

Дмитрий Александрович Мантров

Энциклопедия клинической онкологии



Дмитрий Александрович Мантров
Энциклопедия клинической онкологии

Текст предоставлен правообладателем.
http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=180800

Содержание

Часть 1. Общая онкология	4
I. История онкологии	4
II. Организация онкологической помощи в России	8
III. Этиологические факторы опухолей	12
1. Химический онкогенез	12
2. Физический (лучевой) онкогенез	16
3. Генетический онкогенез	17
4. Вирусный онкогенез	19
IV. Классификация опухолей	21
V. Превращение протоонкогенов в клеточные онкогены	27
Активация клеточных протоонкогенов путем трансдукции	27
Активация клеточных онкогенов в результате повреждения клеточной ДНК, хромосомной перестройки	27
Активация протоонкогенов за счет инсерции, транспозиции генетического материала	27
Амплификация (умножение) протоонкогенов	27
Точечная мутация	28
VI. Стадии опухолевого роста	29
Стадия трансформации	29
Стадия активации, или промоции	30
Прогрессия опухоли	30
VII. Патологоанатомические аспекты опухолей	31
Значение дисплазии	32
Признаки дисплазии	32
Диагностика дисплазий	33
VIII. Основные свойства злокачественных новообразований	38
Органоидность	38
Беспредельность роста	38
Атипизм	39
Относительная автономность	44
Нецелесообразность	45
Прогрессия опухолей	45
IX. Системные проявления опухолей в организме	46
X. Диагностика злокачественных новообразований	49
Принципы построения диагноза	49
Характеристика основных методов диагностики, применяемых в онкологии	54
XI. Принципы лечения злокачественных новообразований	59
Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей	60
Принципы лучевого лечения злокачественных опухолей	63
Принципы химиотерапии злокачественных новообразований	65
Конец ознакомительного фрагмента.	67

Мантров Дмитрий Александрович

Энциклопедия клинической онкологии

Часть 1. Общая онкология

I. История онкологии

Опухоль – это патологическое избыточное, не координированное организмом, потенциально беспредельное разрастание ткани, состоящее из качественно измененных клеток, для которых характерны нарушение созревания, морфологический, метаболический и функциональный атипизм.

Опухолевыми заболеваниями человек страдает с древнейших времен. Первые описания опухолей датируются временами Гиппократов. При раскопках гробниц Древнего Египта у останков мумий обнаружены новообразования костей.

Наряду с этим человек пытался найти способы лечения новообразований (в том числе и хирургические), что находит отражение в медицинских трудах ученых Древнего Египта, Китая, Индии и др. Переломными моментами в изучении вопроса о возникновении и росте опухолей стали изобретение микроскопа и развитие патологической анатомии. Особенно значимыми явились работы Вирхова по клеточной патологии во второй половине XIX в. Чрезвычайно важными для развития онкологии были экспериментальные исследования на животных.

Основоположником экспериментальной онкологии является ветеринарный врач М. А. Новинский, который в 1876 г. впервые в мире осуществил успешную перевивку злокачественных опухолей от взрослых собак щенкам. Работы по трансплантации опухолей Иенсена, Эрлиха, Бешфорда, Н. Н. Петрова и ряда других исследователей позволили изучить природу и характерные особенности опухолевых тканей и клеток. Одним из таких исследований является доказательство автономности опухолей и постепенного нарастания их злокачественности. На перевивных новообразованиях изучались различные морфологические, биохимические свойства опухолевой ткани, особенности роста опухолей. Кроме того, пересаженные опухоли послужили для разработки и испытания новых способов лечения и, в частности, для изучения вопросов химиотерапии.

В изучении причин опухолей выдающуюся роль сыграли наблюдения над так называемым профессиональным раком. В 1775 г. английский хирург П. Потт первым описал рак кожи мошонки у трубочистов, который явился результатом длительного загрязнения сажей, продуктами перегонки каменного угля, частицами дыма. Эти наблюдения стимулировали японских исследователей Ямагиву и Ичикаву (1915—1916) на создание экспериментальной модели рака: они смазывали кожу ушей кроликов каменноугольной смолой. Позднее благодаря работам Хигера, Кука, Кинеуея и их сотрудников (1932, 1933) было установлено, что действующим канцерогенным началом различных смол являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в особенности бензапирен. Это вещество достаточно распространено в окружающей человека среде. В настоящее время наряду с углеводородами известны канцерогенные вещества, принадлежащие к другим классам химических соединений, – циклические амины, нитрозосоединения, аминоканцерогены, афлатоксины и т. д.

В 1932 г. А. Лакассань доказал, что некоторые опухоли могут быть экспериментально вызваны большими количествами гормонов эстрогенов, а в 1944 г. Ч. Хаггинс предложил лечить этими веществами рак предстательной железы у человека.

Отдельные наблюдения над профессиональными заболеваниями человека и многочисленные опыты на животных показали, что канцерогенным действием могут обладать рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, радий и радиоактивные вещества. В полной мере доказательства этого были получены после открытия искусственной радиоактивности (Ирен и Фредерик Жолио-Кюри). Появились широкие возможности использования радиоактивных изотопов для искусственного получения опухолей у животных и изучения процесса канцерогенеза.

Открытие Раусом (1910, 1911) вирусной природы некоторых сарком кур явилось важным этапом в истории онкологии. Эти исследования стали основой вирусной концепции этиологии рака и послужили началом многих исследований в этом направлении, которые привели к открытию ряда вирусов, вызывающих опухоли у животных (вирус папилломы кроликов Шоупа, 1933; вирус рака молочных желез мышей Битнера, 1936; вирусы лейкозов мышей Гросса, 1951; вирус «полиомы» Стюарта, 1957 и др.). Для изучения вопросов этиологии и патогенеза опухолей человека большое значение имеют исследования по эпидемиологии рака, показывающие несомненное влияние климатических, бытовых, профессиональных и других экзогенных, а также эндогенных факторов на возникновение и рост определенных форм злокачественных опухолей. В разных странах установлены значительные различия в распространенности разных форм рака в различных местах земного шара. Так, например, за вторую половину XX в. в связи с интенсивным развитием в странах Западной Европы, особенно в Англии и США, тяжелой промышленности и других вредных производств, что связано с загрязнением атмосферы городов, а также распространением курения резко увеличилась заболеваемость раком легкого. Известно преобладание рака печени в развивающихся странах Африки, что может быть связано с недостаточностью белкового питания и наличием паразитарных заболеваний печени. Эти факты неоспоримо доказывают влияние факторов окружающей среды на развитие злокачественных процессов в клетках и тканях.

Первые в России работы по экспериментальной индукции опухолей каменноугольной смолой и химически чистыми канцерогенными веществами были проведены Н. Н. Петровым и Г. В. Шором с сотрудниками. Работы по изучению патогенеза опухолей, особенно по выяснению роли нарушений функций нервной системы в опухолевом процессе, проводили в СССР М. К. Петрова, А. А. Соловьев, С. И. Лебединский и др. Все больший интерес вызывают проблемы иммунологии опухолей, что связано с существованием специфических антигенов опухолей (Зильбер Л. А., 1948). Выяснению роли мезенхимы и взаимоотношениям опухоли и организма были посвящены работы А. А. Богомольца, Р. Е. Кавецкого и их сотрудников.

В 1910 г. было издано первое в России руководство Н. Н. Петрова «Общее учение об опухолях». В начале XX в. о вирусной природе злокачественных опухолей высказывались И. И. Мечников и Н. Ф. Гамалея. Эксплантацией тканей опухолей занимались А. А. Кронтовский, Н. Г. Хлопин, А. Д. Тимофеевский и их сотрудники.

Изучение морфологии, биохимических свойств различных опухолей нашло отражение в трудах М. Ф. Глазунова, Н. А. Краевского и других патологоанатомов. Современные гистологические и цитологические исследования на молекулярном уровне (Ю. М. Васильев) расширили наши представления о свойствах опухолевых клеток и тканей.

Много исследований было проведено в сфере изучения этиологии опухолей. Л. А. Зильбер создал вирусогенетическую концепцию опухолей. Его работы по изучению иммунологических свойств новообразований привели к исследованию опухолевых антигенов, что в конечном счете привело к открытию специфического печеночного α -фетопротейна. Эти результаты позволили разработать ценную диагностическую реакцию на рак печени.

Воздействие радиоактивного излучения и канцерогенных углеводов позволило получить экспериментальные злокачественные опухоли у обезьян.

Проводились большие исследования по изучению химических канцерогенных веществ. В 1937 г. впервые в мире была доказана возможность получения опухолей у животных в результате введения экстрактов из тканей людей, умерших от рака. Так появились представления об эндогенных бластомогенных веществах (Л. М. Шабад). Эта теория была в дальнейшем развита как в СССР (Л. М. Шабад и др., М. О. Раушенбах), так и за рубежом (Лакассань, Бойланд).

Изучение канцерогенных углеводов потребовало разработки точных количественных методов их обнаружения в различных элементах внешней среды. Результаты этих исследований позволили выработать рекомендации и мероприятия по профилактике рака.

