

Стратиков В.И.

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

Харьков - 2019

Министерство здравоохранения Украины
Харьковский национальный медицинский университет

Стариков В. И.

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ХАРЬКОВ - 2019

616-006

C-83

Предисловие

Злокачественные опухоли в большинстве экономически развитых стран мира вышли на второе место в структуре смертности населения. Первое место занимают болезни сердца и сосудов. Однако существующая тенденция роста заболеваемости злокачественными опухолями дает возможность предположить, что в ближайшие десятилетия они станут основной причиной смерти населения планеты, поэтому проблема злокачественных новообразований вышла за рамки сугубо медицинской и стала социальной.

Конец XX века ознаменовался многократным увеличением заболеваемости злокачественными опухолями почти всех локализаций. Причем по некоторым локализациям рост заболеваемости продолжается и сейчас (легкие, молочная железа, кожа, предстательная железа, тело матки). Это указывает на усиление воздействия канцерогенных факторов на организм человека. Разнообразие по своей природе факторы химические, физические, биологические и др. - приводят к одному и тому же явлению злокачественной трансформации клеток. Известно, что рак поражает все многоклеточные организмы: растения, насекомых, птиц. Эта древняя болезнь гораздо старше человека. До настоящего времени ученым не удалось дать исчерпывающего определения злокачественного процесса в силу его сложности и многостадийности развития. Однако в последнее десятилетие благодаря успехам молекулярной биологии, генетики, экспериментальной онкологии знания в области канцерогенеза расширились и систематизировались. Наука ближе подошла к решению проблемы злокачественных опухолей.

Научно-технический прогресс позволил изучать опухоли на уровне клеточного генома. Появились новые методы диагностики: компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое сканирование, что позволило визуализировать ранее недоступные зоны человеческого организма. Новое

к
SDVU Azborot-
resurs markazi

№ 33440

поколение волоконных эндоскопов позволило проникнуть практически в любой орган человека. Существенные успехи достигнуты и в изучении морфологии злокачественных опухолей, особенно в области цитологической диагностики. Претерпели изменения существующие подходы к хирургическому, лучевому и лекарственному лечению опухолей. Все это мы попытались отразить в представленном пособии по общей онкологии.

Мы не ставили цели охватить всю новую информацию о канцерогенезе и методах лечения, так как книга предназначена, в первую очередь, для студентов медицинских вузов, получающих базовую подготовку по онкологии. Книга может быть также полезна молодым специалистам: онкологам, хирургам, терапевтам и студентам биологических факультетов.

ПРЕДМЕТ «ОНКОЛОГИЯ»

Онкология - наука об опухолях, изучающая причины и механизмы их возникновения и развития, профилактику, диагностику и лечение. Онкология относится к числу медицинских специальностей, выделившихся для изучения определенной научной проблемы. Выделение специальности по проблемному принципу наиболее современно и перспективно, так как дает возможность привлекать к изучению проблемы самые различные методы исследования и лечения. В последние годы она начинает профилироваться в онкогинекологию, маммологию, лор-онкологию, торакальную онкологию, абдоминальную онкологию, онкоурологию, онкопроктологию, онкопедиатрию, лекарственную терапию и т.д.

Онкология как общебиологическая проблема связана с различными областями естествознания: генетикой, молекулярной биологией, социальной гигиеной, экологией.

Простейшее определение злокачественной опухоли можно сформулировать так: опухоль - это безудержный рост ткани с потерей ее дифференцировки (плюс ткань, минус дифференцировка). Однако такому определению противоречит тот факт, что в ряде случаев при росте опухоли, характеризующемся разрушением здоровых тканей, не всегда наблюдается симптом увеличения размеров ткани или органа.

Более полное определение опухоли дал известный ученый онколог Н.Н.Блохин. Он считал, что опухолевые заболевания представляют собой особый вид патологии, широко распространенный в живой природе, характеризующийся безудержным и относительно автономным ростом и размножением клеток в очаге заболевания. При этом рост опухоли происходит из первоначального зачатка, без вовлечения в этот процесс окружающих неизменных клеток. Однако злокачественная клетка передаст свои свойства и способность к росту

всем последующим поколениям клеток. При этом отмечается анаплазия ткани, т.е. возвращение ее к более примитивному типу. Характерным для злокачественных опухолей является также инфильтративный рост и метастазирование.

Злокачественный процесс имеет значительное число индивидуальных характеристик, которые невозможно охватить в кратком определении. В связи с этим мы сделали попытку дать свое определение злокачественной опухоли, указав лишь основные ее биологические свойства.

Злокачественная опухоль - это биологическая ткань, характеризующаяся неограниченным размножением трансформированных клеток, теряющая морфологические ориентиры гистогенеза и обладающая способностью клеток распространяться по организму и имплантироваться в других тканях с реализацией новых очагов опухолевого роста.

Доброкачественная опухоль характеризуется более высокой дифференцировкой клеток, медленным не инфильтрирующим ростом и отсутствием метастазирования.

Название большинства опухолей состоит из двух частей: первая часть содержит указание на источник развития опухоли (клетка, ткань, орган), к которому добавлен суффикс «ома», обозначающий «опухоль». Например, опухоль жировой ткани - **липома**, кости - **остеома**, железистой ткани - **аденома**. Иногда в названии подчеркивается клеточный состав опухоли (опухоль, исходящая из гистиоцитов, - **гистиоцитома**, из лимфоцитов - **лимфома**). В названии опухоли обычно указывают ее локализацию (например, липома плеча, фиброаденома молочной железы). Опухоль, содержащая элементы эмбриональной ткани, называется **эмбрионой**, или **тератомой**.

Большая часть злокачественных опухолей человека представлена опухолями из эпителия (**рак**) и опухолями из соединительной ткани (**саркома**). У взрослых около 90 % всех злокачественных солидных опухолей составляют раки и около

10 % саркомы. У детей наоборот, саркомы составляют 90 % всех солидных опухолей, а раки менее 10 %.

Происхождение термина «рак» (carc) было связано со схожестью распространенного рака молочной железы с формой расходящихся в стороны ножек омара. Термин «саркома» (от греческого *sarx* - мясо и *oma* - опухоль) обусловлен некоторой схожестью ряда опухолей на разрезе с рыбьим мясом. Системные опухоли кроветворной ткани называются **гемобластомами**. Существует небольшая группа опухолей называемых **герминогенными**, - это опухоли из яичек и яичников.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Раздел онкологии, изучающий пространственно-временные особенности распространения злокачественных опухолей для выяснения этиологии опухолей человека и организации противораковой борьбы, называется **эпидемиологией злокачественных опухолей**.

Основными задачами эпидемиологии злокачественных опухолей является изучение распространенности опухолей среди различных групп населения и на различных территориях, выявление факторов, влияющих на заболеваемость, разработка на этой основе мероприятий профилактики злокачественных опухолей, изучение эффективности этих мероприятий.

По данным ВОЗ, около 90 % случаев возникновения злокачественных опухолей связаны с факторами окружающей среды (экзогенные), остальные 10 % обусловлены генетическими причинами, гормонами и вирусами (эндогенные). Доказано, что нет такой национальности или этнической группы, в которой не были бы зарегистрированы злокачественные опухоли. Однако в различных регионах и у отдельных групп населения существует выраженное различие в частоте отдельных локализаций злокачественных опухолей.

Так, большой неравномерностью географической распространенности характеризуется, например, рак желудка. Если в Японии, Исландии, Чили это заболевание очень распространено, то в США, Индонезии и Египте оно встречается редко. Объясняется это ролью генетических факторов и влиянием традиционных привычек питания населения. Имеют значения также состав и соотношение микроэлементов в почве и питьевой воде.

Существуют опухоли, присущие только отдельным регионам. В частности, Африканскому - лимфома Беркитта. Первичный рак печени встречается у жителей Африки в несколько раз чаще, чем у жителей Америки или Европейского континента.

В изучении эпидемиологии злокачественных опухолей используют два основных метода - **описательный** (дескриптивный) и **аналитический**. С помощью **описательного метода** изучают комплексное влияние факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными опухолями, регистрируют особенности распространения рака и изменение заболеваемости во времени, опираясь на демографические методы и математическую статистику. С помощью **аналитического метода** уточняют и выявляют факторы риска по специальным программам с использованием карт обследования и их обработкой на ЭВМ с применением многофакторного анализа. В основе аналитического метода лежат ретроспективный и проспективный анализы.

В эпидемиологии злокачественных опухолей большой интерес представляют половые различия. У мужчин чаще, чем у женщин, встречается рак легкого, желудка, гортани, полости рта и пищевода. У женщин значительно чаще, чем у мужчин, встречается рак щитовидной железы, печени и желчного пузыря. Наиболее часто заболеваемость или смертность выражают в количестве случаев на 100 тыс. жителей. Если при этом не учитывается возрастная структура населения, этот показатель называют **грубым**, а если учитывается, то - **стандартизованным**. В этом случае данный показатель свидетельствует о

заболеваемости или смертности на 100 тыс. жителей определенного возраста. За стандарт принимается определенный возрастной состав. Так, существуют мировой, европейский и другие стандарты.

Согласно официальным данным, в 1997 г. показатель заболеваемости в Украине вырос до 314 на 100 тыс населения, что соответствует 159 233 новым случаям рака. В сравнении с 1992 г. прирост заболеваемости составил 0,7 %. **Рост заболеваемости характерен для рака ротовой полости, легкого, ободочной и прямой кишки, кожи, молочной железы, тела матки, предстательной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы.** Наиболее выраженный прирост показателей заболеваемости сравнительно с 1992 г. отмечен при злокачественных новообразованиях щитовидной железы - 40 %, кожи - 26 %, предстательной железы - 25,4 %. Наблюдается снижение заболеваемости раком губы, пищевода, желудка, гортани, яичников. Структура онкологической заболеваемости мужского и женского населения в Европе и в Украине различна (рис. 1, 2). Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в Украине составляет 343,7 на 100 тыс. населения, женского - 289,1 на 100 тыс.

6

9

Легкое	Молочная железа
Желудок	Кожа
Кожа	Тело матки
Предстательная железа	Желудок
Лимфатическая и <u>кроветворная ткань</u>	Шейка матки

Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости у мужчин и женщин в

Европе.

с?	9
Легкое	Молочная железа
Желудок	Шейка матки
Толстая кишка	Толстая кишка
Полость рта и глотка	Желудок
Предстательная железа	Тело матки

Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости у мужчин и женщин в Украине.

Следует отметить, что у мужчин в возрастных группах от 30-34 до 60-64 лет наблюдается рост показателей заболеваемости в каждой следующей в 1,5-2 раза сравнительно с предыдущей. Начиная с возраста 80-84 года и дальше наблюдается снижение показателей заболеваемости.

У женщин резкий подъем уровня заболеваемости (в 1,5-1,8 раза) начинается с 25-29 лет и заканчивается в возрасте 65-69 лет, а с 80 лет идет снижение показателя заболеваемости почти по всем локализациям.

Таким образом, онкологическая заболеваемость населения Украины сохраняет устойчивую тенденцию к росту. Основные места в структуре онкозаболеваемости сохраняют рак легкого, молочной железы, кожи, желудка, толстого кишечника, предстательной железы, тела матки.

Приведенные данные подтверждают тезис о том, что рак - болезнь старости, и поэтому с нарастанием удельного веса лиц пожилого и старческого возраста увеличивается и абсолютное число заболевших злокачественными опухолями. Если абстрагироваться и представить, что население перестанет умирать от

инфарктов, инсультов и других заболеваний, то допустимо предположение, что все по мере старения заболеют злокачественными новообразованиями. Государственная система регистрации рака в Украине существует более 50 лет, однако создание и использование информационной технологии для изучения онкоэпидемиологических процессов началось с 1992 г., а законодательно закреплено МЗ Украины приказом № 10 от 22.01.1996 г. «О создании национального канцер-регистра Украины». Согласно этому приказу все онкологические учреждения Украины должны перейти на автоматизированную систему обработки информации об онкологических больных по единой информационной технологии. Кроме того, ежегодно в Центр медстатистики МЗ Украины онкологические учреждения должны подавать на магнитных носителях информацию об онкологических больных (форма № У-30-6 «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного на злокачественные новообразования»), которая вводится в Центральный канцер-регистр, что позволяет осуществлять контроль качества данных и проводить обмен информацией между регионами. К специальной медицинской документации относится форма № 090/у «Извещение о больном с впервые установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования». Заполняется врачом любого лечебного учреждения, выявившим новый случай заболеваемости злокачественной опухолью. На основании этого документа больной ставится на учет в онкологическом диспансере и на него заводится контрольная карта диспансерного наблюдения (форма № У-30-6). Существует также форма 27- онко - выписка из истории болезни больного со злокачественной опухолью. Сведения из формы 27-онко вносятся в форму № У-30-6, которая хранится в онкодиспансере. Кроме указанных документов при выявлении первичного больного с запущенным опухолевым процессом заполняется «Протокол запущенности» форма № 027-онко в 2 экземплярах, один из которых направляется в

онкодиспансер, а второй остается в лечебном учреждении для разбора на «Противораковой комиссии».

В 1996 г. абсолютное число случаев смерти от злокачественных новообразований в Украине составило 98 434, г.е. 193,5 на 100 тыс населения. Среди отдельных форм рака следует отметить уменьшение вклада в формирование онкологической смертности от рака легкого, желудка, шейки матки, злокачественных новообразований мочевыделительных органов и кожи.

В структуре онкологической смертности населения в 1996 году ведущие места заняли:

- рак легкого- 20,1 %.
- рак желудка- 13,6 %.
- колоректальный рак- 11, 2 %.
- рак молочной железы- 7,8 %.
- злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани- 5,3 %.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Этиология опухолей - это учение об условиях и причинах их возникновения. На сегодня существует большое количество теорий происхождения опухолей, многие из которых имеют теоретическое объяснение и подтверждение на практике.

Наиболее изученными являются теории химического, физического и биологического канцерогенеза.

Комитет экспертов ВОЗ дал следующее определение понятия «канцероген». **Канцерогеном** (физическим, химическим или биологическим) называют агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразования, независимо от

механизма его действия или степени специфичности эффекта. Канцероген - это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызывать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками.

Свидетельством ключевой роли мутации в превращении нормальной клетки в опухолевую являются данные о том, что замена лишь одного нуклеотида в протоонкогенах человека может вызвать их функционирование как онкогенов и в ряде случаев последующую злокачественную трансформацию клеток. **Проканцерогенами** называют химические вещества, которые, пройдя в организме ряд метаболических процессов, становятся способными вызывать развитие злокачественных опухолей.

Теория химического канцерогенеза

Случаи возникновения рака мошонки у молодых трубочистов были описаны в Англии еще в 1775 г. (Персиваль Потт). Однако получить опухоль с помощью канцерогенных веществ удалось впервые японским ученым К. Ямагива и К. Ишикава лишь в 1915 г. Они индуцировали опухоль кожи у лабораторных животных путем систематического втирания в кожу ушной раковины каменноугольной смолы.

Группа химических канцерогенов является наиболее многочисленной, так как сегодня известно более 2 тыс. химических веществ, способных вызывать злокачественные опухоли. По химической структуре канцерогенные вещества принадлежат к различным классам неорганических и органических соединений. Химические канцерогены можно разделить на следующие группы: органического происхождения, неорганического происхождения и эндогенные вещества. К органическим канцерогенам относятся полициклические

ароматические углеводороды. Это продукты неполного сгорания, содержащиеся в табачном дыме, в выхлопных газах автотранспорта, в дыме доменных печей, в продуктах копчения.

