14%). К особенностям паранеопластических васкулитов относят хронический характер течения, рефрактерность к лечению, необъяснимые тромбоэмболии.

Узелковый периартериит может развиться на фоне аденокарциномы бронхов, рака предстательной железы, холангиокарциномы, аденокарциномы почек, миеломной болезни. Микроскопический полиартериит был описан при метастазирующем раке молочной железы.

Ревматическая полимиалгия способна сочетаться с раком лёгких, раком щитовидной железы, а при сочетании с периферической невропатией — с миеломной болезнью.

Синдром Рейно на фоне злокачественных новообразований наблюдают у людей старше 50 лет; не имеет других признаков системного заболевания, быстро прогрессирует, осложняясь гангреной пальцев, отсутствует эффект вазодилататоров (кроме, возможно, простациклина).

Синдром Шёгрена подозрителен в отношении ПС при наличии моноклональной гаммапатии, особенно моноклональных АТ 17-109. Описано развитие синдрома Шёгрена на фоне рака шейки матки, бронхолёгочной карциномы, овсяно-клеточного рака лёгких. Известно, что течение синдрома Шёгрена часто приводит к развитию лимфом, однако возможно также появление синдрома Шёгрена в дебюте лимфом. Представляет интерес описание сочетания синдрома Шёгрена с билиарным циррозом и поперечным миелитом у больных злокачественной лимфомой.

Узловатая эритема может развиться на фоне острого лейкоза, лимфомы, миеломной болезни, рака шейки матки, рака желудка, аденокарциномы поджелудочной железы. Особую онкологическую настороженность должна вызывать узловатая эритема у лиц пожилого возраста длительностью более 6 мес.

Гипертрофическая остеоартропатия — классический ПС, наблюдаемый при опухолях лёгкого. В практическом отношении важно, что гипертрофическая остеоартропатия часто сочетается с операбельной стадией заболевания.

Гематологические синдромы

Патология красного ростка. Эритроцитоз вследствие гиперпродукции эритропоэтина наблюдают при раке почки и гепатоме. Эритроцитарная аплазия в 50% случаев сопутствует тимоме. Аутоиммунная гемолитическая анемия обычно вызвана иммуноглобулинами, синтезируемыми опухолевыми клетками при лимфоме или хроническом лимфолейкозе. Микроангиопатическая гемолитическая анемия характерна для муцинпродуцирующих аденокарцином, особенно раковых опухолей желудка.

Лейкемоидные реакции. Лейкоцитоз наблюдают даже при отсутствии поражения костного мозга. Наиболее часто лейкоцитоз наблюдают при раковых опухолях желудка, лёгкого, поджелудочной железы, меланоме, опухолях ЦНС, лимфогранулематозе и крупноклеточной лимфоме.

Паранеопластическая патология тромбоцитов. Тромбоцитоз отмечают примерно у трети всех раковых больных. Синдром, напоминающий аутоиммунную тромбоцитопению, наблюдают при лимфогранулематозе, лимфоме, некоторых видах лейкоза и отдельных солидных опухолях. Данную разновидность идиопатической тромбоцитопенической пурпуры лечат ГК, спленэктомией или иммунодепрессантами.

ДВС-синдром наиболее часто выявляют при муцинпродуцирующих аденокарциномах (раковые опухоли поджелудочной железы, желудка, лёгкого, предстательной железы и толстой кишки).

Паранеопластические синдромы в нефрологии

При лимфоме Ходжкена в 70% обнаруживают гломерулонефрит с минимальными изменениями с нефротическим синдромом, разрешающимся в ходе специфической терапии. Реже при болезни Ходжкена выявляют мезангиопролиферативный, мембранозный гломерулонефриты, а также фокально-сегментарный гломерулосклероз.

При неходжкенских лимфомах описаны гломерулонефрит с минимальными изменениями, мезангиокапиллярный, мембранозный гломерулонефриты. При В-клеточных лейкозах, сопровождающихся криоглобулинемией, наблюдают мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Солидные опухоли часто сопровождаются изолированной незначительной протеинурией. Частота сопряжения мембранозного гломерулонефрита со злокачественными опухолями оценивают от 0,1 до 10%.

Тубуло-интерстициальные нефриты сопровождают лимфомы, гемобластозы, миеломную болезнь.

Кардиореспираторные ПС

На фоне опухолей, преимущественно муцинпродуцирующих аденокарцином, описано развитие небактериального бородавчатого эндокардита и тромбоэмболий.

При карциноидном синдроме (опухоли, происходящей из энтерохромаффинных клеток) характерно развитие фиброэластоза эндокарда и клапанов преимущественно правых отделов сердца.