Первым онкологическим учреждением в России был основанный на частные средства в 1903 г. Институт для лечения опухолей им. Морозовых в Москве. В советские годы он был реорганизован в существующий уже 75 лет Московский онкологический институт имени П. А. Герцена – одного из создателей московской школы онкологов. По инициативе Н. Н. Петрова в 1926 г. был создан Ленинградский институт онкологии, носящий его имя. В 1951 г. в Москве был основан крупный Институт экспериментальной и клинической онкологии, сейчас Онкологический научный центр РАМН имени Блохина. Крупные институты онкологии существуют также в Киеве, Минске, Алма-Ате, Ереване, Ташкенте, Тбилиси, Ростове-на-Дону, Баку и других городах.

Научно-исследовательские онкологические институты, а также институты рентгенодиагностики ведут подготовку специалистов-онкологов разного профиля через аспирантуру и ординатуру. Усовершенствование врачей в области онкологии проводится на кафедрах онкологии в институтах усовершенствования врачей.

В России существует четкая система организации онкологической помощи. Она включает комплекс мероприятий, направленных на раннее выявление опухолей, разработку наиболее эффективных методов лечения и профилактики. Эта система, возглавляемая онкологическими институтами, опирается на большую сеть (около 250) онкологических диспансеров.

В 1954 г. организовано Всесоюзное научное общество онкологов. Отделения этого общества работают во многих городах. Многие из них приобрели определенную самостоятельность, организовали областные ассоциации онкологов. Проводятся межобластные, республиканские конференции с участием онкологических институтов. Общество онкологов России организует съезды и конференции, а также входит в состав Международного противоракового союза, объединяющего онкологов большинства стран мира. Эта международная организация существует с 1933 г. и провела более десятка международных противораковых конгрессов, один из которых состоялся в Москве в 1962 г.

Во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует специальный Отдел рака, организацией и работой которого руководили в течение многих лет наши онкологи. В 1965 г. в Лионе (Франция) было создано связанное с ВОЗ Международное агентство по изучению рака (МАИР), в научной и издательской работе которого принимает участие ряд стран.

Врачи-онкологи России активно участвуют в международных конгрессах, работают в постоянно действующих комиссиях и комитетах Международного противоракового союза, ВОЗ и МАИР, принимают активное участие в международных симпозиумах по различным вопросам онкологии.

Наибольший размах приобрела экспериментально-онкологическая и клиническая работа по химиотерапии опухолей. Эта новая отрасль онкологии бурно развивается и уже дала существенные результаты. К традиционным методам лечения опухолей – хирургическому и лучевому – добавилось медикаментозное лечение. Синтез новых препаратов, пра-

вильная организация работы по изучению противоопухолевых препаратов во многих клиниках одновременно и в контролируемых условиях обещают новые успехи химиотерапии опухолей.

Сначала лечение опухолей находилось целиком в руках хирургов. В дальнейшем стали все шире применять методы лучевого лечения, которые для некоторых локализаций и стадий злокачественных опухолей стали методом выбора. Начиная с 40-х гг. XX в. стали применять и лекарственное лечение опухолей. В настоящее время все чаще приходится прибегать к комбинированному методу лечения, включая и иммунотерапию.

Таким образом, современная онкология (от греческого *oncos* – «опухоль», *logos* – «слово», «наука») является молодой наукой – ей не более 100 лет, а развитие ее произошло лишь в XX в. Задачами онкологии как науки являются выяснение этиологии новообразований, разработка профилактики их возникновения и развития, ранняя диагностика и успешное лечение.

В последние годы именно достижения онкоиммунологии, онкогенетики (а точнее сказать, биотерапии рака) стимулировали новый этап в науке, новые надежды на окончательную победу над страшным недугом. Разрабатываются новые вакцины, новые методы генной терапии рака. Сообщения из различных стран, институтов и центров онкологии столь многочисленны, что порой уже становится трудно уследить за всеми новостями. К сожалению, в целом Россия еще далека от мировых успехов, из-за недостаточной материальной базы в большинстве больниц и диспансеров нет возможности применять новые высокотехнологичные методы лечения. Остается надеяться, что с решением экономических проблем России решатся и эти проблемы.

II. Организация онкологической помощи в России

Онкологическая служба – система организации онкологической помощи населению. Представляет собой совокупность специализированных онкологических учреждений и структур общей лечебной сети, оказывающих помощь больным злокачественными новообразованиями и руководствующихся документами, регламентирующими организацию онкологической службы.

Важным звеном в структуре онкологической службы является понятие о клинических группах онкологических больных.

Под клиническими группами онкологических больных понимают такие большие группы больных, которые требуют от врача схожей тактики в диагностике и лечении. Важно отличать классификацию по стадиям от классификации по клиническим группам больных. В основу первой классификации положен принцип учета распространенности опухоли, а в основу второй – прогноз заболевания.

Выделяют следующие клинические группы больных.

Группа I – больные с фоновыми и предраковыми заболеваниями.

Данная группа включает 2 подгруппы:

1) Ia – больные, подозрительные на наличие злокачественного новообразования. Они должны быть обследованы в течение 10 дней, после чего диагноз злокачественного новообразования должен быть подтвержден или отвергнут. Из этой группы больные могут перейти во II либо в IV клиническую группу. Документация на этих больных не заводится, кроме записей в истории болезни или амбулаторной карте;

2) Ib – больные с предопухолевыми или фоновыми заболеваниями. Это лица, подлежащие диспансеризации и лечению по месту жительства. В амбулаторной карте делается отметка о прохождении очередного диспансерного осмотра, состоянии больного, проводимом лечении. При обнаружении опухоли больной переводится во II или IV клиническую группу.

Группа II – больные, подлежащие специальному лечению. Тактика лечения этой категории больных разрабатывается совместно с онкологом либо принимается консилиумом онкологов и заинтересованных специалистов. В этой группе есть еще IIa подгруппа – это больные, подлежащие радикальному лечению, т. е. больные, имеющие реальные шансы на излечение. При оформлении документации на больного II клинической группы заполняется форма № 1090 «Извещение о больном, с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования», которая направляется в организационно-методический кабинет онкологического диспансера. Диагностикой и лечением больных этой группы занимаются врачи специализированных онкологических учреждений, общей лечебной сети, а также врачи отделений, которым при лицензировании разрешено лечение отдельных групп онкологических больных. При выписке из стационара на эту группу больных заполняется форма № 027—1-У «Выписка из медицинской карты больного злокачественными новообразованиями».

Группа III – больные, излеченные от рака. Диспансерный учет этой группы осуществляется врачами поликлиники онкологического диспансера, районными врачами-онкологами. На этих больных заводятся карта амбулаторного больного, а также карта диспансерного наблюдения. В эту группу могут попасть только больные из группы II.

Группа IV – больные с первично распространенным раком либо прогрессированием заболевания. При установлении первично распространенного рака IV или III стадии, опухоли визуальной локализации составляется форма № 027—2-У «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Эта форма

составляется тем врачом, который впервые установил запущенность процесса. В случае прогрессирования ранее установленного злокачественного новообразования составление протокола не предусмотрено.

Как и всякая другая, онкологическая служба имеет свою организацию и структуру, в рамках которой осуществляется взаимодействие отдельных ее элементов. Необходимо отметить, что очень большую роль в диагностике и лечении онкологических больных играют врачи и медперсонал общей лечебной сети.

В обязанности врачей поликлиник входит следующее:

- 1) диспансеризация больных Ib клинической группы;
- 2) обследование больных Ia клинической группы в соответствии с возможностями учреждения. По приказу № 590 срок обследования ограничен 10 днями; если ЛПУ не в состоянии уложиться в этот срок, то оно обязано направить больного в то лечебное учреждение, где возможно обследование;
- 3) проведение курсов полихимиотерапии или выполнение отдельных этапов лечения (например, хирургического) по рекомендациям врачей-онкологов;
- 4) симптоматическая терапия больным IV клинической группы.

Постоянный контроль качества оказанной лечебно-диагностической помощи осуществляют главный врач ЛПУ и его заместитель по лечебной части. Периодический контроль также осуществляет главный внештатный специалист (онколог) по данному региону путем проведения проверок и разборов «Протоколов на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Кроме того, контроль и оценку этой деятельности медицинское учреждение получает при лицензировании.

В поликлиниках обязательно должен функционировать смотровой кабинет, который является их структурным подразделением. Задачей смотрового кабинета является профосмотр всех женщин, обратившихся впервые в течение текущего года. Руководство и контроль его деятельности осуществляет главный врач. Контроль деятельности онкологического кабинета осуществляется также главным врачом поликлиники или больницы, чьим структурным подразделением является кабинет. В организационно-методическом отношении врач онкологического кабинета подчиняется главному врачу регионального онкологического диспансера.