Ароматические азосоединения в больших количествах содержатся в азокрасителях, применяемых для окраски натуральных и синтетических тканей, для цветной печати и полиграфии, в косметике. Ароматические аминсоединения находят применение в различных областях промышленности. Они используются для синтеза бензидиновых красителей, синтеза лекарственных препаратов, инсектицидов. Производные аминсоединений ответственны за развитие так называемого «анилинового рака» мочевого пузыря у рабочих анилиноокрасочной промышленности.

Нитрозосоединения и нитрамыны в условиях организма химически стабильны, их биологический эффект объясняется действием активных метаболитов, образующихся под влиянием оксидов. Нитрозамины используются в качестве полупродуктов при синтезе красителей, лекарств, полимерных материалов, пестицидов. Нитрамыны используются в качестве растворителей типографских красок, антикоррозийных средств, полупродуктов для синтеза гербицидов. Кроме производственного контакта с нитрозаминами, человек может подвергаться их действию через продукты питания и воду. В связи с широким применением нитритов в качестве консервантов одной из задач является уменьшение их содержания в пищевых продуктах.

В экспериментах на животных удалось установить, что ряд металлов и металлоидов обладает канцерогенной активностью. К ним относят **никель, хром, мышьяк, кадмий, бериллий, кобальт, свинец, титан, цинк, железо.**

Имеются эпидемиологические данные, свидетельствующие о канцерогенной опасности для человека технологических процессов, связанных с очисткой и обогащением никеля, добычей гематита (диоксида железа), контактом с хромом и его солями, мышьяком. Показано, что соли мышьяка приводят к развитию

опухолей легкого и аденокарциномы желудка у экспериментальных животных. Особое место как канцерогену отводится **асбесту**, который относится к природным силикатным материалам. У рабочих, занятых добычей и переработкой асбеста, возникают рак легкого и мезотелиома плевры. Установлена также роль асбеста в развитии опухолей желудочно-кишечного тракта

Наряду с канцерогенами антропогенного генеза известно более 20 канцерогенов природного происхождения. К ним относятся некоторые алкалоиды растительного происхождения, продукты жизнедеятельности ряда бактерий и плесневых грибов.

Особое внимание привлекает **афлатоксин** - продукт жизнедеятельности плесневого гриба *Aspergillus flavus*. Часто этот грибок содержится на земляных орехах (арахис). Афлатоксины - высокоактивные канцерогены. Считают, что высокая заболеваемость раком печени в Африке связана с действием афлатоксина, так как наиболее благоприятным условием для роста плесени является тропический климат Африканского континента.

Эндогенные канцерогенные вещества также могут явиться причиной ряда злокачественных опухолей. Появление этих канцерогенов связано с генетическими, гормональными и обменными нарушениями. Доказаны бластомогенные свойства эндогенно образующихся веществ - метаболитов **триптофана** и **тирозина**. В частности, выявлена роль метаболитов триптофана в возникновении рака мочевого пузыря, легких, печени, матки, яичников и лейкозов.

В настоящее время имеются доказательства канцерогенного действия ряда гормонов **эстрогенов**, **андрогенов**, **кортикостероидов**. Высказывается предположение о том, что избыточная функция гипофиза оказывает прямое канцерогенное действие.

Теория физического канцерогенеза

К физическим факторам внешней среды, способным индуцировать злокачественные опухоли, относят ультрафиолетовую радиацию, ионизирующее излучение, которое делится на электромагнитное (фотонное) и корпускулярное. К электромагнитному излучению относятся рентгеновское и гамма-излучение. Корпускулярное излучение представлено элементарными частицами: электронами, протонами, нейтронами или альфа-частицами. Актуальным на сегодня является влияние на организм человека не только внешнего излучения, но и эндогенного, связанного с инкорпорацией радионуклидов ингаляционным путем или с пищей.

Еще в период до открытия и испытания ядерного оружия два американских исследователя March и Ulrich, анализируя причины смерти врачей, пришли к выводу, что смертность от лейкозов среди рентгенологов в 9 раз выше, чем среди врачей других специальностей.

Последствия трагических событий атомной бомбардировки в Японии свидетельствуют о многократном росте среди пострадавших заболеваемости лейкозами, раком легкого, грудной и щитовидной желез. Так же, как и химические канцерогены, ионизирующее излучение обладает исключительной политропностью действия. Оно вызывает опухоли практически во всех органах и тканях.

При внешнем воздействии опухоли возникают, как правило, в пределах облученных тканей, при действии радионуклидов - в очагах депонирования. В связи с этим различают остеотропные (стронций, радий), тиреотропные (йод) и другие радионуклиды. Например, инкорпорированные остеотропные радионуклиды ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{140}Ba , ^{45}Ca вызывают опухоли костей и прилежащих тканей. Гепатотропные ^{144}Ce , ^{140}La , ^{147}Pm , ^{232}Th , ^{198}Au депонируются в печени и костях, индуцируя опухоли печени, костей, кроветворной ткани, желудка,

толстой кишки.

Канцерогенное действие ионизирующего излучения не всегда находится в прямой зависимости от дозы излучения. Известно, что даже самые небольшие однократные дозы, а тем более частое облучение малыми дозами могут оказывать канцерогенный эффект. Это позволило сформулировать концепцию «беспопороговости», согласно которой любая доза излучения может увеличивать число вредных генетических мутаций и вызывать развитие злокачественных новообразований. В то же время частота возникновения опухоли при местном облучении коррелирует с величиной поглощенной дозы.

Канцерогенное действие ультрафиолетовых лучей известно давно. Максимальный биологический эффект наблюдается для излучения 280-320 нм. Длительное воздействие ультрафиолетовых лучей приводит к развитию злокачественных эпителиальных (рак) и соединительнотканых (саркома) опухолей в местах открытых солнечному излучению.

По эпидемиологическим данным, частота опухолей кожи выше у лиц, проживающих в южных регионах страны (республика Крым, Одесская область) и подвергающихся длительно инсоляции. С канцерогенным действием ультрафиолетовых лучей связывают и рост частоты меланом кожи, регистрируемый в последние годы. Считают, что механизм действия ионизирующей радиации и ультрафиолетовых лучей связан с активацией перекисного окисления липидов вследствие образования высокоактивных радикалов при гидролизе воды в клетке.

Данные о роли травмы при развитии опухолей противоречивы. Существуют наблюдения, указывающие на связь опухоли с предшествующей травмой: механической, термической и химической. Примером может являться развитие рака на месте келоидных послеожоговых рубцов кожи и пищевода после химических ожогов. Имеются сообщения о связи механической травмы с развитием остеогенной саркомы и саркомы Юинга. Описаны случаи

возникновения новообразований при длительном нахождении конкрементов в желчном пузыре, почечной лоханке, мочевом пузыре. Возможно, механическая травма играет опосредованную роль в возникновении злокачественной опухоли.

Биологическая теория канцерогенеза

К биологическим канцерогенам относится многочисленная группа вирусов и некоторые простейшие.

Этиологическая роль вируса в возникновении злокачественных опухолей была впервые доказана опытами Ф.П.Рауса (1911). С помощью фильтрата, не содержащего опухолевых клеток, ему удалось перевить саркому цыплят. В результате был открыт онкогенный вирус. Впоследствии были открыты вирус Биттнера, вызывающий рак молочных желез, вирусы лейкозов и саркомы мышей. Было установлено, что онкогенные вирусы могут передаваться путем горизонтальной инфекции и по вертикали, т.е. от матери потомству трансвариально или через молоко.

К настоящему времени онкогенная активность обнаружена более чем у 150 типов РНК и ДНК содержащих вирусов. Они индуцируют опухоли, в основном лейкозы и саркомы у птиц, рептилий, млекопитающих (крыс, мышей, хомяков, собак, обезьян).

Открытие онкогенных вирусов у птиц и мышей послужило основой создания вирусогенетической теории, автором которой стал Л.А.Зильбер (1966). В одной из монографий он писал: «При действии опухолевых вирусов на клетку нормальная клетка превращается в опухолевую, и это изменение носит наследственный характер. Вирус, совершивший это превращение, уже не играет роли в дальнейшем развитии опухоли».

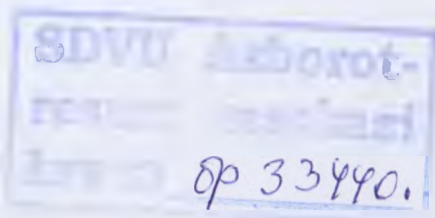
Главное положение вирусогенетической теории Л. А.Зильбера заключается в том, что при контакте вируса с чувствительной к нему клеткой происходит

депротеинизация вируса, освобождается нуклеиновая кислота, которая внедряется в цитоплазму клетки, а затем в ядро. Вирусный геном или его часть внедряется в геном клетки. В клеточный геном поступает новая информация, что в ряде случаев ведет к ее трансформации

Необходимым условием малигнизации клеток под действием онковирусов является физическая интеграция генетических материалов вируса и клетки с последующим функционированием вирусных генов, появлением вирусспецифических онкобелков и их влиянием на клеточные процессы, связанные с пролиферацией и дифференцировкой. Вирус не онкогенен, пока его геном не инкорпорирован клеточным геномом. После интеграции и встраивания вирусного генома в клеточный вирусогенетическая информация транскрибируется клеточными РНК-полимеразами и подчиняется законам клеточной ДНК. Экспрессия вирусных генов превращает нормальную клетку в опухолевую.

Причастность вируса к возникновению злокачественных опухолей у человека доказана при небольшом числе заболеваний. Первым ретровирусом, участие которого доказано в патогенезе злокачественных опухолей человека, явился ретровирус HTLV-I - возбудитель Т-клеточного лимфолейкоза. Заболевание встречается в юго-западных регионах Японии и на островах Карибского бассейна. Имеются данные о вертикальной передаче HTLV от матери к ребенку. Установлена также роль цитомегаловируса из рода вируса герпеса в возникновении Африканской лимфосаркомы Беркитта. Болезнь описана в 1958 г. Д.Беркитгом. Из культуры клеток опухоли М.Эпштейном и Дж.Барром был выделен вирус, названный вирусом Эпштейна-Барра. Вирусы этой группы часто выявляют и при раке шейки матки.

Высказывается предположение о канцерогенном действии аденовирусов при опухолях ротоглотки, а также вируса гепатита HBV при развитии гепатоцеллюлярного рака.



Изучение роли вируса в патогенезе опухолей человека является сложной задачей, так как между воздействием вируса и появлением опухоли проходит большой срок, иногда в несколько лет. Кроме того, не всегда вирус, вызвавший развитие злокачественной опухоли, присутствует в ней.

Генетическая теория канцерогенеза

Как показывают многочисленные исследования, рак является следствием генетической болезни клетки, связанной с мутацией в ДНК, которая и дает начало опухолевому клону. Большинство опухолей связано с соматическими мутациями, не передающимися по наследству. Наследственные формы злокачественных опухолей составляют около 7 % и делятся на три группы. Первая группа наследует ген, вызывающий определенную форму рака (ретинобластома, опухоль Вильмса). Вторая группа наследует ген, повышающий риск развития рака определенной локализации (рак молочной железы, пигментная кератоидерма). Это связано с нарушением репарации ДНК, т. е. с понижением эффективности ликвидации мутаций на уровне клетки. Третья группа - полигенное наследование: опухоль возникает при сочетании у больного нескольких наследственных признаков, связанных с нарушением иммунитета, что обуславливает понижение эффективности элиминации трансформированных клеток.

Ретинобластома развивается в раннем детском возрасте и исходит из нервных клеток сетчатой оболочки глаза. Заболевание передается по аутосомно-доминантному признаку и связано с делецией длинного плеча 13-й хромосомы. Опухоль Вильмса составляет около 20 % всех раков у детей. Развивается чаще в возрасте до 3 лет. Наследственно обусловлено более 30 % случаев опухоли. Существуют две формы наследования: аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная. В некоторых случаях отмечается делеция короткого плеча 11-й

хромосомы.

При болезни Дауна (трисомия 21-й пары хромосом) миелоблейкозы встречаются в 20-30 раз чаще, чем у остальной популяции. Это косвенно свидетельствует о роли генетического фактора в развитии злокачественных новообразований. Таким образом, нами приведены четыре группы факторов, принципиально отличающихся друг от друга (химические, физические, биологические, генетические) и способных вызвать злокачественную трансформацию клетки. Приведенные теории, основанные на многих неопровержимых фактах, легли в основу современных концепций происхождения злокачественных опухолей. Злокачественная трансформация как частный случай изменения наследственности клетки представляет собой многоэтапный процесс функциональной перестройки генетического аппарата, который может быть индуцирован различными факторами. Это позволяет сделать вывод о том, что злокачественные опухоли являются мультифакторным заболеванием.

Фазы злокачественной трансформации клетки

Впервые гипотезу о многостадийности канцерогенеза сформулировал I.Foulds (1976), согласно которой различают три фазы канцерогенеза: **инициация, промоция, прогрессия**, последовательно переходящие друг в друга (рис. 3). **Инициация** - начальная стадия канцерогенеза, заключающаяся в трансформации клеток с наследственно закрепленными свойствами: имморта́льностью, блокированной терминальной дифференцировкой, способностью к промоции.

Как уже отмечалось, любой канцерогенный фактор в конечном итоге действует на генетический аппарат клетки, ответственный за размножение, дифференцировку и наследственность.

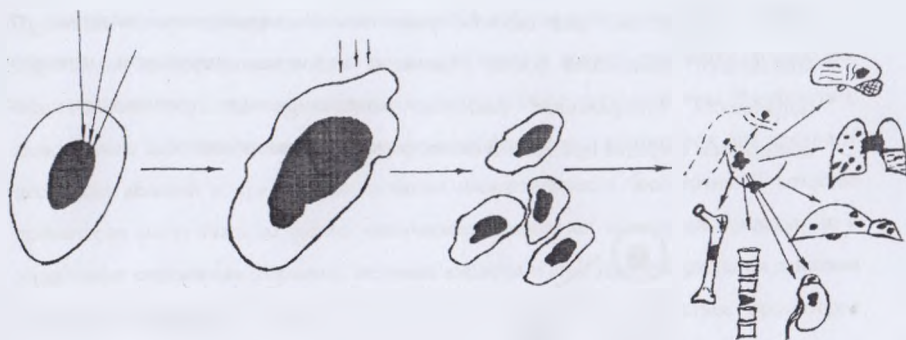


Рис. 3. Фазы канцерогенеза.

Каждая клетка в ядре имеет регулирующие белки, которые могут останавливать нерегулируемый рост. Это так называемые супрессорные гены (например, p53). В случае их мутации и потери способности продуцировать соответствующие белки торможения клетка начинает бесконтрольно делиться. Мутация или даже небольшое изменение формы молекулы приводит к тому, что белок не способен выполнять свою супрессивную функцию. Мутации p53 обнаружены при многих солидных опухолях. Кроме того, хорошо известны мутации так называемого гена «предрасположенности» к раку грудной железы (BRCA-1), который обнаружен в семьях с высокой заболеваемостью этой патологией.

В настоящее время известно, что в процессе инициации происходит множество достаточно сложных повреждений и изменений генетического аппарата (мутаций), которые к тому же не должны быть ликвидированы восстановительными клеточными механизмами (рис. 4). Вероятность успешной инициации невысока.

Канцерогенному воздействию и последующей неопластической трансформации подвергается множество клеток. Однако большинство неопластических или пренеопластических клеток в ткани, подвергшейся экспозиции канцерогенами, никогда в дальнейшем не пролиферирует или разрушается до прогрессирования.