Бронхоспастический синдром также может наблюдать при карциноидном синдроме, но он не бывает резко выраженным.

Паранеопластические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта

Развитие опухолей в самых различных регионах организма сопровождают синдромы мальабсорбции, анорексии, кахексии. Установлена причастность ФНО к развитию кахексии. Следует помнить, что печень — не только самая частая зона метастатических поражений в онкологии. Возможны неметастатическая гепатомегалия, а также нарушение функций печени (прежде всего, белковосинтетической) при отсутствии метастазов в печени.

Эндокринно-метаболические паранеопластические системные эффекты

Первая группа опухолей — продуценты нейроэндокринных и гастроинтестинальных гормонов (АКТГ, соматостатина, гастрина, бомбезина, эндорфинов, энкефалинов) — карциноидные опухоли, мелкоклеточные карциномы лёгких, островковые опухоли поджелудочной железы.

Вторая группа — продуценты фетоплацентарных гормонов или гормонов передней доли гипофиза (ХГТ, СТГ, пролактина) — опухоли ЖКТ, лёгких, половых желёз.

Третья группа — продуценты инсулиноподобных факторов роста, эритропоэтинов и веществ, подобных гормону паращитовидных желёз: мезенхимальные опухоли, опухоли мочеполовой системы, плоскоклеточная карцинома лёгких.

Самые частые среди эктопических эндокринных синдромов — гиперсекреция АКТГ, гиперкальциемия и гипогликемия. Эктопическую секрецию АКТГ выявляют примерно у 15–20% всех больных с эндогенным синдромом Кушинга, что диктует необходимость включения этих больных в группу риска по онкологическому профилю. Диагноз подтверждают увеличением содержания АКТГ >200 пг/мл, кортизола >40 мг% (без суточных колебаний) в плазме и отрицательным тестом подавления секреции дексаметазоном. Почти у половины больных с гиперкальциемией, не связанной с уменьшением количества жидкости в организме, избыточным потреблением витамина Д или саркоидозом, чаще выявляют злокачественный процесс, чем гиперпаратиреоз, и примерно у 70% из них выявляют гуморальный гиперкальциемический фактор, который не представляет собой гормон паращитовидной железы, но обладает гормоноподобной биологической активностью.

Паранеопластические неврологические проявления

При паранеопластических синдромах встречается несколько вариантов периферической нейропатии. Также могут развиваться мозжечковые синдромы и другие центральные неврологические паранеопластические синдромы.

Периферическая нейропатия – самый распространенный неврологический паранеопластический синдром. Обычно это дистальная сенсомоторная полинейропатия, которая вызывает умеренную двигательную слабость, потерю чувствительности и отсутствие дистальных рефлексов.

Подострая сенсорная нейропатия – более специфичная, но редкая периферическая нейропатия. Развивается дегенерация ганглиев задних корешков и прогрессирующая потеря чувствительности с атаксией, однако нарушение проводимости моторных нейронов выражено слабо. Расстройство может приводить к инвалидности. Аутоантитело Anti-Hu выявляется в сыворотке у некоторых пациентов, больных раком легких. Лечения не существует.

Синдром Гийена-Барре — демиелинизирующая полиневропатия; чаще выявляют при болезни Ходжкена.

Паранеопластические некротические миелопатии у трети больных ассоциируются с лимфомой, у трети — с опухолями лёгких, и у оставшейся трети больных — с другими опухолями.

Сенсомоторную полиневропатию относят к наиболее распространённым паранеопластическим синдромам, сопровождающим опухоли лёгкого, желудка, молочной железы, лимфому Ходжкена и миеломную болезнь. Клинические проявления обусловлены сегментарной демиелинизацией и характеризуются общей слабостью, утратой чувствительности и дистальных сухожильных рефлексов. Таким

образом, клинические провления не отличимы от сенсомоторных невропатий, имеющих другое происхождение; однако паранеопластические полиневропатии не «реагируют» на лечение витаминами.

Паранеопластические кожные проявления

Зуд – самый частый кожный симптом у онкологических больных (например, у больных лейкозами, лимфомами), чаще всего его причиной является гиперэозинофилия.

Пигментные поражения кожи, или кератозы, встречающиеся при злокачественных опухолях, включают черный акантоз (рак желудочно-кишечного тракта), генерализованный кожный меланоз (лимфома, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома), болезнь Боуэна (рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, опухоли мочеполовых путей) и большие множественные себорейные кератозы, т. е. признаки Лезера–Трела (лимфома, рак желудочно-кишечного тракта).