Основными задачами врача онкологического кабинета являются следующие:

- 1) проведение приема больных, обращающихся в поликлинику по поводу новообразований (Ia группа);
- 2) организация консультативной помощи и лечение отдельных групп онкологических больных (II группа);
- 3) осуществление диспансерного наблюдения за больными, излеченными от злокачественных новообразований (III группа), и их лечение;
- 4) проведение анализа причин отказа в госпитализации онкологических больных и принятие мер по их госпитализации в стационар;
- 5) осуществление учета онкологических больных;
- 6) проведение систематического разбора врачебных ошибок с врачами амбулаторно-поликлинической сети;
- 7) ежегодный отчет районного врача-онколога в краевой (региональный) онкологический диспансер.

Таким образом, районный врач-онколог проводит диспансеризацию III клинической группы онкологических больных, консультативный прием Ib и Ia клинических групп, частично лечение II клинической группы (в пределах возможностей лечебного учреждения и квалификации врача-онколога).

Следующей составной частью онкологической службы является онкологический диспансер. Нужно отметить, что это основное структурное звено службы, где осуществляются организационно-методическая диагностическая работа, а также оказание населению специализированной медицинской помощи.

Основными задачами онкологического диспансера являются:

- 1) оказание квалифицированной консультативной и лечебной помощи в полном объеме больным злокачественными новообразованиями на территории, обслуживаемой диспансером;
- 2) обеспечение своевременной госпитализации и лечения онкологических больных;
- 3) освоение и внедрение новых методов в диагностике и лечении онкопатологии;
- 4) оказание методической помощи врачам общей лечебной сети в проведении профосмотров;
- 5) осуществление полного учета всех онкологических больных;
- 6) организация и проведение диспансерного наблюдения за онкобольными;
- 7) проведение анализа потребности во врачебных кадрах и лекарственных средствах для лечения онкологических больных;
- 8) составление годового отчета.

В решении этих задач участвуют несколько функциональных подразделений онкологического диспансера, количество которых зависит от численности населения на обслуживаемой территории и количества коек в диспансере.

Основными задачами поликлинического отделения являются диагностика больных Iа и II клинических групп, составление плана лечения больных II клинической группы, диспансерное наблюдение за больными в III клинической группе и амбулаторное лечение больных II клинической группы.

В диспансере выделяют диагностические отделения (лабораторно-диагностическое, отделение УЗИ, рентгенологическое, эндоскопическое, которые работают в режиме уточнения, подтверждения или исключения диагноза злокачественного новообразования, а также для контроля состояния больного в процессе лечения), а также следующие лечебные отделения:

- 1) радиологическое отделение, врачи которого проводят лучевую терапию больным II и иногда IV клинических групп;
- 2) хирургическое отделение, врачи которого проводят хирургический этап лечения больных II клинической группы или выполняют диагностическое оперативное вмешательство как последний этап диагностики больных Iа клинической группы.

В структуре диспансера возможно открытие узкопрофильных отделений: торакального, гинекологического, маммологического, голова-шея, химиотерапевтического и так далее, где оказывается специализированная медицинская помощь соответствующему контингенту больных.

Подразделением для ведения организационно-методической, статистической работы и координации деятельности онкологических учреждений в составе онкологического диспансера является организационно-методический кабинет. Задачи этого кабинета следующие:

- 1) осуществление учета онкологических больных;
- 2) проведение сверки данных об умерших от злокачественных новообразований;
- 3) осуществление контроля правильности и полноты проведения учета онкологических больных в других онкологических учреждениях.
- 4) контроль над онкологической ситуацией в регионе (контроль качества и объема лечения, анализ заболеваемости, запущенности, смертности, разбор протоколов запущенности);

5) организационно-методический кабинет направляет ежегодный отчет в вышестоящие учреждения (отдел здравоохранения Администрации края (области), Министерство здравоохранения РФ).

Важную роль в структуре онкологической помощи населению России играют региональные онкологические центры. Наиболее крупные из них:

- 1) НИИ онкологии им. П. А. Герцена, г. Москва;
- 2) НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург;
- 3) НИИ онкологии, г. Ростов-на-Дону;
- 4) НИИ онкологии, г. Томск;
- 5) НИИ онкологии г. Екатеринбург.

Задачами региональных научно-исследовательских институтов являются следующие:

- 1) методическое руководство и координация деятельности онкоучреждений;
- 2) разработка мероприятий по повышению квалификации по онкологии врачей и среднего медперсонала;
- 3) анализ причин запущенности заболеваемости по региону;
- 4) периодическое осуществление проверки обоснованности диагноза и правильности лечения;
- 5) лечение отдельных форм онкологической патологии по регионам;
- 6) проведение научно-исследовательской работы по поиску новых методов диагностики и лечения онкологических больных, фундаментальные исследования канцерогенеза.

Главным онкологическим учреждением России является онкологический научный центр РАМН. Функции и задачи ОНЦ РАМН совпадают с региональными НИИ. Он является головным учреждением. В состав ОНЦ РАМН входят 3 НИИ: клинический институт, институт экспериментального канцерогенеза, институт эпидемиологии.

Необходимо отметить, что на базе большинства диспансеров созданы кафедры и курсы онкологии мединституты и университетов. Они занимаются обучением студентов основам онкологии, подготовкой кадров для диспансеров в ординатуре, проведением лечения больных совместно с врачами онкологических отделений и диспансеров, составлением планов лечения и разбором врачебных ошибок.

III. Этиологические факторы опухолей

Агенты, которые вызывают образование опухолей, называются онкогенами. По природе выделяют следующие основные группы факторов, приводящих к онкогенезу:

- 1) химические;
- 2) физические;
- 3) вирусные;
- 4) генетические.

1. Химический онкогенез

К химическому онкогенезу относят пищевой онкогенез, действие канцерогенных веществ, гормональный онкогенез.

Пищевой онкогенез

Во многих исследованиях доказан факт возникновения опухолей под воздействием пищевых продуктов, которые сами по себе не являются химическими канцерогенами. В своих работах Беркит объяснял низкую заболеваемость раком кишечника в африканских странах высоким содержанием в пище растительных волокон, что способствует быстрой эвакуации кишечного содержимого. В рационе западных стран, напротив, низкое содержание растительных волокон, что приводит к замедлению пассажа пищи по кишечнику. Медленное продвижение пищевого комка по кишечнику приводит к увеличению количества и активности анаэробных бактерий, ферменты которых, как предполагается, вызывают дегидрогенацию желчных кислот с образованием канцерогенных веществ. Таким образом, необходимо обращать внимание на качественный состав пищи. Медленный пассаж также продлевает время действия любых находящихся в пище канцерогенных веществ. Питание с повышенным содержанием животных жиров по статистике связано с увеличением частоты возникновения рака кишечника и молочной железы. В настоящее время изучается влияние высоких доз витамина С, витамина Е, β -каротина и селена, которые оказывают защитный эффект, что скорее связано с их антиоксидантным действием.

Влияние канцерогенных веществ

Канцерогенные вещества – это вещества, которые достоверно вызывают образование опухоли или по крайней мере вызывают увеличение частоты заболеваемости раком. Большое количество канцерогенных веществ было выявлено во время экспериментов на животных, но из-за разницы в дозах, вызывающих эффект, и метаболических различий между видами нельзя полностью переносить результаты этих исследований на людей. Рассмотрим наиболее значимые в плане возникновения опухолей у людей канцерогенные вещества.

Достоверно выявить канцерогенный эффект той или иной группы веществ довольно сложно, что связано с отсутствием данных об этиологии большинства (95%) опухолей у человека, в большинстве случаев опухоли имеют многофакторное происхождение. Кроме того, большинство агентов, обладающих канцерогенными свойствами, являются причиной опухолей в относительно небольшом количестве случаев. Исключением являются факторы, связанные с курением.

Действие большей части химических канцерогенов связано с изменениями в ДНК, которые могут происходить в виде повреждения пуриновых и пиримидиновых оснований, деления хромосом, разрывов цепей и образования перекрестных связей. Часть химических канцерогенных веществ действует эпигенетически, т. е. они вызывают изменения в регули-

рующих рост белках без нарушений в геноме. Остальные могут действовать синергично с вирусами (дерепрессия онкогенов) или могут служить инициаторами для других канцерогенных веществ.

По механизму действия выделяют:

1) непосредственные или прямо действующие, канцерогенные вещества, т. е. те, которые действуют локально, в месте поступления в организм и не подвергаются метаболическим изменениям;

2) вещества, вызывающие опухоли только после метаболических преобразований в более активные формы внутри организма, называются проканцерогенами, а активные канцерогенные производные называются окончательными канцерогенными веществами.

Также канцерогены различаются по активности.

В экспериментальных условиях были определены минимальные концентрации некоторых веществ, обязательно вызывающие развитие опухоли. Например, для сахарина это 10 г/кг/д (огромная доза – канцерогенное вещество с низкой активностью), для 2-нафтиламина – 10^{-1} г/кг/д, бензидина – 10^{-2} г/кг/д и афлатоксина В₁ – 10^{-6} г/кг/д (наиболее мощное известное канцерогенное вещество).

Рассмотрим наиболее значимые и изученные группы канцерогенов.