Клетки приобретают ряд свойств, ранее им не характерных, например утрата контактного торможения роста, упрощение структуры цитоскелета, изменения в потребности гуморальных факторов, контролирующих размножение клеток, повышенная секреция протеолитических ферментов, участвующих

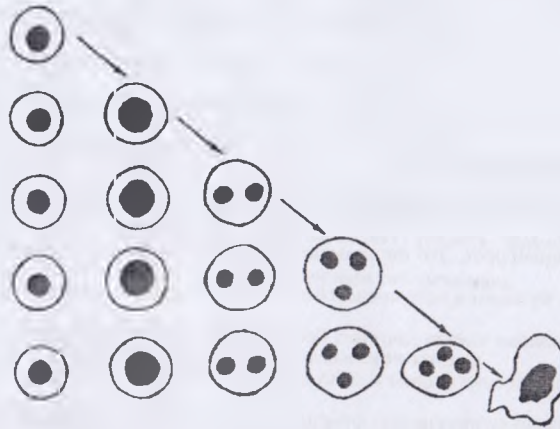


Рис. 4. Изменения генетического аппарата в процессе канцерогенеза.

в последующем в деструкции межклеточного матрикса. К дифференцировочным признакам трансформации относятся изменения белкового, фосфолипидного, гликопротеидного спектров клеточных структур, антигенного свойства, синтез белков характерных для эмбриогенеза.

Большинство клеток, подвергшихся действию канцерогенов и претерпевших вследствие этого мутации, погибает. Для того, чтобы состоялась опухоль, иницированная клетка должна разделить несколько раз, закрепить таким образом генотип и передать его дочерним клеткам. Считают, что если на клетку, прошедшую фазу инициации, прекращается воздействие канцерогена, дальнейшее развитие клетки и деление также прекращается.

Промоция является следующей за инициацией фазой канцерогенеза. Для генетического закрепления приобретенных в фазе инициации качеств должна произойти репликация поврежденной клетки до того, как эти повреждения будут восстановлены. В результате дальнейшего действия на клетку определенных факторов - промоторов она проходит несколько делений и приобретает свойство иммортальности бессмертия. В качестве промоторов могут быть не только химические соединения экзогенной природы, но и эндогенные соединения (гормоны, желчные кислоты и др.). При прекращении действия промоторов наступает обратимость процесса канцерогенеза. Действие промоторов должно быть длительным

Как уже отмечалось, основным свойством трансформированной клетки является ее иммортальность. При наличии питательной среды злокачественные клетки делятся бесконечное число раз. В организме человека деление опухолевых клеток продолжается вплоть до его смерти.

В 1961 г. англичане L.Hayflick и P.S.Moorhead сделали чрезвычайно важное открытие. Они установили, что нормальные соматические клетки имеют ограниченный репликационный потенциал. В частности, фибробласты кожи человека на питательной среде делятся примерно 50 раз, после чего скорость деления снижается, и в них отмечаются морфологические изменения, характерные для старых клеток. Далее наступает апоптоз - биологическая смерть клетки.

В последующем удалось установить, что терминальные участки хромосомы, именуемые теломерами, укорачиваются с каждым клеточным делением. Сейчас известно, что теломеразный участок ДНК состоит более чем из 1000 нуклеотидных повторов ТТАООО. Поскольку во время репликации ДНК эззим ДНК-полимеразы не может обеспечить репликации концевых нуклеотидов в нитке ДНК, то с каждым последующим делением клетки длина хромосомы укорачивается примерно на 10-20 теломеразных фрагментов. И когда

теломеразные участки ДНК сокращаются на 1000 нуклеотидных повторов (примерно 50 делений), в ней происходят нарушения, несовместимые с нормальным существованием клетки, что сопровождается апоптозом, поэтому здоровая клетка как бы имеет «биологические часы». Данный феномен был назван **лимитом Хейфлика**. В раковых клетках имеется активный фермент теломераза, который постоянно наращивает убывающие при делении участки хромосомы, поэтому, несмотря на свою «старость», продолжительность жизни злокачественных клеток практически не ограничена. Опухолевые клетки преодолевают лимит Хейфлика, делятся бесконечное количество раз, значительно превышая регламентированное число делений нормальных клеток. Более того, злокачественные клетки делятся чаще, чем здоровые, и живут дольше.

Прогрессия является третьей фазой канцерогенеза и заключается в приобретении опухолью в процессе роста более злокачественных свойств, в упрощении структуры и функций ее клеток. Прогрессия опухоли обусловлена гетерогенностью популяции опухолевых клеток и их генетической нестабильностью, которая приводит к дополнительным мутациям, в результате которых клетки теряют способность к дифференцировке и выполнению своих нормальных функций, вследствие чего опухоль утрачивает органотипическое и гистотипическое строение. Ко времени клинического проявления опухоль представляет собой популяцию фенотипически и генетически гетерогенных клеток, что обусловлено их генетической нестабильностью и является проявлением прогрессии, означающей эволюцию «от плохого к худшему» (Tubiana M., 1991).

Популяции злокачественных клеток одной и той же опухоли различаются по метастатическому потенциалу, радиорезистентности, чувствительности к противоопухолевым средствам. Повышение генетической нестабильности опухолевых клеток, нарастание числа хромосомных аномалий сопровождается

снижением их дифференцировки. Нестабильность генома малигнизированной клетки является ведущим признаком, по которому идет отбор при канцерогенезе. В процессе прогрессии снижается дифференцировка опухоли, в результате чего на основании только микроскопического исследования иногда становится невозможным определить ее органную принадлежность. При дальнейшем нарастании анаплазии опухоль становится недифференцированной и установить ее гистогенез часто не представляется возможным.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Метастазирование одно из основных биологических свойств злокачественных опухолей. Метастазы обнаруживаются более чем у 80 % онкологических больных и являются основной причиной их гибели.

Считают, что формирование метастазов является длительным процессом, начинающимся на ранних этапах развития опухоли. Теоретическая возможность метастазирования появляется уже с началом ангиогенеза опухоли. Это имеет место после того как количество опухолевых клеток превысит 1000 (10^3), а диаметр опухоли достигнет 0,5 мм. С этого момента раковые клетки могут попадать в кровяное русло.

Лимфогенное метастазирование характерно для опухолей эпителиального генеза (рак).

Гематогенное метастазирование характерно для сарком.

Регионарные лимфатические узлы не являются механическим барьером для опухолевых клеток, поэтому лимфогенная и гематогенная диссеминация происходит одновременно.

Процесс метастазирования включает в себя следующие **этапы**: отделение опухолевых клеток от первичного узла, инвазию опухолевыми клетками кровеносных и лимфатических сосудов (интравасация), циркуляцию в организме, фиксацию в кровеносных сосудах (седиментация), выход за пределы сосуда

(экстравазация), имплантация клеток с последующим ростом метастатического узла (рис. 5).

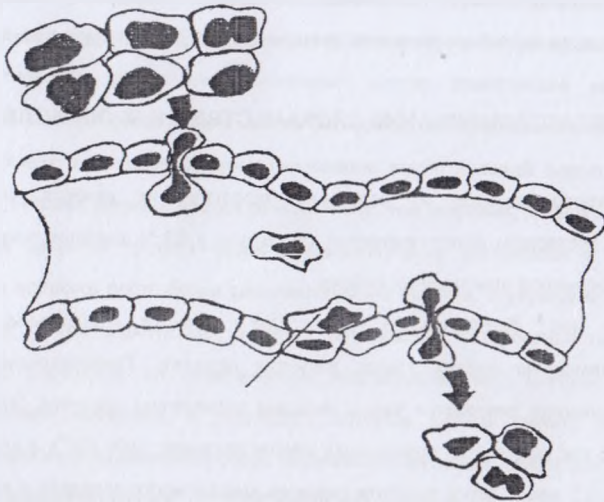


Рис. 5. Этапы метастазирования злокачественных клеток.

В первой фазе существенную роль играют повышенное гидростатическое давление в опухоли, а также активные амёбовидные движения раковых клеток. Большинство (99 %) циркулирующих в крови опухолевых клеток погибают и только небольшое количество дает начало метастазам. Метастазирование может наблюдаться в любые органы и ткани, однако наиболее часто поражаются органы «мишени», к ним относятся **головной мозг, легкие, печень, почки, кости**. Поражение органов происходит в результате эмболизации капилляров клетками опухоли. Значительная роль в избирательном гематогенном метастазировании принадлежит эндотелию капилляров, обладающему органоспецифичностью. В эксперименте установлено, что опухолевые клетки

проявляют выраженные адгезивные свойства в отношении эндотелиальных клеток тех органов, которые чаще всего поражаются метастазами, поэтому предполагают, что опухолевые клетки обладают тропностью к эндотелию поражаемых органов.

Развитие метастазов определяется триадой факторов: свойствами опухолевых клеток, иммунологической реактивностью организма и функциональным состоянием органа, в который попали опухолевые клетки. Считают, что метастазы, как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли, в течение первых 20 удвоений (Furnier D. et al., 1985). Сроки клинической манифестации метастазов определяются скоростью роста их клеток. Известны случаи проявления метастазов через много лет (10-20) после удаления первичной опухоли. Такие метастазы называют «дремлющими». При экспериментальных и клинических наблюдениях установлено, что микроскопические опухоли могут давать множественные метастазы, которые растут быстрее первичного очага. Этим объясняются те случаи, когда первоначально обнаруживают метастаз и лишь через некоторое время первичную опухоль. Поэтому считают, что опухоль в период ее развернутой клинической картины является по существу системным заболеванием. Метастазирование коррелирует с размерами и степенью дифференцировки опухоли, а также зависит от исходной ткани и органа. Чем больше васкуляризован орган, в котором растет опухоль (легкие, почка, язык) тем вероятность метастазирования выше.

Продолжительность роста опухоли

Вопрос длительности развития опухоли в организме до настоящего времени окончательно не решен. В большей степени интересен вопрос продолжительности предклинического этапа.

Так как начальный этап канцерогенеза у человека остается за пределами

достижимости современных методов диагностики, о них можно судить только с помощью теоретических расчетов.

Согласно расчетам C.Henderson et al. (1989), опухоль может быть определена пальпаторно при достижении диаметра 1 см, в этом случае число клеток в ней составляет 10^9 . Для достижения этого размера требуется более 30 удвоений объема (делений) при условии развития ее из одной клетки. Авторы, предположив, что время деления клетки рака молочной железы в среднем составляет 100 дней, в результате расчетов получили продолжительность роста до клинической манифестации равную 10 годам. По данным Моисеенко В.М. и соавт. (1997) этот период может продолжаться от 1,75 г. при бурном росте опухоли с временем удвоения менее 35 дней до 18 лет в случае медленного роста с временем удвоения более 110 дней. При этом средняя продолжительность предклинического этапа составляет 8 лет. Существуют медленно растущие опухоли с временем удвоения 400 дней, которые не успевают достичь клинически определяемого размера на протяжении всей жизни. Подтверждением этого являются данные I.Andersen et al. (1985), которые при гистологическом исследовании послойных срезов молочных желез у женщин, умерших от различных причин, в 25 % выявили рак.

Период клинически определяемой опухоли длится в среднем около 3 лет, поэтому общая продолжительность развития опухоли от первой клетки до гибели больного может составлять 12-15 лет (рис. 6).

Преправивный и инвазивный рак

Развиваясь в эпителиальном слое, злокачественные клетки растут как вдоль, так и в глубину последнего. Как известно, эпителиальный слой отделяется от соединительной ткани, в том числе от лимфатических и кровеносных сосудов, **базальной мембраной**. В течение определенного времени она выполняет роль

барьера, который не дает возможности раковым клеткам контактировать с лимфатическими и кровеносными сосудами. Иными словами, наличие этого барьера делает, даже теоретически, невозможным попадание клеток опухоли в ток лимфы или кровь, поэтому, обладая признаками злокачественной опухоли, последняя не может метастазировать.

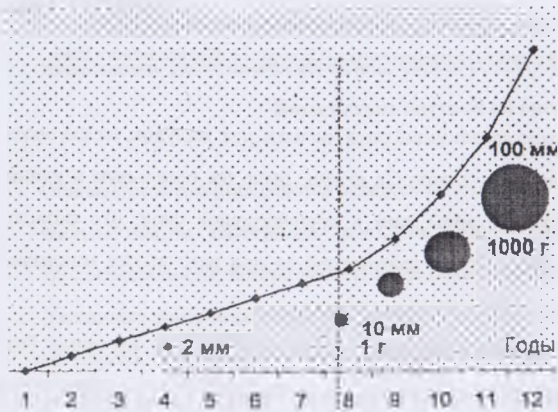


Рис. 6. Продолжительность развития злокачественной опухоли молочной железы.

Такую форму опухоли, при которой раковые клетки еще не разрушили базальной мембраны, называют **внутриэпителиальный преинвазивный рак** или **рак на месте** (*carcinoma in situ*). Этот термин предложен А.Бродерсом в 1932 г. Микроскопически при *in situ* весь эпителиальный пласт состоит из атипичных клеток, нарушена вертикальная анизоморфность (дифференцировка на слои), однако базальная мембрана сохранена (рис. 7).

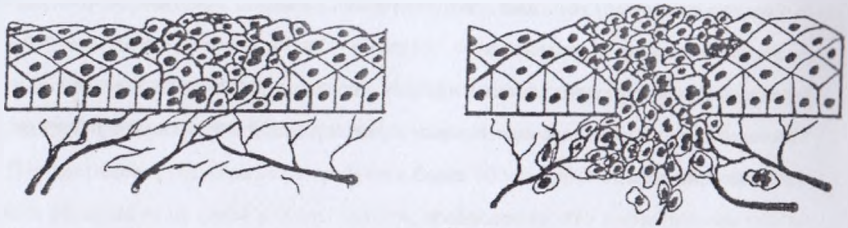


Рис. 7. Схематическое изображение (а) преинвазивного (Ca in situ) и (б) инвазивного рака.

В настоящее время при ряде локализаций рака (полость рта, желудок, шейка матки и др.) возможна диагностика опухоли в фазе Ca in situ. Было бы идеальным в клинической практике диагностировать все виды рака в преинвазивной фазе, что позволило бы излечивать всех заболевших. Объем вмешательства при раке in situ минимальный и позволяет сохранить орган.

Следующим этапом в развитии опухоли является прорыв ее клетками базальной мембраны. С этого момента *carcinoma in situ* трансформируется в инвазивный рак. Появляется возможность контакта клеток с лимфатическими и кровеносными сосудами и их инвазии. В этой стадии развития рака вероятность лимфогенного и гематогенного метастазирования еще не велика. Микроинвазивный рак не имеет клинических проявлений и может быть диагностирован только при микроскопическом исследовании. Клетки опухоли секретируют ангиогенный фактор, распространяющийся в ткани путем диффузии. Этот фактор стимулирует деление клеток эндотелия и вызывает пролиферацию капилляров. Васкуляризация опухоли резко ускоряет прогрессию и увеличивает вероятность метастазирования. Злокачественный рост происходит в первую очередь вдоль лимфатических и кровеносных сосудов. Клетки злокачественной опухоли вырабатывают также литические субстанции (фактор инвазии), действие которых сходно с эффектом гиалуронидазы и протеолитических ферментов. Литические вещества обеспечивают опухоли

возможность прорасти в нормальные ткани.