Паранеопластические кожные синдромы с известными медиаторами.:

- «Приливы» при карциноидном синдроме представляют собой приступы яркого покраснения кожи, особенно лица и зоны «декольте». Медиаторы — производные серотонина.
- Аддисонова гиперпигментация кожи с синдромом Кушинга (выраженная гиперпигментация кожи в сочетании с мышечной слабостью, артериальной гипертензией, СД). Медиаторы — адренокортикотропный и b-меланоцитный гормоны.
- Генерализованный меланоз кожи. Цвет кожных покровов варьирует от серого до иссиня-чёрного; моча при взаимодействии с воздухом приобретает чёрный цвет. Выявляют при распространённых метастазах меланомы. Медиаторы — метаболические предшественники меланина.
- Узелковый панникулит. При аденокарциноме поджелудочной железы образуются мягкие узелки под кожей, постепенно приобретающие красный цвет с дальнейшим развитием центрального некроза и истечением жировых масс. Медиаторы — ферменты поджелудочной железы, прежде всего, липаза.
- Некролитическая мигрирующая эритема. Проявления напоминают кожно-слизистый кандидоз. В паховой области, промежности, вокруг рта появляются везикулы с мигрирующим покраснением и шелушащейся эритематозной каймой. Развивается при глюкагономах, медиатор — глюкагон.

Идиопатические паранеопластические кожные синдромы (медиаторы не известны):

- Дерматомиозит (фотодерматит, телеангиэктазии, «гелиотропный» отёк в области скул и век).
- Acanthosis nigricans, или сосочково-пигментная дистрофия кожи, развивающаяся у лиц старше 40 лет, со 100% вероятностью указывает на

образом, клинические провления не отличимы от сенсомоторных невропатий, имеющих другое происхождение; однако паранеопластические полиневропатии не «реагируют» на лечение витаминами.

Паранеопластические кожные проявления

Зуд – самый частый кожный симптом у онкологических больных (например, у больных лейкозами, лимфомами), чаще всего его причиной является гиперэозинофилия.

Пигментные поражения кожи, или кератозы, встречающиеся при злокачественных опухолях, включают черный акантоз (рак желудочно-кишечного тракта), генерализованный кожный меланоз (лимфома, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома), болезнь Боуэна (рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, опухоли мочеполовых путей) и большие множественные себорейные кератозы, т. е. признаки Лезера–Трела (лимфома, рак желудочно-кишечного тракта).

Паранеопластические кожные синдромы с известными медиаторами.:

- «Приливы» при карциноидном синдроме представляют собой приступы яркого покраснения кожи, особенно лица и зоны «декольте». Медиаторы — производные серотонина.
- Аддисонова гиперпигментация кожи с синдромом Кушинга (выраженная гиперпигментация кожи в сочетании с мышечной слабостью, артериальной гипертензией, СД). Медиаторы — адренокортикотропный и b-меланоцитный гормоны.
- Генерализованный меланоз кожи. Цвет кожных покровов варьирует от серого до иссиня-чёрного; моча при взаимодействии с воздухом приобретает чёрный цвет. Выявляют при распространённых метастазах меланомы. Медиаторы — метаболические предшественники меланина.
- Узелковый панникулит. При аденокарциноме поджелудочной железы образуются мягкие узелки под кожей, постепенно приобретающие красный цвет с дальнейшим развитием центрального некроза и истечением жировых масс. Медиаторы — ферменты поджелудочной железы, прежде всего, липаза.
- Некролитическая мигрирующая эритема. Проявления напоминают кожно-слизистый кандидоз. В паховой области, промежности, вокруг рта появляются везикулы с мигрирующим покраснением и шелушащейся эритематозной каймой. Развивается при глюкагономах, медиатор — глюкагон.

Идиопатические паранеопластические кожные синдромы (медиаторы не известны):

- Дерматомиозит (фотодерматит, телеангиэктазии, «гелиотропный» отёк в области скул и век).
- Acanthosis nigricans, или сосочково-пигментная дистрофия кожи, развивающаяся у лиц старше 40 лет, со 100% вероятностью указывает на

существование онкологической патологии, наиболее часто локализующейся в ЖКТ. Гиперпигментированные папилломы, придающие коже бархатистый вид, локализуются в паховой, пупочной областях, на сосках молочных желёз.

• Приобретённый ихтиоз у взрослого человека с высокой вероятностью указывает на связь с лимфомой. Кожа становится сухой, шероховатой, с наслоением роговых чешуек ромбовидной формы; на ней появляются трещины. Присоединяется гиперкератоз ладонных и подошвенных поверхностей.