Полициклические углеводы: первым описанным канцерогенным веществом была сажа. П. Потт в 1775 в Лондоне установил, что сажа являлась причиной рака мошонки у трубочистов (так называемого профессионального рака). Сажа из дымоходов накапливалась в складках кожи мошонки, что приводило к развитию рака в ней. Позднее были определены активные канцерогенные вещества в саже и угольной смоле – это группа полициклических углеводов, наиболее активными из которых были бензапирен и дибензантрацен. В экспериментальных исследованиях на животных с применением малых количеств этих полициклических углеводов было доказано участие их в развитии рака кожи.

Курение сигарет: как было сказано выше, курение сигарет приводит к повышению риска возникновения рака. В особенности таких его форм, как рак легкого, мочевого пузыря, гортани и пищевода. Курение сигарет с фильтром и более новых сигарет с низким содержанием никотина и смол ненамного уменьшает риск. Имеются также доказательства того, что риск развития рака, связанного с курением, повышается не только у курильщика, но и у некурящих членов семьи и сотрудников. Рассчитано, что количество смертных случаев от рака из-за курения больше, чем от всех других известных канцерогенных веществ вместе взятых.

В сигаретном дыме содержится множество канцерогенных веществ, наиболее важными из которых являются полициклические углеводы (смолы). Хотя они являются прямо действующими канцерогенными веществами в коже, при развитии рака мочевого пузыря и легких они выступают как проканцерогены. Метаболизм их можно представить в следующем: вдыхаемые полициклические углеводы после преобразования в печени при помощи микросомального фермента арилгидроксилазы превращаются в эпоксиды. Эпоксиды (окончательные канцерогенные вещества) являются активными соединениями, связывающимися с аминокислотой гуанином в ДНК, что ведет к злокачественному преобразованию. При изучении рака легкого у курильщиков активность арилгидроксилазы была намного выше, чем у некурящих и курильщиков, не имеющих рака. Риск развития рака варьирует в различных исследованиях, но было установлено, что у человека, выкуривающего 1 пачку сигарет в день в течение 10 лет (10 лет «накопления»), он приблизительно в десять раз выше, чем у некурящего. Если курильщик бросает курить, то снижение риска возникновения рака до уровня некурящего происходит приблизительно через 10 лет.

Ароматические амины: воздействие ароматических аминов (бензидина, нафтиламина) вызывает увеличение частоты возникновения рака мочевого пузыря (впервые их действие

было обнаружено у рабочих кожной и химической отраслей промышленности). Ароматические амины по механизму действия являются проканцерогенами, которые проникают в организм через кожу, легкие и кишечник, и их канцерогенный эффект проявляется в основном в мочевом пузыре. В организме они трансформируются в канцерогенные метаболиты, которые выделяются почками. Накопление мочи в мочевом пузыре усиливает канцерогенный эффект в слизистой оболочке. Различные биологические виды имеют неодинаковую чувствительность к действию ароматических аминов. Человек и собаки наиболее восприимчивы, крысы и кролики – намного меньше. Эти различия подтверждают то, что проканцерогены (которые должны преобразоваться в организме в окончательные канцерогенные вещества) могут оказывать различные влияния на разные виды из-за различий в метаболических процессах. Эти различия являются серьезным препятствием в изучении канцерогенности новых лекарств.

Цикламаты и сахарин: эти вещества являются искусственными подсластителями, которые широко используются больными с сахарным диабетом. Чаще всего большие количества этих веществ приводили к раку мочевого пузыря у экспериментальных животных. Четких доказательств канцерогенности их для человека нет, так как не определены их окончательные метаболиты.

Азокрасители: эти красители раньше использовались как продовольственные окрашивающие вещества, пока не было доказано, что они вызывают развитие опухолей печени у крыс. После этого были запрещены. Менее опасные представители этой группы, такие как трипановый синий и синька Эванса, до сих пор используются для окраски гистологических препаратов.

Нитрозамины: вещества взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами и цитоплазматическими макромолекулами. Нитрозамины образуются путем преобразования нитритов в желудке. Нитриты находятся практически во всех продуктах, так как они часто используются как консерванты, главным образом в мясных продуктах – ветчине, колбасе и т. д. Прямое локальное действие нитрозаминов является наиболее важной причиной возникновения рака пищевода и желудка. Заметное снижение заболеваемости раком желудка в последние 2 десятилетия в США произошло благодаря улучшению условий хранения продовольствия с широким использованием холодильных установок, что позволило уменьшить потребность в консервантах. Высокая заболеваемость раком желудка в Японии связана с потреблением больших количеств копченой рыбы (содержащей полициклические углеводы), а не благодаря высокому содержанию нитрозаминов в продуктах.

Афлатоксин: это ядовитый метаболит, выделяемый грибом *Aspergillus flavus*, который, как предполагается, является основной причиной рака печени у людей. Гриб растет на неправильно хранимом продовольствии, особенно зерне и арахисе. В Африке поступление больших количеств афлатоксина с пищей сопровождается высокой частотой возникновения гепатоцеллюлярного рака. Метаболизм афлатоксина заключается в окислении печеночными ферментами, что приводит к появлению канцерогенного вещества, которое связывает гуанин в ДНК клеток печени. Попадание больших количеств токсина вызывает острый некроз клеток печени, сопровождаемый регенераторной гиперплазией и развитием рака. При поступлении меньших количеств (афлатоксин – очень мощное канцерогенное вещество) в течение длительного периода преобладает канцерогенный эффект.

Бетельный лист: жевание бетельного листа и бетельного ореха в Шри-Ланке и некоторых областях Индии связано с высокой заболеваемостью раком ротовой полости. Канцерогенный агент не был идентифицирован, но, как полагают, он присутствует или в бетельном орехе, или в измельченном известняке, или в табаке, которые обычно жуют вместе с бетельным листом.

Противоопухолевые лекарства: некоторые лекарства, используемые для лечения опухолей (алкилирующие агенты типа циклофосамида, бисульфана, хлорамбуцила и тиотефа), воздействуют на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых клетках, в нормальных клетках и могут вызывать злокачественные мутации. Наиболее частым неопластическим осложнением химиотерапии рака является такое заболевание крови, как лейкемия.

Асбест: асбест широко использовался как изоляционный и огнеупорный материал. Самое большое индивидуальное поражение асбестом происходило у рабочих верфей во время Второй мировой войны. Кроцидолит (разновидность асбеста), имеющий самые тонкие волокна (диаметр < 0,5 мкм), представляет наибольшую опасность. Асбестоз также ведет к быстрой фиброзной пролиферации в плевре, что приводит к образованию волокнистых бляшек, которые вместе с фиброзом легочной ткани являются надежными радиологическими индикаторами запыления легких асбестом. Асбест способствует развитию двух типов злокачественных опухолей:

1) злокачественная мезотелиома – это редкое новообразование развивается из мезотелиальных клеток, главным образом в плевре, но также может наблюдаться в брюшине и перикарде. Почти все пациенты со злокачественной мезотелиомой имеют в анамнезе работу с асбестом;

2) бронхогенная карцинома – у людей, работавших с асбестом, риск возникновения рака легкого приблизительно в два раза выше, чем в популяции; риск значительно возрастает, если человек курит.

Промышленные канцерогенные вещества: было выявлено множество других агентов, вызывающих развитие опухолей, связанных с профессиональными вредностями. Рабочие в сельском хозяйстве больше подвержены заболеваемости раком кожи и в меньшей степени раком легких, что связано с мышьяком, который входит в состав некоторых пестицидов. У шахтеров повышение заболеваемости раком легкого связано с ингаляцией тяжелых металлов, таких как никель, хром и кадмий. Винилхлорид, используемый в производстве поливинилхлорида, связан с возникновением злокачественных сосудистых новообразований (ангиосарком) печени.

Гормональный онкогенез

Эстрогены — у больных с гормонально-активными (синтезирующими эстроген) опухолями яичника (зернисто-клеточная опухоль) или с постоянными нарушениями овуляции (возникающими в результате повышения уровня эстрогенов) часто развивается рак эндометрия. Эстрогены вызывают гиперплазию эндометрия, которая сопровождается сначала цитологической дисплазией, переходящей затем в неоплазию.

Гормоны и рак молочной железы – поскольку у мышей только женского пола развивался рак молочной железы после воздействия фактора молока Биттнера, было доказано, что эстрогены так или иначе причастны к возникновению заболевания. После введения мужским особям мышей эстрогенов они становились в одинаковой степени восприимчивыми к возникновению рака. Однако массовые обследования пациенток, принимающих оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, показали, что риск развития рака молочной железы увеличивается незначительно. Современные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов не увеличивают риска развития рака молочной железы.

Другим фактом гормонального онкогенеза было применение *диэтилстилбэстрола* (синтетический эстроген) в высоких дозах с 1950 по 1960 г. для лечения угрожающего выкидыша. У детей, которые внутриутробно были подвержены влиянию диэтилстилбэстрола, было определено значительное увеличение заболеваемости светлоклеточной аденокарциномой, которая является редким раком влагалища и развивается у молодых женщин между 15 и 30 годами.

Стероидные гормоны — использование оральных контрацептивов и анаболических стероидов иногда связывают с возникновением доброкачественных печеночноклеточных аденом. Также было описано несколько случаев возникновения печеночноклеточного рака.