Многие онкологи считают, что только при достижении опухолью массы в 1 г ее можно обнаружить визуально, пальпаторно, рентгенологически и эндоскопически. Диаметр такой опухоли составляет примерно 1 см, и она может давать лимфогенные и гематогенные метастазы. Метастазирование зависит не только от размеров опухоли, но в большей степени от скорости деления опухолевых клеток и их дифференцировки, от локализации, гистологического типа, формы роста опухоли (экзофитная, эндофитная).

Воздействие опухоли на организм

Общие симптомы развиваются вследствие воздействия опухоли на организм. К наиболее частым общим симптомам относятся: общая слабость, утомляемость, снижение трудоспособности, потеря веса. Иногда больные отмечают отвращение к мясной пище. Указанные синдромы развиваются в ряде случаев задолго до клинического проявления основного заболевания. Под влиянием злокачественного процесса развиваются неонкологические заболевания, именуемые **паранеопластическими** синдромами. Они развиваются не вследствие прямого действия опухоли на ткани и органы, а в результате ее влияния на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма.

Паранеопластические синдромы носят неспецифический характер. По времени проявления они могут предшествовать клинической картине опухоли. Появление паранеоплазий связано с секрецией опухолью биологически активных веществ. Особенно характерна секреция эктопических гормонов при мелкоклеточном раке легкого, в частности адренкортикотропного, антидиуретического, меланоцитостимулирующего, а также серотонина, кальцитонина, рениноподобных веществ, инсулина, пролактина и оскитоцина. Согласно классификации Ю.И.Лорие, А.Е.Вермея и И.В.Поддубной (1972),

вторичные неспецифические синдромы при злокачественных опухолях подразделяются следующим образом:

1. **Обменно-эндокринные нарушения:** системная гипертрофическая остеоартропатия, гиперкальциемия, гиперурикемия, acantosis nigricans, карциноидный синдром, гиперфибриногенемия, синдром Иценко-Кушинга, гинекомастия, гипогликемическая кома, повышенная секреция антидиуретического гормона.
2. **Сосудистые (эндотелиальные) расстройства:** мигрирующий тромбофлебит, паранеопластический тромбоэндокардит.
3. **Вторичные аутоиммунные и аллергические синдромы:** дерматомиозит, склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и ревматоидный синдром, тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, нефротический синдром (амилоидоз, гломерулонефрит); аллергические синдромы (крапивница, анафилактический шок)
4. **Поражения центральной нервной системы и нейромышечные нарушения:** психозы и деменция, дегенерация коры мозжечка (синдром Ламберта-Итона), острая демиелинизация вещества головного или спинного мозга, периферическая сенсорная или сенсорно-моторная нейропатия.
5. **Прочие:** выпотной перикардит, стеаторея.

Синдром нарушения гемокоагуляции является характерным для многих локализаций злокачественных опухолей. Чрезмерное потребление опухолью фибриногена через хеморецепторы сосудов стимулируют его синтез в печени, в результате чего в крови устанавливается высокий уровень фибриногена. Помимо этого сама опухоль вырабатывает белок, который осаждает фибриноген, способствуя тем самым индукции внутрисосудистого тромбообразования. В свою очередь начавшаяся внутрисосудистая коагуляция ведет к активации физиологической противосвертывающей системы и выбросу в кровь гепарина и

активаторов фибринолиза. В результате этого истощаются функциональные ресурсы физиологической противосвертывающей системы и может наступить момент, когда она будет не в состоянии полностью нивелировать гиперкоагуляцию, что неминуемо ведет к развитию тромбоза. Изменение гемостатического потенциала у онкологических больных является причиной развития мигрирующего тромбофлебита. Процесс локализуется преимущественно в поверхностных венах нижних конечностей, но может располагаться также и в других областях тела. Паранеопластический тромбофлебит не поддается антикоагулянтной терапии.

Анемия среди гематопатий, сопутствующих злокачественному процессу, наблюдается довольно часто. Причиной ее развития может быть нарушение эритропоэза вследствие первичного или метастатического поражения костного мозга. Развитие аутоиммунной гемолитической анемии, часто являющейся симптомом опухолевого процесса, на фоне его распространения, поэтому прогноз при развившейся паранеопластической анемии нередко неблагоприятный.

У большинства онкологических больных отмечается повышение СОЭ более 30 мм/ч. Изменение этого показателя вызвано, по-видимому, повышением агрегационной способности эритроцитов и изменением белкового состава крови. **К синдромам поражения центральной нервной системы** относят карциноматозные нейропатии, проявляющиеся развитием психозов, энцефалопатий, миелопатий. У больных часто задолго до развития клиники рака легкого появляются расстройства психики и функций нервной системы, обусловленные сенсорной или сенсомоторной нейропатией. Преимущественное поражение белого вещества головного мозга протекает с очаговой симптоматикой - гемипарезами, афазией, а поражение серого вещества - с резким нарушением интеллекта, появлением депрессии. В 1957 г. Harrison с соавт. впервые описал **карциномный синдром** при

мелкоклеточном раке легкого. Клиника данного синдрома сопровождается учащением пульса, внезапной гиперемией лица и туловища, профузными поносами, болями в животе и мышечными болями.

Следует отметить, что паранеопластические заболевания часто исчезают после удаления злокачественной опухоли и вновь появляются при ее рецидивах или метастазах.

Нужно помнить, что паранеоплазии могут проявляться иногда на очень ранней стадии развития злокачественного процесса, когда диагностика его трудна или невозможна.

Первично-множественные опухоли

Злокачественные опухоли могут развиваться одновременно из нескольких зачатков в одном органе. В таких случаях говорят, что опухоль имеет мультицентричный рост. Мультицентричный рак часто встречается в молочных железах, желудке, толстом кишечнике, реже в легких, почках, печени. Злокачественные опухоли, локализующиеся в нескольких органах, получили название первично-множественных. Выявляемые одновременно или с интервалом менее чем 6 мес. они называются **синхронными**. Опухоли, которые развиваются последовательно через определенное время (более 6 мес.) в различных органах называют **метахронными**. Первично-множественные опухоли, развивающиеся в парных органах одной системы (легкие, почки, яички и др.), называют **корреспондирующимися**, а в органах разных систем (легкие и желудок, шейка матки и легкие, молочная железа и толстый кишечник) - **несистематизированными**.

Клинико-морфологическими критериями первичной множественности злокачественных опухолей являются:

- а) различия гистологической структуры опухолей;
- б) наличие регионарных метастазов каждой опухоли;

в) выявление рядом с опухолью предраковых изменений или рака in situ;

г) срок свыше 5 лет между выявлением метасинхронных опухолей.

При наличии опухолевого поражения в 2 органах необходимо исключить метастатическое поражение одного из них

ПРЕДРАК И ПРОФИЛАКТИКА РАКА

В течение длительного времени патогенез злокачественных опухолей неразрывно связывали с фазой предрака. Многие онкологи считали, что нет рака без предрака.

Под термином «предрак» следует понимать такие длительно существующие хронические заболевания, на почве которых всегда или часто возникают злокачественные новообразования. Заболевания, на почве которых всегда развиваются злокачественные опухоли, называют **облигатными** предраками. К ним относятся гиперкератоз, пигментная ксеродерма, системная красная волчанка, болезнь Боуэна, семейный полипоз желудка и толстого кишечника. Заболевания, которые не всегда, но часто трансформируются в рак, называются **факультативными** предраками. Факультативных предраков значительно больше, чем облигатных. К ним относятся лейкоплакии, трофические язвы конечностей, хронические язвы желудка, гастрит с пониженной секреторной функцией, фиброаденоматоз молочных желез, рубцы после ожогов и др. Знание предраковых заболеваний делает необходимым тщательное наблюдение за данным контингентом людей и дает возможность путем радикального лечения* всех больных с предраковой патологией проводить профилактику злокачественных опухолей.

Под профилактикой злокачественных опухолей понимают систему мероприятий, направленных на предотвращение развития злокачественных опухолей у населения.

Профилактика делится на **первичную** и **вторичную**.

Первичная профилактика предполагает систему социально-гигиенических мероприятий, направленных на устранение факторов риска и повышение неспецифической противоопухолевой резистентности организма человека. Основные направления первичной профилактики злокачественных опухолей:

- а) охрана окружающей среды от загрязнения канцерогенными веществами;
- б) соблюдение техники безопасности на вредном производстве;
- в) употребление экологически чистых продуктов и применение лекарств, не обладающих канцерогенным эффектом;
- г) отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя);
- д) рациональное питание (употребление пищи, богатой витаминами группы А, С, Е и содержащей достаточное количество клетчатки).

Вторичная профилактика злокачественных опухолей заключается в лечении предопухолевых заболеваний (пигментная ксеродерма, волчанка, полипоз кишечника), а также некоторых хронических заболеваний (атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, трофические язвы конечностей и т.д.). К вторичной профилактике относится обследование и лечение лиц с высокой степенью риска онкологического заболевания. С этой целью определены контингенты, входящие в группы повышенного риска по основным локализациям.

Очевидно, что первичная профилактика злокачественных опухолей наиболее перспективна и приносит массовый эффект.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Классификация опухолей предусматривает их распределение по гистологической структуре, по локализации, клиническим группам, степени распространенности и дифференцировке. Единой классификации, включающей

все перечисленные выше признаки, нет, поэтому используется, как правило, несколько классификаций, характеризующих опухолевый процесс.

Гистогенетическая классификация опухолей

Особенно важной для практической работы является гистогенетическая классификация, учитывающая ткань из которой развивается опухоль. Упрощенно по гистогенезу можно выделить основные виды опухолей.

Часто встречающиеся опухоли.

1. Эпителиальные (раки).
2. Соединительнотканнѳе (саркомы).
3. Опухоли из нервной ткани.

Редко встречающиеся опухоли.

1. Опухоли из эндотелия и мезотелия (кровеносные и лимфатические сосуды).
2. Опухоли из гемопоэтической ткани (гемобласты).
3. Опухоли из клеток APUD-системы (аудомы).
4. Опухоли из эмбриональных остатков.
5. Трофобластические опухоли.
6. Смешанные опухоли.
7. Гамартомы.

Рак - эпителиальная опухоль, развивающаяся из многослойного плоского эпителия кожи и слизистых оболочек, а также из железистого эпителия паренхимы внутренних органов, в том числе и эндокринных желез. К доброкачественным относятся папилломы и аденомы, к злокачественным - плоскоклеточный (эпидермоидный), железистый (аденокарцинома), недифференцированный рак.

Соединительнотканнѳе опухоли имеют название в зависимости от исходных элементов. Наиболее распространенными являются фибросаркома (фиброма),

липосаркома (липома), остеосаркома (остеома), хондросаркома (хондрома), лейомиосаркома (лейомиома), рабдомиосаркома (рабдомиома), миксосаркома (миксома).

К опухолям из **нервной ткани**, которые встречаются наиболее часто, относятся нейрофибросаркома (нейрофиброма), неврилеммома (невринома), ганглионейробластома (ганглионеврома), астробластома (астроцитомма), медуллобластома (менингиома).

Опухоли из **кровеносных и лимфатических сосудов** представлены гемангиосаркомой (гемангиомой), лимфангиосаркомой (лимфангиомой), синовиальной саркомой (доброкачественной синовиомой), мезотелиомой. Опухоли из **гемопоэтической ткани** (гемобластозы) - это лейкозы и гематосаркомы.

АРиЭ-система (диффузная эндокринная система) представлена рассеянными по организму функционально активными клетками нейроэктодермального происхождения. Название АРиЭ происходит от английских слов Amin Precursor Uptake and Decarboxylation. Клетки АРиЭ-системы обладают свойством вырабатывать биологически активные вещества (адреналин, серотонин, мелатонин, кинины), что часто сопровождается развитием карциноидного синдрома. Опухоли из АРиЭ-системы называют апудомами, к ним относятся аденомы эндокринных желез (типофиза, эпифиза, поджелудочной железы), а также карциноиды.

Опухоли из эмбриональных остатков - это тератома, злокачественная тератома (тератобластома), дермоидная киста, нефробластома (опухоль Вильмса).

Трофобластические опухоли - злокачественные опухоли женских половых органов, исходящие из клеток трофобласта. К ним относятся пузырьный занос и хорионэпителиома матки. Для этих опухолей характерна продукция хорионического гонадотропина.

К системным опухолям относят новообразования, возникающие из нескольких видов ткани или внешне напоминающие многотканевые структуры. Гамартому относят к опухолям условно. Она состоит из тех же тканей, что и орган, в котором она развилась, но отличается их неправильным расположением и степенью дифференцировки. К гамартомам относят врожденные гемангиомы печени, селезенки, пигментные невусы, хондромы легких. Эта патология может служить источником злокачественной трансформации.

Клиническая классификация злокачественных опухолей по стадиям

До настоящего времени применяется классификация злокачественных опухолей по стадиям. В зависимости от размеров и характера роста первичной опухоли, распространения ее на соседние органы и ткани, а также от наличия или отсутствия регионарных или отдаленных метастазов различают четыре стадии заболевания.

Стадия I. Ограниченный опухолевый процесс без прорастания в прилежащие ткани при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы. Например, рак желудка - поражение слизистого слоя без метастазов или рак молочной железы - опухоль до 2 см в диаметре без метастазов.

Стадия II. Опухоль небольших размеров диаметром более 2 см с единичными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Стадия III. Опухоль больших размеров, более 5 см в диаметре, с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы. **Стадия IV.** Опухоль любых размеров с наличием отдаленных метастазов. Приведенная классификация недостаточно точно определяет характеристики первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов, позволяет по-разному трактовать значение определенной стадии злокачественного процесса.

Международная классификация опухолей по системе TNM

Принцип классификации TNM был разработан P Denoix (Франция) в период с 1943 по 1952 гг. В 1950 году Международный Противораковый Союз (МПРС) организовал комитет по Номенклатуре и Статистике опухолей, который постоянно работает над совершенствованием классификации TNM. Сейчас мы пользуемся пятым изданием (TNM-5) которое вышло в свет в мае 1997 г. Внедрение унифицированной классификации опухолей TNM во всех странах мира может сыграть существенную роль: 1) в планировании лечения; 2) в составлении прогноза; 3) в оценке результатов лечения; 4) в обмене информацией между медицинскими центрами; 5) в единообразном представлении клинических данных; 6) в дальнейшем изучении рака. Данная классификация позволяет проводить компьютерную обработку данных.

Классификация опухолей TNM основана на принципе анатомического распространения опухолевого процесса и учитывает три компонента: T (tumor) - распространение первичной опухоли; N (nodulus) - состояние регионарных лимфатических узлов; M (metastasis) - характеристика отдаленных лимфогенных или гематогенных метастазов. Для детального обозначения степени распространенности опухоли в системе TNM добавляются цифровые и буквенные обозначения. Классификация может быть уточнена после хирургического вмешательства и патогистологического наследования. Поэтому для опухоли любой локализации существует клиническая (^TNM) классификация, основанная на данных клинических, рентгенологических, эндоскопических методов исследования и патогистологическая (^TNM), основанная на данных хирургического вмешательства и гистологического исследования опухолей. Символ T имеет следующие обозначения:

T0 - первичная опухоль не определяется;

Tis - carcinoma in situ (прединвазивный, внутриэпителиальный рак);

Tx - оценить размеры и местное распространение первичной опухоли не представляется возможным;

T1, T2, T3, T4 - отражает нарастание размера и/или местного распространения первичной опухоли; Символ N имеет обозначения:

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

Nx - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N1, N2, N3 - отображает различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

Символ M имеет обозначения:

M0 - нет признаков отдаленных метастазов;

Mx - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов; M1 - имеются отдаленные метастазы.