• Гипертрихоз пушковых волос у взрослых людей тесно взаимосвязан с развитием карциномы молочной железы, мочевого пузыря, лёгких, толстой кишки. Гипертрихоз характеризуется истончённостью, шелковистостью, слабой пигментированностью пушковых волос, растущих на лице и ушах.

Диагностика

Критерии паранеопластичесого синдрома:

1. Сосуществование ПНС и опухоли
2. Их параллельное развитие
3. Склонность к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты)
4. Неспецифичность клинико-лабораторных данных
5. Отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли
6. Резистентность к лечению (антикоагулянты, ГКС, НПВС и др.)
7. Ослабление или появление ПНС после хирургического, химиотерапевтического, лучевого лечения
8. Возобновление ПНС при рецидиве опухоли или метастазировании

Стандартный алгоритм обследования (биохимические показатели, система гемостаза, общий анализ мочи, при необходимости – радиоизотопное исследование) позволяет выявить начальные признаки почечной и / или печеночной дисфункции у большинства пациентов. Однако в ряде случаев отсутствие отклонений от нормальных значений не является гарантом благополучия. Так, сывороточные значения креатинина (зависящие от общей активной мышечной массы) у пожилых, кахектичных, длительно обездвиженных больных, как правило, не отражают истинных клиренсовых значений, и риск превышения допустимых доз нефротоксичных препаратов при формальном подходе к оценке органной функции возрастает. Начальные этапы дисфункции печени также не всегда сопровождаются изменением уровней билирубина, трансаминаз, альбумина и показателей коагулограммы.

На этапе планирования лекарственного противоопухолевого лечения даже больному с нормальными лабораторными показателями необходим учет ряда неблагоприятных факторов, повышающих вероятность развития тяжелой почечной недостаточности:

- врожденная патология почек (поликистоз почек, удвоенная, подковообразная, единственная почка и т.п.);

- сахарный диабет;
- выраженная патология сердечной и сосудистой систем с недостаточностью кровообращения;
- инфаркт миокарда в недавнем анамнезе;
- длительный анамнез артериальной гипертензии;
- наличие системных заболеваний (ревматизм, системная красная волчанка и т.п.);
- проблемный акушерско-гинекологический анамнез;
- недавно перенесенные инфекции, включая вирусные;
- потенциальная нефротоксичность постоянно принимаемых лекарственных средств;
- недавний прием антибактериальных препаратов;
- характер предшествовавшего противоопухолевого лечения, включая хирургическое и лекарственное.

Наличие любого из вышеперечисленных факторов требует тщательного анализа и оценки 24-часового клиренса креатинина, при снижении которого до нижней границы нормальных значений возможна лабораторная оценка предикторов острой почечной недостаточности (NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin); KIM-1 (kidney injury molecule-1); IL-18; Cystatin C; L-FABP (liver fatty-acid binding protein)).

У больных с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли (начальные этапы лечения больных Т- и В-клеточной лимфомой с массивным поражением, острым лимфобластным лейкозом и т.п.) необходим мониторинг диуреза, сывороточных уровней калия, фосфора и кальция, начиная со 2-го часа после начала лечения.

Лабораторные данные:

- повышение уровня мочевой кислоты ≥ 476 мкмоль / л;
- гиперкалиемия ≥ 6 ммоль / л;
- гиперфосфатемия ≥ 2,1 ммоль / л у детей и ≥ 1,45 ммоль / л у взрослых;
- гипокальциемия ≤ 1,75 ммоль / л;
- либо изменение каждого из показателей на 25 % от нормальных значений.

Лечение

Лечение ПС — это лечение первичной опухоли.

Лекарственное лечение: симптоматическую терапию применяют в тех случаях, когда к моменту распознавания опухоль находится в неоперабельном состоянии. Так, соматостатин применяют для подавления секреции гастрина и купирования пароксизмов карциноидного синдрома.

Хирургические методы при условии возможности выполнения радикальной операции являются основными. В некоторых случаях, когда удаление первичного очага опухоли не представляется возможным, удаляют орган-мишень. Так, при синдроме Золлингера-Эллисона (гастриноме) при повторных кровотечениях из желудка производится гастрэктомия.

Взвешенный и рациональный подход к ранней диагностике, профилактике и лечению дисфункции органов естественной детоксикации позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений.

Список литературы:

1. Портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb
2. Контроль симптомов в паллиативной медицине. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2017
3. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2013
4. Справочники MSD, Паранеопластические синдромы. Авторы: Robert Peter Gale, MD, PhD, Imperial College London.
5. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014
6. Сопроводительная терапия в онкологии. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2016.