2. Физический (лучевой) онкогенез

Многие виды излучений могут приводить к развитию опухолей, наиболее вероятно в результате прямого эффекта на ДНК или из-за активации клеточных онкогенов.

Ультрафиолетовое излучение

Солнечное ультрафиолетовое излучение играет роль в возникновении различных видов рака кожи, включая плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и злокачественную меланому. Новообразования кожи особенно часто возникают у светлокожих людей, находящихся длительно на солнце. Это объясняется недостаточным защитным эффектом кожного пигмента меланина. Напротив, рак кожи, включая меланому, очень редко наблюдается у темнокожих рас. Ультрафиолетовый свет, как полагают, стимулирует формирование связей между пиримидиновыми основаниями в молекуле ДНК. В норме измененная молекула ДНК быстро восстанавливается. Рак развивается при неэффективном функционировании механизмов репарации ДНК, что наблюдается у пожилых людей и у людей с пигментной ксеродермой.

Рентгеновское излучение

Первые рентгенологи, занимавшиеся изучением рентгеновского излучения, подвергались воздействию излучения с малой проникающей способностью. Часто у них развивался лучевой дерматит, что приводило к увеличению заболеваемости раком кожи. По мере увеличения проникающей способности излучения, у последующего поколения рентгенологов увеличилась заболеваемость лейкемией. Современные рентгенологи имеют высокоэффективные защитные средства против рентгеновского излучения. В 50-х гг. полагали, что увеличенный тимус является причиной обструкции дыхательных путей у грудных детей. Поэтому дети с респираторным дистресс-синдромом подвергались лучевой терапии шеи для уменьшения размеров тимуса, что привело к возникновению у большого количества этих детей папиллярного рака щитовидной железы через 15—25 лет. Одним из осложнений радиотерапии злокачественных опухолей является развитие индуцированных излучением злокачественных новообразований, обычно сарком, через 10—30 лет после лучевой терапии. Диагностические рентгенологические исследования используют настолько малые дозы радиации, что они не приводят к увеличению заболеваемости раком. Единственное исключение — это рентгенологическое исследование брюшной полости во время беременности, которое может привести к развитию лейкемии у плода.

Радиоизотопы

Канцерогенный эффект радиоактивных материалов впервые был определен в результате расследования причин возникновения большого количества остеосарком у рабочих фабрики, где использовались радийсодержащие краски в производстве люминесцентных циферблатов. Эти рабочие собирали волокна кисточек в тонкий пучок языком и губами, глотая, таким образом, большие количества радия. Радиоактивный радий попадает в кости, что и приводит к развитию остеосарком. Профессиональная вредность, обусловленная работой с радиоактивными полезными ископаемыми в шахтах Центральной Европы и Западной Америки, связана с увеличением заболеваемости раком легких.

Торотраст, радиоактивный препарат, содержащий радиоактивный торий, использовался в радиологической диагностике с 1930 по 1955 г. Торотраст накапливается в печени и увеличивает риск возникновения нескольких типов рака печени, включая ангиосаркому, печеночноклеточный рак и холангиокарциному (рак из желчных протоков).

Радиоактивный йод, который используется для лечения некоторых болезней щитовидной железы, приводит к увеличению риска развития рака, который возникает через 15—25 лет после лечения. Риск такой терапии оценивается по характеру первичной болезни, терапевтическому эффекту и возрасту пациента.

Радиоактивное загрязнение

Особенно крупной катастрофой, связанными с массивным радиоактивным загрязнением, является авария на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г., когда в атмосферу попали радиоактивный йод и ряд других радиоактивных изотопов, что привело к поражению десятков тысяч людей.

Памятна атомная бомбардировка Хиросиме и Нагасаки, после которой у людей значительно увеличилась заболеваемость лейкемией и раком молочной железы, легких и щитовидной железы. Жители Маршалльских островов случайно подверглись воздействию радиоактивных осадков во время атмосферного испытания ядерной бомбы на юге Тихого океана. Радиоактивные осадки были богаты радиоактивным йодом, что привело к развитию множественных новообразований щитовидной железы.

Вся доза облучения, получаемая человеком при рентген- и радиоизотопных исследованиях, исходящая от атомных электростанций и т. п. в настоящее время составляет менее 1% от общего облучения; остальная доза приходится на излучения радиоактивных пород, непосредственно Земли и космических лучей (на неустраняемое фоновое излучение).

3. Генетический онкогенез

В большинстве случаев генетическая предрасположенность к развитию новообразований возникает из-за унаследованной потери одного или нескольких генов подавления (супрессии) опухоли. Гены супрессии опухолей кодируют синтез веществ, регулирующих рост тканей. Потеря обеих генов, как правило, приводит к развитию опухолей. Потеря даже одного гена p53 приводит к нарушению и снижению функции клеток и неоплазии.

Таблица 1. Гены супрессии опухолей у человека

Название гена	Хромосома	Заболевание
APC (аденоматозного полипоза кишечника)	5q21	Семейный полипоз кишечника
Rb1 (ретинобластомы)	13q14	Ретинобластома, остеосаркома и др.
WT-1 (опухоли Вильмса)	11p13	Опухоль Вильмса, другие опухоли
p53	17p12—13	Опухолевый синдром Ли-Фромени
NF-1 (нейрофиброматоза)	17q11	Нейрофиброматоз (1 тип)
DCC (делетированный при раке кишечника)	18q21	Рак кишечника

Новообразования с наследованием по законам Менделя

Ответственные за возникновение опухолей гены могут быть доминантными или рецессивными. Если ген является доминантным, то осуществляется синтез молекул, вызывающих

образование опухоли. Если ген является рецессивным, то для развития опухоли необходимо отсутствие нормальных генов, необходимых для поддержания нормального контроля над ростом.

Ретинобластома – это редкое злокачественное новообразование сетчатки наблюдается у детей, и в 10% случаев оно является наследственным. Морфологические признаки семейной ретинобластомы не отличаются от ненаследственной формы. Однако семейная форма имеет характерные особенности: она обычно двусторонняя, при хромосомном анализе обязательно обнаруживается нарушение структуры длинного плеча 13 хромосомы (13q14, ген ретинобластомы Rb1), в некоторых случаях происходит спонтанное выздоровление. При этом личности с регрессировавшей опухолью становятся носителями гена ретинобластомы и передают его потомству. Ретинобластома передается по доминантному типу в результате высокой частоты делеции первоначально нормальной 13 хромосомы. Таким образом, Rb1 ген является геном супрессии опухоли. При недавних исследованиях было обнаружено присутствие подобных нарушений в 13 хромосоме при некоторых других опухолях, включая остеосаркому и мелкоклеточный недифференцированный рак легкого. Кроме того, у выживших после семейной ретинобластомы, как оказалось, имеется высокий риск возникновения мелкоклеточного недифференцированного рака легких, особенно, если они курят сигареты.

Опухоль Вильмса (нефробластома) – злокачественное новообразование почки, которое развивается главным образом у детей. Во многих случаях определяется делеция части 11 хромосомы. Спорадические и семейные случаи имеют механизм сходный с таковым при ретинобластоме. Также нарушения в 11 хромосоме (11p13) идентифицируются при других типах опухолей. WT-1 также является геном супрессии опухоли.

Другие унаследованные новообразования также имеют наследственную предрасположенность. Ранее полагали, что они наследуются по доминантному типу, но это представление было переоценено после открытия рецессивных генов супрессии опухолей.

1. Нейрофиброматоз (1 тип болезни Реклингаузена) – эта опухоль характеризуется развитием множественных нейрофибром и пигментированных пятен неправильной формы на коже (цвета «кофе с молоком»). При нейрофиброматозе, NF-1 ген (хромосома 17q11) или отсутствует, или имеет нарушенное строение, что ведет к потере NF-1 супрессорного белка. NF-1 белок, как предполагается, регулирует активность производных (гуанин-связывающие «G» белки) протоонкогена. При потере NF-1 рост-активирующий эффект G белков ничем не компенсируется.

2. Множественный эндокринный аденоматоз – проявлением данного заболевания являются доброкачественные новообразования в щитовидной, паращитовидных железах, гипофизе и мозговом веществе надпочечников.

3. Семейный полипоз кишечника – полипоз кишечника характеризуется многочисленными аденоматозными полипами в кишечнике. Имеется потеря гетерозиготности на длинном плече 5 хромосомы, APC гена. В конечном итоге развивается рак кишечника у всех пациентов, которым не выполняется колонэктомия. Данное заболевание является самым наглядным доказательством теории многочисленных толчков, последовательно приводящих к возникновению злокачественного новообразования. Синдром Гарднера – вариант, при котором кишечные полипы сочетаются с доброкачественными новообразованиями и кистами в костях, мягких тканях и коже.

4. Синдром невоидного базальноклеточного рака – это нарушение характеризуется диспластическими меланоцитарными невусами и базальноклеточным раком кожи.

Новообразования с полигенетическим наследованием

Многие распространенные новообразования являются семейными в меньшей степени, т. е. они возникают у родственных личностей более часто, чем в популяции вообще.