В зависимости от локализации метастазов категория M1 может быть дополнена следующими символами:

o при метастазах в легкие - PUL

o брюшина - PER

o костный мозг - MAR

o головной мозг - BRA

o кости - OSS

o кожа - SKI

o плевра - PLE

o лимфоузлы - LYM

o печень - HEP

o другие - OTH

В ряде случаев информация, касающаяся первичной опухоли, может быть дополнена символом G (Gradius), определяющим степень клеточной дифференцировки опухоли.

Возможные значения G таковы: Gx - степень дифференцировки не может быть установлена; G1 - высокая степень дифференцировки;

G2 - средняя степень дифференцировки; G3

- низкая степень дифференцировки; G4 -

недифференцированная опухоль.

К недифференцированным относят опухоли, утратившие морфологические ориентиры гистогенеза.

Установленная pTNM у конкретного больного не меняется на протяжении всей его жизни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Клинические группы отражают в большей степени тактику ведения онкологических больных.

Всех больных разделяют на следующие клинические группы: **группа Ia** - больные с заболеваниями, подозрительными на злокачественные опухоли. Они подлежат углубленному обследованию не позднее 10 дней с момента взятия на учет. После установления окончательного диагноза их переводят в другие группы или снимают с учета.

группа Ib - больные с предопухолевыми заболеваниями, которые подлежат диспансерному наблюдению и лечению.

группа II - больные, которые в результате лечения могут быть полностью излечены или у них может быть достигнута длительная ремиссия. Из указанной группы выделяется подгруппа **Ia**, включающая в себя больных, подлежащих радикальному (чаще хирургическому) лечению.

группа III - больные, которые после радикального лечения (хирургического, лучевого, комбинированного или комплексного) при отсутствии рецидивов и метастазов могут считаться практически здоровыми. В случае возникновения рецидивов, подлежащих специальному радикальному лечению, больных переводят во **II** клиническую группу. Если же специальное радикальное лечение

уже не показано, больных переводят в IV клиническую группу.

группа IV - больные с диссеминацией злокачественного процесса, подлежащие паллиативному или симптоматическому лечению.

Из приведенного перечня отчетливо видно, что клиническая группа и стадия заболевания не являются тождественными понятиями

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Залогом успеха в лечении злокачественных опухолей является их ранняя диагностика. Известно, что на стадии развития опухоли рак *in situ* возможно излечение в 100 % случаев. При лечении рака в I стадии полное излечение достигается у 80-90 %, в III стадии - лишь у 30 % больных. Актуальность вопроса своевременной диагностики злокачественных опухолей связана с большой распространенностью и большим разнообразием их клинического течения. Успех диагностики зависит в основном от врачей общелечебной сети, так как к ним в первую очередь обращается онкологический больной. В связи с этим у врача любой специальности должна быть онкологическая настороженность, которая предполагает:

- 1) знание симптомов злокачественных опухолей в ранних стадиях;
- 2) знание предраковых заболеваний;
- 3) знание структуры онкологической службы для правильного направления больного к нужному специалисту-онкологу;
- 4) обследование больных, обратившихся к врачу, с целью исключения онкологического заболевания;
- 5) применение гипердиагностики на злокачественную опухоль в неясных случаях течения любого заболевания.

Перед врачом поликлиники не ставится задача детального уточнения характера онкологического диагноза. Он должен заподозрить опухоль и немедленно

организовать консультацию специалиста онколога, предварительно проведя только самые необходимые исследования: клинические, рентгенологические, эндоскопические и т. д.

В ранних стадиях онкологической болезни больной почти никогда не жалуется на боли, не считает себя больным, продолжает вести обычный образ жизни. Следует отметить, что патогномоничных жалоб и симптомов для рака нет. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие данные:

- 1) немотивированное изменение самочувствия, повышенную утомляемость, потерю аппетита и веса;
- 2) изменение привычек, появление отвращения к какому-либо виду пищи или запахам пищи;
- 3) появление патологических выделений (мокрота с кровью, кровь или слизь в кале);
- 4) нарушение проходимости полых органов (дисфагия, рвота, стойкие запоры, вздутие живота);
- 5) появление ранее не существовавших видимых или пальпируемых образований или изъязвлений, например, на коже, слизистой губ и полости рта.

При визуальных формах рака (кожа, губа, полость рта, молочная железа, прямая кишка, наружные половые органы) важнейшим симптомом является наличие видимой глазом или пальпируемой опухоли. При наличии у больного многолетнего хронического заболевания возможно изменение ранее существовавших его симптомов, что должно также насторожить врача. Кроме того, необходимо обращать внимание на отсутствие эффекта от лечения хронического заболевания, которое раньше приносило успех. Нужно расспросить больного о его вредных привычках (курение, жевание табака, употребление горячей пищи).

Большую роль играет онкологический анамнез, в частности, лечение больного в прошлом по поводу опухолей других локализаций или наличие злокачественных

опухолей у кровных родственников.

При подозрении на определенную онкологическую патологию, например легких, необходимо вести расспрос больного целенаправленно, задавая наводящие вопросы, так как он часто не может выделить основных жалоб, акцентируя внимание на второстепенных, что затрудняет установление истинного диагноза. Клиническое обследование больного играет большую роль, особенно при наличии визуальных форм рака.

Особое внимание при осмотре и пальпации должно быть обращено на регионарные лимфатические узлы. Обязательным при обследовании онкологических больных является пальпация брюшной полости. Пальцевое исследование прямой кишки дает много информации о наличии опухоли и ее распространенности. Некоторые метастазы можно обнаружить при исследовании через прямую кишку. Информацию можно получить также при аускультации и перкуссии, особенно при наличии свободной жидкости в плевральной и брюшной полостях.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

Наиболее часто применяющимися для обследования населения при подозрении на онкологическую патологию являются лучевые методы диагностики. Наиболее распространенным из них остается рентгенологический. Ни один больной с подозрением на опухоль в настоящее время не обходится без рентгенологического исследования. Особенно широко этот метод применяется при массовом обследовании населения при профосмотрах для выявления патологии легких и молочной железы.

Применение рентгеновского метода позволяет решить вопрос о наличии или отсутствии патологических изменений в том или ином органе. В дальнейшем применяются уточняющие методы исследования. Рентгенологический метод

позволяет оценивать динамику патологического процесса при специальном лечении. Широко применяются томография легких, ангиография, пиелография и др.

Широкое распространение получила **рентгеновская компьютерная томография (КТ)**, позволяющая проводить поперечное сканирование и получать дифференцированное изображение тканей и органов, рентгенконтрастность которых различима на 0,5 %. Компьютерная томография позволяет выявить опухоли небольших размеров даже в мозге, почках, поджелудочной железе, в органах малого таза.

Все чаще при обследовании онкологических больных применяется **магнитнорезонансная томография (МРТ)**. К преимуществам данного метода следует отнести практическое отсутствие лучевой нагрузки, так как энергия МРТ на 9 порядков ниже энергии рентгеновских и радионуклидных методов. **Метод МРТ** основан на явлении ядерно-магнитного резонанса (регистрации энергии, излучаемой ядрами водорода после предварительного воздействия радиочастотного импульса широкого спектра). Ядра водорода находятся преимущественно в жидкостях и жировой ткани и имеют наибольший магнитный момент по сравнению с другими атомами. Ответный сигнал усиливается, и с помощью компьютера создается изображение. Среди преимуществ МРТ следует также отметить отсутствие необходимости применения контрастирующих веществ, возможность получения изображения в любой плоскости (включая три ортогональные анатомические проекции), высокую разрешающую способность контрастирования мягких тканей.

МРТ применяется при диагностике практически всех видов опухолей человека. Особенно ценную информацию метод дает при опухолях головного и спинного мозга, средостения, забрюшинного пространства, органов малого таза, костей и мягких тканей. Значения интенсивности сигнала, времени релаксации и протонной плотности

составляют так называемые тканевые характеристики, которые позволяют судить о биологической природе образования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) стало одним из наиболее распространенных лучевых методов исследования в последние годы. Достоинством метода является высокая разрешающая способность, безвредность, что дает возможность многократного повторения исследования. С помощью УЗИ могут быть исследованы практически все органы и мягкие ткани. Малодоступными для эхографии являются опухоли легких, желудка, кишечника, костей, головного и спинного мозга.

В тех случаях, когда использование перечисленных выше методов не позволяет точно установить характер заболевания или степень распространения опухоли, применяется **метод радионуклидной диагностики**, который основан на способности радиофармпрепаратов (химических соединений, меченных определенными радионуклидами) избирательно накапливаться различными органами, тканями, опухолями. Регистрация гамма-излучения, испускаемого при распаде нуклида, позволяет получать изображение (сцинтиграфию) исследуемого органа.

Сцинтиграфия позволяет выявлять опухоли или метастазы размером не менее 2 см в местах, недоступных для рентгеновского исследования, или задолго до их рентгенологической визуализации (иногда до 6 мес.) в виде «холодных» или «горячих» очагов. «Холодные» очаги свидетельствуют о замещении ткани органа патологически измененной тканью, которая не накапливает тропный к ткани органа радиофармпрепарат, «горячие» - о повышенном накоплении изотопа, избирательно фиксирующегося в опухоли.

Для прямой визуализации опухолей на сцинтиграммах используются следующие туморотропные препараты: при первичных опухолях костей и метастазах в них - ^{99m}Tc , ^{85}Sr , ^{131}I печени - коллоидные растворы ^{198}Au -сульфата, ^{99m}Tc , ^{113}In , почек - неогидрин ^{203}Hg и ^{197}Hg , ^{99m}Tc -глюкогептонат, щитовидной железы - ^{131}I .

натрия йодид, поджелудочной железы - ^{75}Se -метионин, головного мозга - ^{201}Tl с пертехнетат, а также ^{113}In .

Эмиссионная компьютерная томография значительно расширила возможности радионуклидной диагностики. Данный метод обеспечивает точное измерение очага опухолевого поражения и визуализацию слабоконтрастных структур, которые не обнаруживаются при сцинтиграфии.

Перспективным методом диагностики опухолей и метастазов является радионуклидная иммуносцинтиграфия с использованием моноклональных антител.

Эндоскопический метод занимает одно из ведущих мест в диагностике, так как позволяет визуально оценить характер патологических изменений в органе. Данный метод при наличии опухоли (желудка, кишечника, бронхов) позволяет определить ее локализацию, размеры, границы роста и, что самое важное, произвести забор материала для морфологической верификации диагноза. Эндоскопический метод диагностики позволяет выявлять рак на самых ранних стадиях развития, когда размеры опухоли достигают нескольких миллиметров. В диагностике таких небольших по размерам опухолей эндоскопические методы в комплексе с биопсией и цитологическим исследованием являются значительно более эффективными, чем рентгенологические.

Материал для цитологического исследования могут получать путем соскоба из опухоли, смыва, пункции. Наиболее информативной является щипцевая биопсия ткани опухоли с последующим гистологическим исследованием. Практически обязательными стали эндоскопические методы исследования при соответствующей патологии: бронхоскопия, эзофагоскопия, гастроскопия, колоноскопия, ректороманоскопия, лапароскопия, кольпоскопия, торакоскопия. Доступными осмотрами стали и желудочки мозга.

ИММУНОДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Метод иммунодиагностики опухолей базируется на различии антигенов опухолевой и нормальной ткани. Эти различия могут носить качественный или количественный характер

Опухольеспецифические или опухолеассоциированные соединения называют маркерами злокачественных опухолей. Маркеры могут обнаруживаться в крови и других биологических жидкостях. К наиболее изученным относится альфа-фетопротеин (АФП) - проба Абелева-Татарнинова. Выраженный подъем концентрации АФП от 40 мкг/л до 3 мг/л отмечается при первичном раке печени, тератобластоме яичка и яичника. Повышенная концентрация АФП в крови может на 3-10 мес опережать клиническую симптоматику рака печени. Специфичность метода достигает 80 % у взрослых и 90 % у детей

Раковоэмбриональный антиген (РЭА) характерен для рака толстого кишечника и поджелудочной железы. Установлена корреляция уровня РЭА в крови со стадией процесса. Через несколько дней после удаления опухоли содержание РЭА в крови нормализуется. Специфичность РЭА достигает 70-80 % при раке толстой кишки.

Хорионический гонадотропин (ХГ) является маркером хорионэпителиомы, при которой он определяется в 100 % случаев. Наличие H^+ в моче и крови характерно для эмбрионального рака яичка. Отмечена прямая корреляция между размерами опухоли и уровнем ХГ.

Широкое применение находит определение опухолеассоциированного антигена СА-125. Повышение его уровня высокоспецифично для серозного рака яичников. При развитии рецидива повышение уровня СА-125 отмечается у 100 % больных, причем повышение опережает клинические проявления на 6 мес. Специфическим маркером рака предстательной железы является кислая фосфатаза и простатоспецифический антиген.

Наиболее перспективным направлением в иммунодиагностике опухолей является применение моноклональных антител против различных опухолеассоциированных антигенов. Этот метод является самым чувствительным в диагностике опухолей на сегодня.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

Особое место в онкологии занимают морфологические методы исследования - **цитологический и гистологический.**

Ни один из существующих специальных методов лечения (хирургический, лучевой, лекарственный) не может проводиться без морфологической верификации диагноза. Несоблюдение этого правила ведет к неправильной постановке диагноза, к необоснованному проведению специального лечения, вследствие чего выполняются тяжелые, порой калечащие операции, проводится лучевая терапия с тяжелыми лучевыми повреждениями или химиотерапия, обладающая тератогенным и канцерогенным эффектом. Исключение диагноза злокачественной опухоли без морфологического исследования может быть ошибочным, что отодвигает сроки начала специального лечения и ухудшает его отдаленные результаты.

Чрезвычайно быстрое развитие и становление претерпел **цитологический метод исследования.** Материалом для исследования могут быть клетки, которые самостоятельно слущиваются из опухоли и выделяются (экссфолиативная цитология), и клетки, полученные путем аспирации при пункции опухоли (аспирационная цитология). Материалом для исследования в первом случае является мокрота, моча, секрет предстательной железы, выделения из соска грудной железы, шейки матки и влагалища, прямой кишки. Материал из полых органов может быть получен путем смывов изотоническим раствором натрия хлорида, путем отпечатков или

соскоба с поверхности тканей с помощью ватного тампона или специальных щеточек. Материалом для эксфолиативной цитологии может быть мазок-отпечаток с поверхности кусочков, полученных при биопсии. Неэксфолиативная (аспирационная) цитология предполагает исследование клеток, полученных при пункции опухолевых образований из щитовидной, грудной, слонной и предстательной желез, лимфатических узлов, опухолей легких и средостения, опухолей мягких тканей и костного мозга.

Пункция позволяет получить цитологический материал из плевральной и брюшинной полостей, спинномозгового канала, перикарда и синовиальных влагалищ. С помощью стерильной пункции также получают ткань костного мозга для цитологического исследования.

О злокачественном превращении клеток можно судить на основании совокупности признаков, характеризующих клетки новообразования и их взаимоотношения с другими клетками. К основным группам относятся резко выраженная атипия по сравнению с нормальными клетками, которая заключается в полиморфизме величины и формы клеток, увеличении ядра относительно размеров клетки, образовании гигантских ядер, эксцентричном расположении ядра, наличии нескольких ядер в одной клетке (рис 8). Характерным признаком для злокачественной опухоли является большое количество митозов, гиперхромия ядер и вакуолизация цитоплазмы, большое число «голых» ядер.

Величина опухолевых клеток колеблется от 4 до 60 μ . Чаще всего они больше клеток исходной ткани и могут иметь разнообразную форму: овальную, круглую, веретенообразную, цилиндрическую, треугольную, звездчатую, полигональную и др. Клетки неправильной формы с отростками цитоплазмы, включениями и вакуолями имеют сходство с амебой.