Рак молочной железы – родственники (матери, сестры, дочери) женщин, заболевших раком молочной железы в предменопаузном периоде, имеют повышенный риск возникновения рака молочной железы (в пять раз выше, чем в общей популяции).

Рак кишечника – рак кишечника обычно наблюдается в семьях с наследственным семейным полипозом кишечника.

4. Вирусный онкогенез

ДНК- и РНК-вирусы могут стать причиной неоплазий. Существуют различные методики для выявления присутствия вирусного генома в клетке:

- 1) определение вирус-специфичных антигенов на инфицированных клетках;
- 2) методом гибридизации обнаруживаются вирус-специфичные последовательности нуклеиновых кислот;
- 3) обнаружение вирус-специфичной мРНК.

Онкогенные РНК-вирусы

Онкогенные РНК-вирусы (ретровирусы, которые раньше назывались онкорнавирусами) являются причиной многих новообразований у экспериментальных животных. Роль ретровирусов была доказана и для некоторых опухолей человека.

1. *Японская Т-клеточная лейкемия*. Эта форма лейкемии была впервые описана в Японии. Ретровирус (человеческий Т-лимфоцитарный вирус I типа [HTLV-I]) был выделен из клеток этой опухоли. Предполагают, что вирус играет прямую этиологическую роль.

2. *Опухоли, связанные с ВИЧ-инфекцией*. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является ретровирусом (лентивирусом), который поражает в основном Т-лимфоциты (хелперы) человека и вызывает развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Доказана роль этого вируса в онкогенезе злокачественных В-клеточных лимфом при СПИДе.

3. *Другие опухоли* – имеются неточные доказательства вирусного происхождения некоторых опухолей кроветворной системы. Биоптаты тканей, взятых от многих пациентов с лейкемиями и лимфомами, содержат вирусную обратную транскриптазу, а также имеются сообщения о выделении вируса в культурах или идентификации вирусной нуклеиновой кислоты в ДНК опухолевых клеток при лейкемии.

Онкогенные ДНК-вирусы

Несколько групп ДНК-вирусов могут быть причиной новообразований у человека.

Вирусы папилломы — эти вирусы вызывают доброкачественные эпителиальные новообразования в коже и слизистых оболочках, включая обычные бородавки, остроконечные кондиломы и рецидивирующие папилломы гортани (папилломатоз гортани).

Вирус Эпштейна—Барра (EBV) – этот герпес-вирус является причиной инфекционного мононуклеоза – широко распространенного острого инфекционного заболевания. Также он причастен к развитию лимфомы Беркита и назофарингеального рака.

Вирус гепатита В – этот вирус, как полагается, является причиной печеночноклеточного рака в Африке, где наблюдается высокая заболеваемость гепатитом В и имеется большое количество носителей данного вируса. Длительная пролиферация печеночных клеток (регенерация) в ответ на вирусное повреждение, вероятно, является основным фактором, предрасполагающим к неопластической трансформации.

Открытие американскими учеными Н. Temin и D. Baltimore в 1970 г. обратной транскриптазы значительно подкрепило идею вирусного происхождения опухолей. Впервые же вирусную теорию происхождения опухолей сформулировал отечественный исследователь Л. А. Зильбер (1946). Он был первым, кто предложил идею об интеграции вирусного и клеточного генетического материала. Суть вирусно-генетической теории заключается в том, что вирус впрыскивает свой геном в геном клетки. Обосновавшись в клеточной ДНК, ген вируса становится частью наследственного аппарата клетки, размножается вместе с ней и таким образом сохраняется в дочерних поколениях. При благоприятных условиях (например, под влиянием мутагенов) ген вируса из латентного состояния переходит в активное, что приводит к стойким наследственным изменениям клетки. Клетка превращается из нормальной в опухолевую, которая и служит затем источником роста опухоли. При всей привлекательности вирусной концепции происхождения опухолей едва ли все опухоли человека и животных имеют вирусную этиологию. Но тем не менее значительные успехи, достигнутые за последние годы именно в области онковирусологии, привели к созданию теории онкогенов, которая в настоящее время получила наибольшее признание, среди теорий канцерогенеза.

Как оказалось, все опухолеродные вирусы в своем геноме содержат специфические последовательности нуклеотидов, ответственные за способность превращать нормальные клетки в опухолевые. Эти последовательности нуклеотидов получили название онкогены, так как кодируемые этими генами белки необходимы для трансформации клетки. Чаще всего вирусы содержат 1—2 таких гена в своем геноме. А всего известно на сегодняшний день около 30 вирусов онкогенов. Американские исследователи R. Hubner и O. Todaro в 1972 г. впервые высказали предположение, что вирусные онкогены имеют клеточное происхождение. И действительно оказалось, что онкогены не являются исходно присущими вирусам, а захвачены ими из генома тех клеток, в которых они обитали. Сейчас клеточное происхождение вирусных онкогенов является общепринятым и никем не оспаривается. Аналоги всех вирусных онкогенов были обнаружены в клеточных геномах самых различных клеток – от дрожжевых до человека. Клеточные аналоги вирусных онкогенов в нормальных клетках из-за своей неактивности названы «молчащими» генами, или протоонкогенами. Общее число генов человека примерно 100 тыс. Полагают, что среди них имеется около 100 истинных протоонкогенов. Функция клеточных протоонкогенов в нормальных клетках недостаточно ясна, хотя все исследователи соглашались, что эти гены выполняют какую-то важную биологическую функцию в клетках. Преобладает мнение, что эти гены активны в процессе дифференциации и развития клеток, что они регулируют синтез белка, необходимого для роста и деления клеток.

В неизменной форме клеточные протоонкогены не способны трансформировать клетки. Эту способность они приобретают, если по тем или иным причинам изменяется их структура или нарушается контроль над ними, что приводит соответственно к продукции структурно измененного белка либо к избыточной, неадекватной или аномальной их экспрессии. В опухолевых клетках активные протоонкогены называются клеточными онкогенами, или трансформирующими генами. При переносе этих генов из трансформированных клеток в нормальные они способны превращать их в опухолевые.

Таким образом, в основе современной теории канцерогенеза – теории онкогенов (R. Huebner, G. Todaro) – лежит предпосылка, что главным звеном опухолевой трансформаций является клеточный онкоген, вернее, переход его из неактивного состояния (протоонкогена) в активную форму. Этот переход происходит под влиянием различных факторов – физических, химических канцерогенов, онковирусов. Активация онкогена – это самое начальное событие в канцерогенезе.

IV. Классификация опухолей

В онкологии используют следующие классификации опухолей:

1. *По клиническому течению.* Выделяют опухоли доброкачественные и злокачественные. Доброкачественным опухолям свойственны экспансивный рост, они не инфильтрируют окружающую ткань, зрелые, формируют псевдокапсулу из сдавленной нормальной ткани и коллагена, в них преобладает тканевой атипизм, не характерно метастазирование. Злокачественные опухоли, напротив, незрелые, растут, инфильтрируя окружающие ткани, преобладает клеточный атипизм, часто метастазируют.

2. *Гистогенетическая классификация.* В зависимости от того, из какой ткани развилась опухоль, различают следующие гистогенетические варианты:

- 1) эпителиальной ткани;
- 2) мышечной ткани;
- 3) соединительной ткани;
- 4) сосудов;
- 5) меланинообразующей ткани;
- 6) системы крови;
- 7) нервной системы и оболочек мозга;
- 8) тератомы.

3. *По степени зрелости* (согласно классификациям ВОЗ). В основу этой классификации положен принцип выраженности атипии. Зрелые опухоли характеризуются преобладанием тканевого атипизма, незрелые – клеточного.

4. *Онкоонкологическая классификация* – согласно Международной классификации болезней (МКБ).

5. *По распространенности процесса* – международная система TNM, где Т (*tumor*) – характеристика опухоли, N (*nodus*) – наличие метастазов в лимфатические узлы, М (*metastasis*) – наличие отдаленных метастазов.

Необходимость классификации онкологических заболеваний диктуется многообразием опухолей, которые различаются по цитологическим и гистологическим характеристикам, первичной локализации и особенностям метастазирования, клиническому течению и прогнозу.

Деление опухолей на доброкачественные и злокачественные по морфологическим признакам иногда противоречит клинической характеристике, имеются свои исключения. Так, считающийся доброкачественным коллоидный зоб метастазирует, а дающая местный деструктирующий рост базалиома кожи не метастазирует. Высокодифференцированный папиллярный рак щитовидной железы не всегда можно отличить от доброкачественной аденомы. В злокачественной опухоли с низкой степенью дифференцировки ткани даже опытный патоморфолог не всегда определит гистогенез, так как недифференцированный рак по данным гистологического исследования трудно отличить от саркомы. Сходство с саркомой проявляет мелкоклеточный рак легкого.