Форма ядер злокачественных клеток также разнообразна и может быть овальной, бобовидной, веретенообразной, серповидной и неправильной.

Ядра опухолевых клеток окрашиваются основными красителями интенсивнее нормальных. Хроматин в них расположен неравномерно в виде крупных зерен и толстых нитей. Важным признаком опухолевых клеток является то, что их ядро занимает большую площадь, чем цитоплазма. В опухолевых клетках насчитывается от 4 до 6 ядрышек, в связи с чем ядерно-ядрышковое соотношение составляет 1:25 и даже 1:15, в то время как в нормальных клетках оно равно 1:50. Границы злокачественных клеток чаще размытые, неровные. Одним из основных морфологических признаков злокачественных опухолей является образование многоядерных гигантских клеток. Это является следствием неразделившейся цитоплазмы в клетке, где произошел митоз. Одно из ядер многоядерной клетки может делиться митотически, в то время как другие ядра не имеют признаков деления.

Для злокачественной опухоли характерно большое количество митозов. В здоровой ткани на 1000 клеток приходится менее четырех митозов. По индексу кариокинетической активности устанавливается отношение делящихся клеток к общему числу клеточных элементов в поле зрения. Индекс 1:200 свидетельствует о низкой степени малигнизации, 1:100 - о средней и 1:50 - о высшей. Активность опухолевых клеток часто проявляется в виде пиноцитоза и фагоцитоза. Вследствие этого в цитоплазме опухолевых клеток много вакуолей, различных включений, обломков эритроцитов и других клеток.

В злокачественных раковых опухолях часто определяется аутофагия («канныбализм», «самопоедание»), которая проявляется в виде поглощения крупной опухолевой клеткой более мелкой. Поглощенная клетка в дальнейшем почти полностью разрушается («переваривается»).

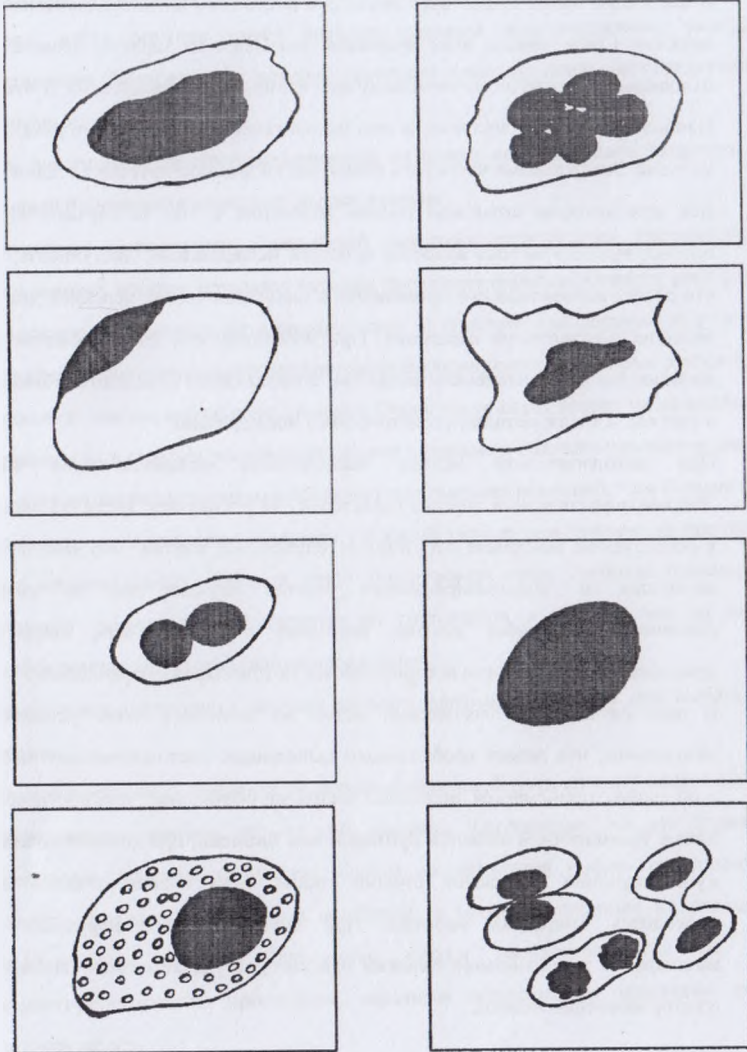


Рис. 8. Морфологические особенности опухолевых клеток.

В настоящее время существует около 200 различных цитоморфологических признаков опухоли. Совокупность этих признаков указывает на характер изменений клеток по отношению к их гистогенетическому прототипу в физиологических условиях.

Наибольшие успехи достигнуты при цитологической диагностике рака шейки матки и желудка. Значительная часть рака шейки матки диагностируется в стадии развития *Ca in situ*, при котором возможно полное излечение в 100 % случаев. Преимуществом цитологического метода является простота исследования, доступность, безопасность, что делает возможным его применение в поликлинических условиях для обследования больших контингентов населения. При необходимости цитологическое исследование дополняется цитохимическим анализом, позволяющим определить обменные процессы в клетках, а также методами генетического исследования.

При цитологическом методе исследования возможны два вида ошибок. **Ложноотрицательный** диагноз характерен для тех случаев, когда при наличии опухоли в исследуемом материале отсутствуют опухолевые клетки. Это возможно при заборе материала из некротизированного участка опухоли или из здоровой ткани. **Ложноположительный** диагноз возможен в тех случаях, когда выраженный пролиферативный процесс воспринимается цитологом как опухолевый.

В ряде случаев, цитологический метод не позволяет точно установить характер заболевания, что делает необходимым выполнение гистологического исследования. С этой целью применяется несколько видов прижизненных диагностических биопсий. Менее травматичной является **пункционная биопсия**, при которой специальной иглой путем пункции извлекают столбик ткани. При эндоскопическом исследовании проводится **щипцевая биопсия**. При опухолях (чаще наружных локализаций) выполняется **эксцизионная биопсия** при которой удаляется весь патологический очаг (сектор молочной железы,

пигментное образование кожи, участок легкого) в пределах здоровых тканей. В тех случаях, когда опухоль имеет большие размеры или неудаима, выполняется **инцизионная биопсия**, при которой получают участок ткани непосредственно из патологического очага.

Ткань для гистологического исследования из полых органов можно получить путем щипцевой биопсии или кюретажа (выскабливания).

Полученный прижизненно биопсийный материал подвергается гистологическому исследованию, которое позволяет выявить гистогенез опухоли, характер роста, степень ее анаплазии и инвазии в окружающие ткани. В практике онкологических учреждений часто применяют срочные субоперационные биопсии, ответ на которые дается во время операции в течение небольшого времени. Очень часто ответ влияет на дальнейший ход операции или в сторону расширения объема (например, радикальная мастэктомия) или операция ограничивается малым объемом (секторальная резекция). Чем больше опухоль утрачивает черты внешнего сходства с исходной тканью, тем клинически она протекает более злокачественно. Опухоли могут претерпевать столь глубокие изменения, что возникают трудности в определении их гистогенеза, в связи с чем их называют недифференцированными (анаплазированными).

Установление гистогенеза опухоли является важным критерием при выборе метода лечения.

Для злокачественных опухолей характерен инвазивный рост, поэтому между опухолью и окружающими тканями нет четкой границы. Опухолевые клетки проникают в нормальные тканевые структуры. Одним из признаков инфильтрирующего роста является прорастание базальной мембраны, а также прорастание в кровеносные и лимфатические сосуды. Опухолевые клетки распространяются по рыхлым соединительнотканым прослойкам, серозным покровам, по просветам выводных протоков желез.

Гистологический диагноз устанавливается главным образом на основании данных изучения состояния паренхимы опухоли и результатов определения особенностей (атипизма) ее клеток. Неправильное строение паренхимы, нарушение ее соотношения со стромой и отдаленное сходство с нормальной тканью являются признаками органичного и тканевого атипизма. Доказано в эксперименте, что злокачественными свойствами при раке обладает только паренхима опухоли. Строма играет роль посредника между новообразованием и организмом. У большей части раковых опухолей она построена из нормальных структур. Данные о ее строении имеют вспомогательное значение в диагностике опухолей, поэтому для точной морфологической диагностики применяются гисто- и цитохимические исследования, а также электронная микроскопия.

Раковые опухоли могут развиваться из покровного и железистого эпителия. Раки из покровного эпителия имеют несколько гистологических разновидностей: **интраэпителиальный** (carcinoma in situ) и **плоскоклеточный** (эпидермоидный) ороговевающий и неороговевающий рак.

Плоскоклеточный ороговевающий рак характеризуется способностью некоторых раковых клеток к ороговению. Последние образуют округлые скопления, в центре которых они сливаются в гомогенные оксифильные массы с базофильными зернами, которые называются роговыми жемчужинами. **Плоскоклеточный неороговевающий рак** отличается от ороговевающего более низкой дифференцировкой клеток, отсутствием признаков ороговения эпителия и большей митотической активностью.

Аденокарциномой называют рак из железистого эпителия. Микроскопически опухоль образует трубчатые железы с неравномерным просветом и толстыми многослойными стенками, состоящими из резкоатипического цилиндрического эпителия.

Раковая опухоль, в которой строма резко преобладает над паренхимой,

называется **скиррозный** (фиброзный) рак. Опухоль, в которой преобладает паренхима (раковые клетки) над стромой, называется **медулярный** (мозговидный, мягкий) рак. Скирр относится к инфильтративным формам рака, которые вызывают сморщивание и уплотнение стенок органов, на разрезе напоминает беловатую рубцовую ткань. Медулярный (мозговидный) рак макроскопически представляет серо-желтую крошащуюся ткань с обильным соскобом.

Аденокарцинома, продуцирующая много слизи, которая скапливается в неправильной формы ячейках («озерах» или «цистернах»), разделенных соединительнотканными прослойками, называется **коллоидный**, или **слизистый рак**. Коллоидный рак на разрезе серовато-розового цвета, по внешнему виду напоминает желе или студень.

В раковых опухолях встречаются самые разнообразные сочетания приведенных форм, каждая из которых может возникать и развиваться самостоятельно, не проходя предшествующих стадий и не переходя в последующие.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Подходы к лечению злокачественных опухолей принципиально отличаются от подходов в лечении терапевтических, хирургических и инфекционных заболеваний. Это обусловлено необычными свойствами злокачественной опухоли, а именно ее способностью к безудержному росту и метастазированию. В связи с этим **основным стратегическим направлением в лечении опухолей является полное уничтожение опухолевых тканей и отдельных клеток**, где бы они ни находились в организме.

В большинстве случаев на момент установления диагноза злокачественной опухоли мы имеем не локальный патологический процесс, а системное

поражение организма. В связи с этим в онкологии принят термин **раковая болезнь** и лечение должно включать в себя не только методы локального воздействия на опухоль, но и системного воздействия в целях эрадикации всех опухолевых клеток из организма. Вторая задача представляется наиболее сложной, так как требует избирательного воздействия на опухолевые клетки с минимальным повреждением здоровых.

В онкологии существует несколько видов лечения в зависимости от поставленных задач: **радикальное, паллиативное и симптоматическое**. **Радикальное лечение** направлено на полную ликвидацию всех очагов опухолевого роста. Однако радикализм в определенной степени условен, так как нет методов исследования, позволяющих судить о полной эрадикации опухолевых клеток из организма, поэтому после радикального лечения можно говорить только о **клиническом излечении**. Полное **биологическое излечение** наступает после истечения определенного периода времени. **Критерием биологической излеченности у взрослых является 5-летний период, у детей - 2-летний**. Эти временные критерии условны, так как рецидивы и метастазы удаленной опухоли могут развиваться через 10 и более лет. **Паллиативное лечение** направлено на уменьшение массы опухоли в тех случаях, когда излечение заведомо невозможно. В качестве примера может служить гастрэктомия с оставлением метастаза Шницлера. Паллиативное лечение часто продливает жизнь больных и улучшает ее качество. **Симптоматическое лечение** направлено на устранение тягостных симптомов или осложнений. Часто симптоматическое лечение заключается в трахеостомии, гастростомии, цистостомии, наложении обходных анастомозов и т.д. В лечении злокачественных опухолей применяются **хирургический, лучевой и лекарственный** методы лечения. Сочетание двух методов называется **комбинированным** лечением. Применение всех трех методов в различной последовательности или одновременно называется **комплексным**.

Кроме указанных методов лечения опухолей применяются методы, не имеющие самостоятельного значения: иммунотерапия, гипертермия, гипергликемия и др.

Хирургическое лечение

Хирургический метод является самым старым из существующих методов лечения опухолей. В зависимости от распространения опухоли и преследуемых целей хирургическое вмешательство может быть **радикальным, паллиативным, симптоматическим.**

Радикальными стандартными называются операции, при которых удаляется полностью или частично пораженный орган с опухолью и зонами возможного регионарного метастазирования в едином блоке.

Различают также **расширенные** и **комбинированные** радикальные операции. При расширенных радикальных операциях дополнительно удаляются более отдаленные лимфатические коллекторы. Комбинированная операция предполагает радикальное удаление опухоли, с пораженным одним или несколькими соседними органами. Например, при раке желудка часто выполняется гастрэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы и спленэктомией.

Радикализм оперативных вмешательств при опухолях достигается путем соблюдения принципа **абластики и антиабластики.**

Абластика - хирургический принцип профилактики рецидивов и метастазов злокачественных опухолей, который реализуется путем предупреждения рассеивания опухолевых клеток во время операции. Опухолевые клетки могут попадать в рану из пересеченных лимфатических протоков и венул, при разрезе по опухоли, при удалении опухоли по частям и т.д. Механическое воздействие на опухоль во время операции способствует выбросу опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды.

Абластикта также достигается удалением опухоли в пределах здоровых тканей одним блоком с регионарными лимфатическими узлами и путями лимфооттока с учетом **фасциальных футляров и зональности метастазирования**. Антибластика - совокупность мероприятий, направленных на удаление опухолевых клеток из операционной раны. С этой целью могут применяться физические, химические и биологические методы. К физическим методам относятся: облучение операционного поля, электрокоагуляция, криодеструкция, применение лазера. Химические методы предусматривают обработку раневой поверхности после удаления опухоли спиртом или ацетоном (при раке молочной железы), проведение предоперационной лучевой и химиотерапии. К биологической антибластике относятся методы иммунотерапии. Хирургические операции при злокачественных опухолях являются травматическими и сопровождаются удалением большей части или всего органа, поэтому **очень важным условием является морфологическая верификация диагноза злокачественной опухоли до операции**.

Лучевая терапия

Лучевая терапия - один из ведущих методов лечения в онкологии. Более 70 % онкологических больных нуждаются в этом лечении. При лучевой терапии применяют излучение электромагнитной и корпускулярной природы. К первому виду относится рентгеновское, тормозное и гамма-излучение. Корпускулярное излучение - это поток альфа- и бета-частиц, нейтронов, протонов пи-мезонов и тяжелых ионов.

Лучевая терапия может применяться как самостоятельный метод, так и в комбинации с хирургическим или лекарственным методами. Лучевая терапия может быть **радикальной, паллиативной и симптоматической**. По способу подведения ионизирующего излучения различают **дистанционную** и

контактную лучевую терапию, которые можно применять одновременно. Такое лечение называют сочетанным.