В 1959 г. ВОЗ опубликовала всеобщую номенклатуру опухолей человека. Она соответствует уровню современной онкоморфологии, но неудобна для практического использования. Успешное взаимодействие между патологоанатомами и лечащими врачами может быть достигнуто только на основе общепринятой номенклатуры и схожести во взглядах на сущность самого патологического процесса. Это подразумевает необходимость использования в классификации общепринятой, информативной терминологии, понятной всем участникам лечебно-диагностического процесса, патологоанатомам, медицинским статистикам и экспериментаторам.

В большей степени таким требованиям отвечает Международная TNM-классификация злокачественных новообразований. Формирование групп по системе TNM ориентировано на прогноз заболевания, который зависит главным образом от распространенности новообразования к моменту установления диагноза. Первое издание Международной TNM-классификации датируется 1968 г., второе было в 1974 г., третье – в 1978 г., четвертое – в 1987 г. В настоящее время приняты критерии, определенные редакцией пятого издания (1997). Все изменения, дополнения и уточнения, последовательно принимавшиеся комитетом по TNM-классификации Международного противоракового союза, были направлены на то, чтобы категории, определяющие стадию заболевания, формировали максимально однородную по прогнозу группу больных.

TNM-классификация, принятая для описания анатомической распространенности опухоли, согласно пятому изданию оперирует тремя основными категориями:

T (опухоль) – характеризует распространенность первичной опухоли;

N (узел) – отражает состояние регионарных лимфатических узлов;

M (метастаз) – указывает на наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Существует также категория G, характеризующая степень дифференцировки ткани опухоли, имеет значение дополнительного критерия злокачественности опухоли.

Каждая отдельная локализация опухоли может быть определена по клиническим (клиническая классификация) и патоморфологическим (патологическая классификация) данным. Рассмотрим общие принципы TNM-классификации.

Клиническая классификация проводится до лечения на основании результатов физических, лучевых, эндоскопических и лабораторных методов, цитологического и гистологического исследования биоптатов, хирургической ревизии.

Первичная опухоль (T). В рамках клинической классификации категория T может иметь следующие значения. T_x используется тогда, когда размеры и местное распространение опухоли оценить невозможно. Такая ситуация возникает при опухолях внутренних органов у больных, которым хирургическая ревизия не может быть выполнена в связи с вескими противопоказаниями или отказом пациента от операции. Без хирургической ревизии невозможно уточнить категорию T при опухолях почки, поджелудочной железы, желудка, яичников и др.

T₀ – первичная опухоль не определяется. Это нередкая ситуация в клинической онкологии. По некоторым данным среди больных с метастазами в лимфатических узлах шеи у 8% из них выявить первичную локализацию не удастся. У некоторых больных рак молочной железы манифестирует метастазом в подмышечный лимфатический узел Зоргиуса, а рак легкого первоначально может проявляться метастазами в надключичные лимфатические узлы. Первичный очаг локализации может проявиться значительно позже, но иногда его не находят ни хирурги, ни патологоанатомы. У больных с канцероматозом брюшной полости в запущенных случаях первичную локализацию опухоли можно лишь предположить. Диагноз в таких случаях формулируют как «распространенную злокачественную опухоль с неуточненной первичной локализацией».

T_{is} (*carcinoma in situ*, преинвазивная карцинома, внутриэпителиальная форма рака) – начальный этап развития злокачественной опухоли без признаков инвазии через базальную мембрану и диссеминации опухолевого процесса. Она обычно оказывается находкой патогистолога, исследующего полип, язву, эрозию и пр.

T₁, T₂, T₃, T₄ – обозначения размеров, характера роста, взаимоотношения первичной опухоли с пограничными тканями и органами. Критерии, по которым определяют цифровые символы категории T, зависят от локализации первичной опухоли. Для опухолей молочной железы, щитовидной железы, мягких тканей таким критерием является максимальный размер опухоли. Так, опухоль молочной железы с максимальным размером не более 2 см обо-

значается T_1 , больше 2 см, но не больше 5 см соответствует T_2 , больше 5 см обозначается T_3 . Первичная опухоль мягких тканей меньше 5 см обозначается T_1 , больше 5 см – T_2 . У больных с опухолями пищеварительного тракта категорию T определяет не размер опухоли, а глубина инвазии в стенку пораженного органа. При раке желудка инвазия слизистой и подслизистой оболочек обозначается T_1 , инвазия мышечного слоя соответствует T_2 , инвазия серозной – T_3 . Максимальный размер опухоли при этом не учитывается.

Такой подход связан с тем, что TNM-классификация ориентирована на прогноз заболевания, который при новообразованиях пищеварительного тракта зависит не от размера опухоли, а от глубины инвазии. Небольшая эндофитная (с преимущественным внутренним ростом) опухоль желудка, инфильтрирующая все слои, включая серозную оболочку, обуславливает худший прогноз, чем большая экзофитная (с наружным ростом) опухоль, достигающая лишь мышечного слоя. Характеристику первичной опухоли у больных с меланомой кожи устанавливают только после гистологического исследования удаленного препарата (pT), и зависит она от уровня инвазии по Кларку. При опухолях некоторых локализаций (в поджелудочной железе, шейке или тела матки, яичников, предстательной железы) определение цифровых символов категории T у больных зависит от того, ограничено ли новообразование пораженным органом или распространяется на окружающие ткани. В случае если оно распространяется, то определяют, насколько далеко зашла внешняя инвазия. Например, при раке тела матки опухоль, ограниченную телом, обозначают T_1 , распространение ее на шейку – T_2 , инвазию придатков или влагалища – T_3 , прорастание в мочевого пузырь или прямую кишку – T_4 . Категория T_4 почти при всех локализациях связана с выходом первичной опухоли за пределы пораженного органа. К категории T_4 относят также воспалительную рожеподобную форму рака молочной железы, предопределяющую плохой прогноз независимо от объема поражения.

Состояние регионарных лимфатических узлов (N) обозначают категориями N_x , N_0 , N_1 , N_2 , N_3 . TNM-классификация четко определяет группы лимфатических узлов, входящих в лимфоколлектор любой локализации первичной опухоли. Так, для опухолей молочной железы это подмышечные, подключичные, интерпекторальные и внутренние маммарные лимфатические узлы на стороне поражения. Категория N служит для характеристики поражения только регионарных лимфатических узлов. При раке молочной железы надключичные и шейные лимфатические узлы так же, как и все лимфатические узлы на противоположной стороне, не относят к регионарным, метастазы в них классифицируются как отдаленные, для чего используется категория M_1 . Итак, в рамках TNM-классификации категория N может принимать следующие значения:

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов. Невозможна, например, достоверная предоперационная оценка состояния регионарных лимфатических узлов у больных раком легкого, желудка, толстой кишки, матки, мочевого пузыря, предстательной железы и др. Данные ультразвукового исследования, компьютерной томографии, свидетельствующие об увеличении лимфатических узлов в регионарных коллекторах перечисленных локализаций, позволяют лишь заподозрить их метастатическое поражение, а нормальные размеры лимфатических узлов не отвергают возможности метастазов.

N_0 – нет клинических признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах. Категорию N_0 , определенную до операции по клиническим признакам или после операции на основании визуальной оценки удаленного препарата, уточняют результатами гистологического исследования. В макроскопически неизмененном лимфатическом узле при микроскопическом исследовании может быть обнаружен метастаз, уточняющий классификационную оценку, и тогда клиническую категорию M_0 заменяют патологической категорией pN_1 .

N_1 , N_2 , N_3 отражают различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов. Критерии, определяющие цифровые символы категории, зависят от локализации первичной опухоли. При раке пищевода, желчного пузыря, раке шейки и тела матки, поджелудочной железы, яичников, раке кожи, злокачественных опухолях мягких тканей, костей учитывают лишь факт метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, которое классифицируется категорией N_1 ; категорий N_2 и N_3 для этих локализаций не существует. При раке толстой кишки учитывают число пораженных лимфатических узлов: от 1 до 3 лимфатических узлов соответствует N_1 , больше 4 лимфатических узлов – N_2 . При раке желудка также учитывают число лимфатических узлов, пораженных метастазами: от 1 до 6 – N_1 , от 7 до 15 – N_2 , больше 15 – N_3 . У больных раком молочной железы подвижные метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения расценивают как N_1 , ограниченно подвижные, фиксированные друг к другу метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения относят к категории N_2 , метастазы во внутренние маммарные лимфатические узлы на стороне поражения – N_3 . Надключичные и шейные лимфатические узлы так же, как и все лимфатические узлы на противоположной стороне, не относят к регионарным, и метастазы в них классифицируют как отдаленные – M_1 .

Отдаленные метастазы (M). В данной классификации эта категория может принимать значения M_X , M_0 , M_1 .

M_X – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов. Такая ситуация складывается в том случае, когда предположение об отдаленных метастазах у онкологического больного не может быть верифицировано специальными методами исследования либо в связи с невозможностью применить эти методы, либо из-за недостаточной разрешающей их способности. Рентгенограмма и даже КТ органов грудной клетки не всегда могут служить достоверным подтверждением или отрицанием метастазов в легких, УЗИ не дает оснований для категорического суждения о состоянии парааортальных лимфатических узлов или о природе очагового поражения печени.