Для дистанционного облучения используются гамма-терапевтические аппараты «Рокус», «Агат-В», «Агат-С», генераторы электронного и тормозного излучения с различными уровнями энергии (2-30 МэВ). Источники излучения высоких энергий (бетатрон, циклотрон, линейный ускоритель) позволяют создать большие глубинные дозы при незначительном боковом рассеивании, что делает возможным облучение внутренних органов. Низковольтные близкофокусные рентгентерапевтические установки используются только для облучения поверхностно расположенных опухолей. Контактная лучевая терапия может быть **апликационной, внутрисполостной и внутритканевой**. Для внутрисполостной и внутритканевой лучевой терапии используют закрытые источники радионуклидов, бета-аппликаторы (^{32}P , ^{90}Sr , ^{204}Tl) и гамма-аппликаторы (^{60}Co , ^{137}Cs , ^{132}I) в виде игл, бус, трубочек. Открытые излучатели выпускаются в виде коллоидных растворов ^{198}Au , ^{32}P , ^{131}I . Механизм лучевого повреждения заключается в том, что при поглощении тканями энергии ионизирующего излучения в них независимо от природы излучения в течение очень короткого времени происходит ионизация и возбуждение атомов и молекул, что приводит к прямому повреждению наследственного материала клетки ДНК.

Вторым механизмом, имеющим большой удельный вес в повреждающем действии излучения, является радиолиз воды. В результате разрыва химических связей возникают свободные радикалы $\text{H}\cdot$ и $\text{OH}\cdot$. Под их действием происходит окисление или восстановление молекул и образование перекисных соединений. В результате облучения подвергаются различным физико-химическим изменениям нуклеиновые кислоты и белки. Под воздействием свободных радикалов происходят сложные цепные реакции в нуклеопротеидах, липидах, углеводах, которые ведут к функциональным и морфологическим изменениям

клеточных и тканевых структур.

Свободные радикалы вызывают химические повреждения ДНК, ДНК- мембранного комплекса и других жизненно важных компонентов клетки. В результате образуются одностанивые и двухстанивые разрывы ДНК, повреждаются азотистые основания ДНК, нарушается комплекс ДНК с ядерной мембраной, изменяется проницаемость мембран, угнетаются ферменты, нарушается энергетический обмен клеток.

Первым проявлением лучевого повреждения клетки является торможение митотической активности, наступающее сразу после облучения. Небольшая часть клеток гибнет до вступления в митоз в период между делениями (в интеркинезе), поэтому эта форма инактивации клеток называется **интерфазной**, или **интеркинетической**.

Большая часть опухолевых клеток после окончания митотического блока начинают делиться и после нескольких делений гибнут. Такая форма гибели облученных клеток носит название **митотической**, или **репродуктивной**. Основная причина митотической инактивации клеток - повреждения хромосом, возникающие под влиянием облучения, которые легко обнаруживаются на разных стадиях митоза в виде так называемых хромосомных перестроек (аббераций).

Большинство пролиферирующих клеток максимально чувствительны к ионизирующему излучению в постсинтетической (G2) фазе и в фазе митоза (M) и в меньшей степени - в конце стадии синтеза ДНК (S). Клетки в фазе покоя (Go) обычно обладают низкой радиочувствительностью (рис. 9). Клетки менее дифференцированные более чувствительны к ионизирующему излучению.

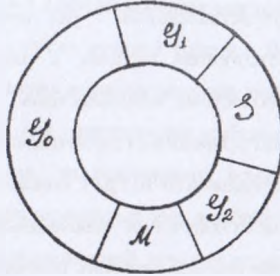


Рис. 9. Фазы клеточного цикла: G₁ - пресинтетическая; S - синтетическая; G₂ - постсинтетическая; M - митоз; G₀ - пролиферативного покоя.

Указанные особенности радиочувствительности подтверждают правило Бергонье-Трибаудо, согласно которому чувствительность опухоли к лучевой терапии тем выше, чем больше частота деления ее клеток и чем ниже их дифференцировка, поэтому опухолевые клетки, которые делятся чаще, чем здоровые, имеют низкую дифференцировку, больше подвержены повреждению ионизирующим излучением. Поврежденные клетки здоровых тканей восстанавливаются быстрее, чем опухолевые.

Различие радиочувствительности опухоли и окружающих ее здоровых тканей называется **радиотерапевтическим интervalом**. На этом различии радиочувствительности и основано применение ионизирующего излучения с лечебной целью.

Одним из важных факторов, определяющих эффективность лучевой терапии, является радиочувствительность опухоли. Тканевая радиочувствительность опухоли варьирует в широких пределах. К высоко радиочувствительным относятся лимфосаркома, семинома яичка, дисгерминома.

К опухолям с относительно высокой радиочувствительностью относятся рак грудной железы, гортани, мочевого пузыря, мелкоклеточный рак легкого, рак

кожи, к низкорadioчувствительным - рак печени, почек, поджелудочной железы, хондросаркома и остеогенная саркома, к радиорезистентным - рабдомиосаркома, лейомиосаркома, глиобластома, нейробластома.

Лучевая терапия может проводиться различными дозами (фракциями): дробными (2 Гр), средними (3-5 Гр) и крупными (6-10 Гр). Суммарная очаговая доза колеблется от 20 до 80 Гр в зависимости от цели облучения. Максимальную безопасную дозу облучения части или всего объема ткани принято называть **толерантной**.

Радикальная лучевая терапия предусматривает полную девитализацию первичной злокачественной опухоли, а также возможных метастазов в зонах регионарного метастазирования. При таком виде лучевой терапии в ряде случаев достигается полное излечение.

Паллиативная лучевая терапия направлена на уменьшение размеров опухоли, снятие сопутствующих тяжелых симптомов и продление жизни больных. **Симптоматическая лучевая терапия** проводится для снятия симптомов осложненного течения опухоли, например: компрессия верхней полой вены, стеноз гортани, болевой синдром.

Лучевая терапия проводится только при наличии морфологической верификации диагноза.

Сочетая лучевой и хирургической методы, преследуют разнообразные цели. В частности, в предоперационном периоде лучевая терапия может проводиться с целью уменьшения размеров первичной опухоли и перевода ее в операбельное состояние. В таком случае облучение проводится в режиме дробного фракционирования по 2 Гр в течение 4 нед. (суммарная очаговая доза - 40 Гр) и операцию выполняют после стихания лучевой реакции через 3-4 нед. При операбельных опухолях предоперационное облучение направлено на девитализацию опухолевых клеток, рассевание которых в ране возможно в период операции. При этом дозы облучения подводят средними или крупными

фракциями 4-5 Гр в течение 4-5 дней (суммарная очаговая доза 20-30 Гр), а операцию выполняют в первые три дня после лучевой терапии. В послеоперационном периоде лучевую терапию проводят в целях антибластики для девитализации оставшихся в ране опухолевых клеток, а также для уничтожения субклинических метастазов в зонах регионарного метастазирования, не подлежащих удалению. Примером последнего может служить облучение парастернальных или надключичных зон при раке молочной железы. Показанием к послеоперационной лучевой терапии может служить неполное удаление опухоли и нарушение правил абластики.

Осложнения лучевой терапии делятся на лучевые реакции и лучевые повреждения.

Их частота и выраженность возрастают пропорционально дозе и объему облучения. Лучевыми реакциями называют изменения в органах, тканях и в организме в целом во время лучевой терапии или сразу после нее. Радиобиологические исследования свидетельствуют о том, что ранняя реакция организма на облучение связана с преходящими сдвигами обмена веществ и доминирующим участием в этом процессе центральной нервной системы, в частности, с нарушением функций подкорково-энцефальных отделов головного мозга. Так, нервно-рефлекторными симптомами являются перераздражение вазомоторов и паретическое состояние сосудистых стенок, низкое венозное и постепенно снижающееся артериальное давление, гиперемия, стаз в капиллярах облученных тканей, преходящее уменьшение щелочного резерва крови.

Общие лучевые реакции характеризуются обратимостью и проявляются слабостью, головокружением, потерей аппетита, тошнотой и рвотой. Со стороны кроветворения отмечается лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения. **Местные лучевые реакции** развиваются в месте лучевого воздействия. Наиболее часто они отмечаются на облучаемом участке кожи и проявляется сухой эритемой, сухим или экссудативным радиодермитом. Со стороны

слизистых облучаемых органов развивается эзофагит, цистит, энтероколит, кольпит или ректит.

Лучевые повреждения - это органические изменения в здоровых органах и тканях, возникшие вследствие лучевой терапии и требующие специального лечения. Лучевые повреждения делятся на **ранние** и **поздние**. К **ранним** относятся повреждения, которые развиваются в первые 3 месяца после лучевой терапии. **Поздние** повреждения развиваются через 3 и более месяцев после окончания лучевой терапии.

В патогенезе лучевых повреждений ведущее место занимают изменения эндотелия, мелких кровеносных и лимфатических сосудов, следствием чего являются нарушения микроциркуляции и транскапиллярного обмена, сопровождающегося выходом белка в интерстициальное пространство. После облучения уменьшается число и функциональная активность фибробластов, вследствие чего коллаген не полностью резорбируется, подвергается старению и образует плотные слои соединительной ткани. Выпотевание тканевой жидкости, сочетающееся с набуханием и разволокнением коллагеновых волокон, приводит к их гиалинизации, значительному набуханию стенок сосудов, вакуолизации мышечных клеток и их ядер, набуханию и слущиванию эндотелия, и резкому уменьшению просвета сосудов при лучевом воздействии. Наряду с этим развивается некроз, фиброз и склерозирование тканей.

Лучевое лечение опухоли любой локализации оказывает угнетающее воздействие на Т-систему иммунитета, состояние естественной реактивности организма и гормональный гомеостаз. Ранние лучевые повреждения проявляются острым лучевым некрозом и развитием лучевой язвы кожи. Некротические изменения могут развиваться на слизистой полости рта, кишечника, мочевого пузыря и т.д. Со стороны органов может развиваться лучевой пневмонит, эзофагит, энтероколит, цистит и другие осложнения.

К наиболее тяжелым осложнениям лучевой терапии относится рак, развившийся на месте лучевого повреждения, или индуцированная опухоль органа, попавшего в зону облучения. К органам и тканям с высокой чувствительностью к индуцированному злокачественным опухолям облучением относятся костный мозг, щитовидная железа, лимфатические узлы, грудная железа и ткани глотки. Клиническими наблюдениями доказано, что развитию лучевого рака кожи предшествуют местные лучевые поражения различной тяжести. Латентный период лучевого канцерогенеза составляет от 10 до 50 лет.

Лекарственная терапия злокачественных опухолей

Лекарственная терапия в последние годы стала одним из наиболее распространенных методов лечения злокачественных опухолей. Это обусловлено теми изменениями, которые произошли в понимании опухолевого процесса, являющегося в большинстве случаев системным, поэтому для полного уничтожения опухолевых клеток в организме наряду с локальными методами воздействия - хирургическим и лучевым - необходим метод системного воздействия.

Понятие «лекарственная терапия опухолей» включает в себя **химиотерапию, гормонотерапию и иммунотерапию.**

Лекарственная терапия только в некоторых случаях может привести к полному излечению, например, при хорионэпителиоме матки, лимфосаркоме Беркитта, семиноме яичка, лимфогранулематозе. В остальных случаях как самостоятельный метод лечения она проводится с целью достижения ремиссии и продления жизни больных, при саркоме Юинга, диссеминированных формах рака молочной железы, нефробластоме, раке предстательной железы и яичников, лимфосаркомах и др.

Наиболее часто лекарственная терапия проводится как адъювантный метод

лечения в комбинации с методами локального воздействия хирургическим и лучевым.

Химиотерапия

Химиотерапия предусматривает преимущественно прямое цитотоксическое влияние на опухоль чужеродных для организма химических агентов, которые тормозят пролиферацию или необратимо повреждают опухолевые клетки. История появления химиопрепаратов связана с аварией на военно-морской базе США во время II мировой войны, когда произошел взрыв химического снаряда, содержащего газ иприт. У моряков, подвергшихся воздействию этого отравляющего вещества, были зарегистрированы случаи гипоплазии костного мозга. В связи с этим наблюдением в 1943 г. в Yale-New Haven медицинском центре была предпринята первая попытка использования с лечебной целью алкилирующего препарата эмбихина (производного иприта) при лимфогранулематозе и неходжкинской лимфоме. Результаты были впечатляющими, но не публиковались до 1946 г., так как газ был секретным оружием. В настоящее время в клиническую практику вошло более 50 противоопухолевых препаратов.

По способу применения препаратов различают **системную, регионарную и локальную** химиотерапию.

К **системной** химиотерапии опухолей относится введение препаратов внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно или ректально и рассчитано на общий противоопухолевый эффект.

Регионарная химиотерапия опухолей подразумевает воздействие на опухоль цитостатика в повышенных концентрациях путем введения его в сосуды, питающие новообразование. Часто регионарная химиотерапия проводится при локализации опухоли на верхних или нижних конечностях.

При **локальной** химиотерапии цитостатики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги, вводят в серозные полости при выпотах (раковый асцит, плеврит), в спинномозговой канал (интратекально) при нейролейкозе или внутривенно при раке мочевого пузыря.

По количеству вводимых препаратов различают **монокимиотерапию** и **полихимиотерапию**, при которой вводят 2-3 и более цитостатиков одновременно или в различной последовательности. Для полихимиотерапии подбирают препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия, а также по действию в различные фазы клеточного цикла. Эти препараты называют фазоспецифическими. Например, винкристин действует на клетки в митозе, цитарабин - в фазе S. Препараты - производные нитрозометилмочевины поражают клетки, находящиеся в фазе G₀ (покоя). Быстрорастущие низкодифференцированные опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем медленно растущие. Существуют различия в чувствительности первичной опухоли и метастазов к химиотерапии. Эффективность химиотерапии обратнопропорциональна массе опухоли, при которой начинают лечение. В зависимости от целей проведения выделяют несколько видов химиотерапии.

Преоперативная химиотерапия проводится перед выполнением радикальной операции в целях девитализации наиболее инвазивных опухолевых клеток и уменьшения массы опухоли.

Адьювантная химиотерапия - вспомогательная (профилактическая) - предполагает применение цитостатических препаратов после радикального хирургического лечения для уничтожения микрометастазов злокачественной опухоли, которые, возможно, остались после радикальной операции. **Индукционная** химиотерапия - наиболее распространенный вид лечения, предполагающий достижение полной или частичной регрессии опухоли,

введение больного в ремиссию.

Консолидирующая (поддерживающая) химиотерапия проводится при достижении полной регрессии для профилактики, поддержания достигнутого эффекта и предотвращения рецидива заболевания. Курсы консолидирующей химиотерапии наиболее часто проводятся при лейкозах и гематосаркомах. Противоопухолевые средства делятся по происхождению на **синтетические** и **природные**. К синтетическим препаратам относятся алкилирующие и антиметаболиты, к природным противоопухолевые антибиотики, алкалоиды и ферменты.

Алкилирующие противоопухолевые препараты способны реагировать с нуклеофильными центрами, нарушая структуру ДНК и в меньшей степени - РНК, в результате чего происходит образование разрывов и сшивок в молекулах ДНК, нарушение репликации, белкового синтеза, повреждение клеточных мембран. Вследствие этого опухолевые клетки теряют способность делиться. В эту группу входят препараты: новэмбихин, допан, циклофосфан, сарколизин, миелосан и др.

Антиметаболиты по своей химической структуре подобны коферментам или нормальным промежуточным продуктам метаболизма, но в то же время настолько отличаются от них, что, включаясь в процесс обмена, действуют как конкурентные ингибиторы важных метаболических процессов. В опухолевых клетках антиметаболиты участвуют в образовании аномальных нуклеотидов и блокируют таким образом синтез ДНК, а также включаются в РНК, нарушая синтез белка, что ведет к гибели опухолевых клеток. Представителями этой группы препаратов являются: метотрексат, 5-фторурацил, фторафур, 6- меркаптопурин и др.

В конце 60-х годов была открыта новая группа противоопухолевых соединений - комплексных солей цис-дихлордиаминоплатины, по механизму действия сходных с алкилирующими препаратами. Позднее был получен аналог

платина - карбоплатин.

К препаратам природного происхождения относятся противоопухолевые антибиотики, подавляющее большинство из которых ингибируют синтез нуклеиновых кислот. Актиномицины, антрациклины и антибиотики группы ауреоловой кислоты образуют комплексы с ДНК, препятствуют продвижению ферментов вдоль ДНК-матрицы, избирательно блокируя синтез ДНК, РНК и белка. В настоящее время наиболее широко применяются антрациклины, адриамицин, фарморубин, карминомицин. Отличительной чертой антрациклинов является их выраженная кардиотоксичность. Следующей разновидностью противоопухолевых антибиотиков являются флеомицины, вызывающие разрушение ДНК. К этой группе относятся блесмицин и блеомицетин.

К группе антибиотиков ауреоловой кислоты относятся оливомоцин, митрамицин, брунесомицин.

Препараты растительного происхождения винкристин и винбластин, являются митотическими ядами, блокирующими митозы клеток. Данные препараты являются алкалоидами и получены из растения барвинок розовый. Из коры тихоокеанского тиса получен препарат таксол (таклитаксол) и его близкий структурный аналог, синтезированный на основе субстанции, извлекаемой из иглоок европейского тиса, таксотер.

Применение в качестве противоопухолевого препарата фермента L-аспарагиназы основано на разрушении аминокислоты аспарагина. При введении L-аспарагиназы происходит временное разрушение аспарагина и клетки, нуждающиеся в нем, погибают. Расчет дозы химиопрепаратов производится на единицу поверхности тела, определяемую по номограмме.

Побочные реакции и осложнения химиотерапии

Особенность химиотерапии опухолей заключается в низкой избирательности действия и малой терапевтической широте цитостатических препаратов. Химиотерапия опухолей характеризуется сопряженностью лечебного и токсического эффектов. Кроме опухолевых клеток химиопрепараты повреждают клетки всех активно пролиферирующих тканей (кровотворную и лимфоидную, эпителий пищеварительного канала, репродуктивные органы, волосяные фолликулы) и обладают значительной общей токсичностью. К осложнениям относят патологические реакции со стороны органов и тканей, возникающие вследствие химиотерапии и требующие предупредительных мер и коррекции.

Интенсивность токсических проявлений зависит от дозы препаратов и режима введения, общего состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния важнейших органов и систем. Побочное действие химиотерапии бывает непосредственным, ближайшим и отсроченным.

Непосредственное побочное действие проявляется сразу после введения препарата или в течение первых суток (тошнота, рвота, лихорадка, диарея, аллергические реакции).

Ближайшие осложнения возникают в течение первой недели после химиотерапии (угнетение костного мозга, диспепсия, неврологические нарушения, токсические поражения органов).

Отсроченные осложнения могут возникать со стороны органов кроветворения и других органов через несколько недель после окончания химиотерапии. Токсическое действие на гемопоэз является наиболее частым побочным эффектом химиотерапии. Наиболее часто отмечается снижение гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков; красный росток меньше подвергается токсическому действию. Одномоментное угнетение всех 3 ростков

кровообразования является следствием поражения предшественницы миелопоэза или стволовой клетки.

Приято считать, что для начала проведения химиотерапии количество лейкоцитов должно быть не менее $4 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $120 \times 10^9/\text{л}$. Опасен развитием грозных инфекционных осложнений агранулоцитоз (снижение уровня лейкоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$). В этот период источником инфекции становится эндогенная и экзогенная микробная флора, резко возрастает роль внутрибольничной инфекции. Наиболее часто наблюдается стоматит, некротическая ангина, пневмония, абсцесс и другие гнойные осложнения, что сопровождается гипертермией.

Тромбоцитопения опасна развитием геморрагического диатеза. Критическим уровнем тромбоцитов является $20 \times 10^9/\text{л}$. В этот период могут наблюдаться носовые, желудочно-кишечные геморрагии, кровоизлияния в головной мозг. К факторам риска развития выраженной миелодепрессии относятся предшествующая лекарственная и лучевая терапия (преимущественно с облучением костей грудины и таза).

Токсическое действие химиотерапии на желудочно-кишечный тракт проявляется в виде стоматитов, энтеритов, диарей, тошноты и рвоты.

Кардиотоксичность чаще возникает при лечении противоопухолевыми антибиотиками (адриамицин, фарморубин, рубомицин). К ранним проявлениям ее относятся: падение артериального давления, синусовая тахикардия, аритмия, боли в области сердца, к более поздним - синдромы миокардита и перикардита с расстройством ритма, левожелудочковые нарушения, инфаркт миокарда. Поздние проявления кардиотоксичности развиваются через недели и месяцы после окончания химиотерапии и характеризуется дегенеративной кардиомиопатией с левожелудочковой недостаточностью вплоть до развития дилатационной, застойной кардиомиопатии. Признаками миокардита являются: тахикардия, одышка,

увеличение размеров сердца, декомпенсация кровообращения. Значительно реже отмечается токсическое действие химиотерапии на легкие. Развивается интерстициальный пульмонит с исходом в фиброз. Сроки возникновения этого осложнения - от нескольких недель до 3-4 лет после окончания химиотерапии. Частота этого осложнения при химиотерапии блеомицином составляет 5-20 %.

Поражения мочевыделительной системы с нарушением функции почек наиболее выражены при использовании производных платины.

Токсическое действие химиотерапии на кожу и ее придатки проявляется в виде эритемы, уртикарной сыпи, гиперкератоза, гиперпигментации. Алопеция (выпадение волос) является проявлением токсического повреждения придатков кожи и развивается в результате подавления пролиферации эпителия волосяных фолликулов. Алопеция, связанная с химиотерапией, обратима. Полное восстановление волосяного покрова головы происходит через 3-6 мес после окончания лечения.

Местным действием химиотерапии является развитие токсических флебитов после нескольких внутривенных введений цитостатиков. При попадании некоторых химиопрепаратов (антрациклинов, актиномицинов, винкалколоидов и др.) под кожу могут возникнуть некрозы.

В связи с тем, что существует высокая вероятность развития осложнений при проведении химиотерапии, необходимы систематический контроль за состоянием кроветворения, функционального состояния печени, почек, сердечно-сосудистой системы, а также своевременная коррекция возможных нарушений.

Гормонотерапия

Вторым видом лекарственной терапии является **гормонотерапия**. В отличие от

химиотерапии, которая полностью базируется на применении чужеродных для организма химических агентов, для гормонотерапии характерно использование препаратов, существующих в организме, - гормонов или их синтетических аналогов. Метод основан на свойстве клеток гормонозависимых опухолей (рак предстательной железы, грудной железы, яичников) использовать для своего развития гормоны, при отсутствии которых клетки перестают делиться. Имеется большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что эстрогены являются факторами роста для рака грудной железы. Впервые данные об успешном лечении трех больных распространенным раком грудной железы с помощью овариэктомии опубликовал George Beatson, хирург из Глазго, в 1896 г. В то время еще не знали о гормонах, вырабатываемых в яичниках. Опираясь на ветеринарный опыт о кастрированных коровах, он интуитивно угадал вероятность атрофии молочных желез (включая опухоль) и у овариэктомизированных женщин.

По методам воздействия гормонотерапия делится на **аблативную** и **аддитивную**. **Аблативная гормонотерапия** заключается в частичном или полном выключении функции желез внутренней секреции, влияющих на рост и развитие гормонозависимых опухолей (овариэктомия, орхидэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия).

Аддитивная, или медикаментозная гормонотерапия заключается в использовании препаратов, конкурирующих с гормонами за контроль над опухолевой клеткой. Данный вид гормонотерапии проводится половыми гормонами (андрогенами, эстрогенами, прогестинами), а также антигормонами (антиэстрогенами, антиандрогенами, антигестагенами).

Действие антигормонов основано на блокировании цитоплазматических рецепторов, которыми опухолевая клетка захватывает необходимые ей гормоны. К антиэстрогенам относится тамоксифен (зитазолеум), который применяют при лечении рака молочной железы.

Модификаторы биологических реакций и иммунотерапия опухолей

Модификаторами биологических реакций в широком смысле являются все вещества как природного, так и синтетического происхождения, оказывающие противоопухолевый эффект опосредованно на организм носителя опухоли. Несмотря на привлекательность идеи, возможности иммунологического воздействия на опухолевый процесс остаются еще очень скромными. Наиболее перспективным является применение модификаторов биологических реакций в качестве адъювантной терапии у больных после оперативного удаления опухоли или после достижения полной клинической ремиссии с помощью химиотерапии или лучевой терапии.

Различают два вида иммунотерапии злокачественных опухолей, **активную и пассивную.**

Активная иммунотерапия преследует цель иммунизации больных веществами, которые вызывают иммунную реакцию, способную отторгнуть опухолевую ткань. Активная иммунотерапия может быть **специфической и неспецифической.** Для специфической иммунотерапии используются опухолевые клетки (вакцины) или экстракты из опухолевых клеток. К активной неспецифической иммунотерапии относится иммунотерапия вакциной БЦЖ, левомизолом, интерфероном, интерлейкином-2.

Пассивная иммунотерапия предполагает введение в организм больного иммунных факторов в виде иммунокомпетентных клеток или специфических антител, влияющих на развитие опухоли. В качестве клеток используют лимфоциты, а в качестве антител - моноклональные антитела. Направления иммунотерапевтических воздействий разнообразны и включают различные подходы:

1. Применение различных микроорганизмов, их компонентов и продуктов

жизнедеятельности для неспецифической активации противоопухолевого иммунитета. Примером такого лечения является применение БИЖ при раке мочевого пузыря.

2. Использование живых, убитых и обработанных различными веществами опухолевых клеток для создания специфического иммунитета.
3. Стимуляция лимфоцитов больного *in vitro* с последующим введением их в организм.
4. Использование биологически активных веществ, способных оказывать разнообразные иммуномодулирующие эффекты, например препараты тимуса.
5. Применение различных синтетических иммуномодуляторов.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Специальные методы лечения в онкологии в большинстве случаев связаны с воздействием на опухоль так и на окружающие опухоль здоровые ткани. Особенно это характерно для хирургического метода, который сопровождается, как правило, удалением большей части или всего органа. Это ухудшает функционирование систем организма (дыхательной, пищеварительной и др.) и часто ведет к стойкой инвалидизации больных.

Некоторые оперативные вмешательства предполагают наложение стомы (трахеостомы, гастростомы, колостомы), что также ведет к потере трудоспособности и глубокой инвалидности, поэтому важной медико-социальной проблемой является реабилитация онкологических больных. Реабилитация в онкологии является сравнительно молодой областью медицины. **Под реабилитацией необходимо понимать систему социально-экономических, медицинских, психологических и других мероприятий, направленных на восстановление здоровья и трудоспособности инвалидов.** Различают медицинскую, трудовую и социальную реабилитацию.

Медицинская реабилитация заключается в восстановлении утраченных или ослабленных функциональных и психологических способностей больного в развитии компенсаторных механизмов. Это достигается путем хирургического, медикаментозного, курортного лечения и лечебной физкультуры. **Трудовая реабилитация** ставит своей целью обучение лиц, утративших трудоспособность, новым профессиям, доступным им по состоянию здоровья. **Социальная реабилитация** направлена на трудоустройство инвалидов и их адаптацию в семье и обществе.

Основными принципами реабилитации являются: возможно более раннее начало и непрерывность реабилитации; комплексный характер, предполагающий участие различных специалистов (онкологов, хирургов, психологов, социологов); индивидуальность системы реабилитации в коллективе инвалидов (например, общество стомированных больных, общество перенесших мастэктомию); более раннее возвращение онкологического больного к труду. Цель медицинская реабилитация - вернуть больному максимальную функциональную способность, необходимую для восстановления его пригодности к трудовой деятельности

Особые сложности испытывают больные с искусственным противоестественным анусом, так как после выписки из стационара они не имеют ни навыков по уходу за колостомой, ни ясного представления о возможности нормализации и регуляции опорожнения кишечника. В связи с этим многие больные с наличием постоянной колостомы самоизолируются, отказываются от посещения общественных мест. У них снижается или полностью утрачивается трудоспособность. Развитию депрессивного состояния способствуют осложнения со стороны мочеиспускания, снижение половой активности или импотенция.

В практику реабилитации больных с искусственным анусом входят методы регулирования опорожнения кишечника такие как: подбор соответствующей

диеты, применение медикаментозных средств воздействия на перистальтику, использование механических способов очищения кишечника. Больные еще в стационаре должны получать информацию о способах ухода за искусственным анусом, методах регулирования моторики кишечника, средствах борьбы с неконтролируемым отхождением газов и неприятным запахом. Обучение должны проводить специально подготовленные медицинские работники или колостомированные больные, ранее перенесшие лечение.

Вторую группу больных, остро нуждающихся в реабилитации, представляют пациенты со злокачественными новообразованиями нижних конечностей у которых основным хирургическим вмешательством является ампутация. Указанная операция относится к калечащим и влечет нарушение двигательной функции. Следует отметить, что опухоли опорно-двигательного аппарата встречаются наиболее часто у лиц в возрасте от 10 до 30 лет. Поэтому, эта группа больных испытывает наибольшие трудности физического и психического характера.

Несомненным прогрессом в реабилитации больных, перенесших ампутации нижних конечностей является применение метода экспресс-протезирования на операционном столе или в раннем послеоперационном периоде на 10-14 сутки. Основное преимущество метода заключается в том, что больной через 1-3 дня после ампутации может стоять, пользуясь учебно-тренировочным протезом и таким образом нагружать культю ампутированной конечности, что способствует формированию культи и укреплению ее мышечного тонуса. Благодаря этому методу уменьшается болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде и снижается частота фантомных болей.

Экспресс-протезирование имеет большое психологическое значение, так как у больного появляется надежда на быстрое восстановление потерянной функции движения и устраняется стресс, возникающий в результате операции. Низкий уровень знаний у населения о природе и результатах лечения

злокачественных опухолей приводит к тому, что этот диагноз для многих считается фатальным, поэтому направление больного на обследование и лечение в онкологическую клинику часто сопровождается острой психической реакцией, иногда переходящей в реактивный психоз, нередко с суицидальными мыслями или действиями. Вторым по частоте психическим расстройством является депрессивный синдром. В связи с этим многим онкологическим больным необходима психотерапевтическая поддержка еще в период обследования и уточнения диагноза. После проведенного специального лечения в план реабилитации следует также включить психотерапию. Система реабилитационных мероприятий у онкологических больных требует многопланового подхода - медицинского, социально-психологического, социологического. Она должна проводиться с момента установления диагноза и продолжаться в процессе лечения и последующей диспансеризации. Возвращение онкологических больных после радикального лечения к труду, в коллектив благотворно действует на психику и способствует восстановлению индивидуального и общественного положения.

80

Научное издание

Владимир Иванович Стариков

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Ответственный за выпуск В. И. Стариков

Навчальне видання

Володимир Іванович СТАРІКОВ

ЗАГАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

Вщповцальний за випуск Старіков В. І.