M_0 – нет признаков отдаленных метастазов. Эта категория может быть уточнена и изменена, если при хирургической ревизии или в процессе патологоанатомического вскрытия выявляются отдаленные метастазы. Тогда категорию M_0 изменяют на категорию M_1 , если патогистологическое исследование не проводилось, или на категорию pM_1 , если наличие отдаленных метастазов подтверждается данными патогистологического исследования.

M_1 – есть отдаленные метастазы. В зависимости от локализации метастазов категория M_1 может быть дополнена символами, уточняющими мишень метастазирования: PUL – легкие, PLE – плевра, OSS – кости, BRA – головной мозг, HEP – печень, LYM – лимфатические узлы, MAR – костный мозг, PER – брюшина, SKI – кожа, OTH – другие.

Патоморфологическая классификация (pTNM) проводится по результатам гистологического исследования хирургических препаратов или препаратов, полученных в процессе патологоанатомического вскрытия.

Первичную опухоль (pT) в рамках патологической классификации обозначают символами pT_X , pT_0 , pT_{is} , pT_1 , pT_2 , pT_3 , pT_4 .

pT_X – первичная опухоль не может быть оценена гистологически.

pT_0 – при гистологическом исследовании признаки первичной опухоли не обнаружены.

pT_{is} – преинвазивная карцинома.

pT_1 , pT_2 , pT_3 , pT_4 – гистологически доказанное нарастание степени распространенности первичной опухоли.

Состояние регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования (pN) характеризуется символами pN_x , pN_0 , pN_1 , pN_2 , pN_3 .

pN_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены по результатам гистологического исследования.

pN_0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах гистологически не обнаружены.

pN_1 , pN_2 , pN_3 – гистологически подтвержденное нарастание степени поражения регионарных лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (pM) по данным гистологического исследования представляются символами pM_x , pM_0 , pM_1 .

pM_x – отдаленные метастазы гистологически не могут быть верифицированы.

pM_0 – при гистологическом исследовании отдаленные метастазы не выявлены.

pM_1 – отдаленные метастазы подтверждены результатами гистологического исследования.

Гистопатологическая дифференцировка ткани опухоли (G), характеризующая степень злокачественности опухоли, которую в рамках TNM-классификации обозначают символами G_x , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 .

G_x – степень дифференцировки ткани не может быть установлена.

G_1 – высокая степень дифференцировки.

G_2 – средняя степень дифференцировки.

G_3 – низкая степень дифференцировки.

G_4 – недифференцированная опухоль.

Чем ниже степень дифференцировки, тем более злокачественна опухоль, выше ее инвазивность и способность к метастазированию, поэтому хуже прогноз. Однако, чем ниже степень дифференцировки, тем чувствительнее опухоль к лучевым и цитостатическим лекарственным воздействиям. Таким образом, степень дифференцировки ткани опухоли существенно влияет на программу лечения онкологического больного и служит одним из критериев прогноза. При некоторых локализациях первичной опухоли категория G определяет стадию заболевания (опухоли мягких тканей, костей, щитовидной железы, предстательной железы).

Система TNM позволяет точно и лаконично охарактеризовать злокачественную опухоль любой локализации. Однако 6 степеней категории T, 4 степени категории N, 3 степени категории M в сумме обуславливают 72 варианта характеристик опухоли. С учетом 4 степеней категории G число вариантов существенно возрастает, и практическое использование классификации становится затруднительным.

В целях уменьшения числа классификационных характеристик близкие по прогнозу варианты группируют в 5 стадий: 0, 1, 2, 3, 4.

К 0 стадии относят рак любой локализации без регионарных и отдаленных метастазов, когда первичная опухоль не выходит за пределы эпителия (карцинома на месте, $T_{is}N_0M_0$).

1 стадия характеризуется отсутствием регионарных и отдаленных метастазов при всех локализациях, кроме рака желудка. Первичная опухоль 1 стадии соответствует T_1 или T_2 . Рак желудка T_1 с 1–6 метастазами в лимфатические узлы (N_1) также относится к 1 стадии. Таким образом, к 1 стадии относятся злокачественные опухоли всех локализаций, соответствующие $T_1N_0M_0$ или $T_2N_0M_0$ и рак желудка $T_1N_1M_0$.

2 и 3 стадии характеризуются прогрессирующим ростом первичной опухоли (T_2 , T_3 , T_4), появлением метастазов (N_1) и прогрессирующим (N_2 , N_3) метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Общим признаком первых трех стадий является отсутствие отдаленных метастазов, т. е. M_0 .

Наличие отдаленных метастазов (M_1) независимо от характеристики категорий Т и N определяется как *4 стадия* злокачественного новообразования. Поэтому общая формула большинства злокачественных опухолей 4 стадии выглядит так: Т любое N любое M_1 . Однако 4 стадия не исчерпывается злокачественными опухолями с отдаленными метастазами. Так как объединение по стадиям формирует однородные по прогнозу группы, к 4 стадии относятся также первичные распространенные опухоли без отдаленных метастазов или опухоли с распространенными регионарными метастазами (T_4 N любое M_0 при раке шейки или тела матки, раке почки; Т любое N_2M_0 при раке почки; Т любое N_1, N_2, N_3, M_0 при раке мочевого пузыря; $T_4N_0M_0$ или Т любое N_1M_0 при раке предстательной железы). К 4 стадии относится также любая недифференцированная опухоль щитовидной железы (G_4) независимо от характеристики категорий Т, N, М.

V. Превращение протоонкогенов в клеточные онкогены

Для объяснения феномена превращения клеточных протоонкогенов в активные онкогены предложено несколько возможных механизмов.

Активация клеточных протоонкогенов путем трансдукции

Под трансдукцией понимают захват и включение клеточных генов в вирусный геном. Захват генов роста и пролиферации, заблокированных в зрелой, закончившей дифференциацию клетке, и включение их в вирусный геном, где они оказываются под влиянием мощных вирусных промоторов, приводят их к реактивации, разблокированию. При возвращении таких раскрепощенных генов в клетку при очередном цикле вирусной инфекции они уже не поддаются контролю регуляторных элементов клеточного генома. Это приводит к их избыточной экспрессии и навязыванию клетке безудержной пролиферации.

Таким образом, допускается, что опухолевая трансформация может быть обусловлена избыточной экспрессией нормальных генов, вышедших из-под контроля регуляторных элементов клеточного генома. Однако не исключается, что протоонкогены в результате трансдукции какой-то степени повреждаются. Повреждение клеточного гена изменяет его функцию: ген роста и пролиферации начинает функционировать как ген раковый.

Активация клеточных онкогенов в результате повреждения клеточной ДНК, хромосомной перестройки

Хромосомные повреждения могут повлечь за собой изменения функции отдельных генов. Одним из возможных механизмов повреждения ДНК и активации протоонкогенов может быть хромосомная транслокация – перенос генетического материала с одной хромосомы на другую. Необходимым условием для активации протоонкогена при транслокации является его перемещение в локус с функционирующим промотором или в зону активной транскрипции. В качестве примера можно привести транслокацию между 9 и 22 хромосомами, приводящую к образованию филадельфийской хромосомы, которая играет существенную роль в индукции хронического миелоидного лейкоза.

Активация протоонкогенов за счет инсерции, транспозиции генетического материала

Активация клеточного протоонкогена происходит при внесении в клеточный геном чужеродного генетического материала, причем этот материал должен быть внесен в определенной позиции, по соседству с протоонкогеном. Это приводит к тому, что мощная вирусная «промоторная ДНК» превращает «молчащий» ген в функционально активный. По существу здесь имеет место подключение к протоонкогену сильного промотора и переключение его функции на новый контрольный регулятор. Такие промоторы не обязательно должны быть экзогенной (вирусной) природы. Они могут иметь и эндогенную природу (клеточную, в результате внутригеномной рекомбинации)

Амплификация (умножение) протоонкогенов

Образование дополнительных количеств копий протоонкогенов приводит к усилению их экспрессии, что сопровождается увеличением продукции кодируемых ими онкобелков,

стимулирующих клеточный рост. Предполагают, что инфекция опухолеродными вирусами может сопровождаться амплификацией протоонкогенов.

Точечная мутация

Мутация, затрагивающая очень небольшой участок протоонкогена (один нуклеотид из тысячи), может привести к изменению качества белка – продукта онкогена. Стимуляция им роста сохраняется, однако он перестает подчиняться контрольным механизмам клетки.

VI. Стадии опухолевого роста

В патогенезе опухолевого роста выделяют 3 стадии: стадию трансформации нормальной клетки в опухолевую, или инициации; стадию размножения опухолевых клеток, или активации, промоции; стадию опухолевой прогрессии.

Стадия трансформации

Она заключается в том, что в какой-то одной исходной клетке под влиянием канцерогенов происходит превращение одного из ее «молчащих» генов (протоонкогенов) в онкоген, и она приобретает главное свойство опухолевой клетки – способность к беспредельному неконтролируемому размножению. При этом допускается, что трансформация может происходить двумя путями – мутационным и эпигеномным (внехромосомным). Мутационный путь предполагает прямое воздействие канцерогена на геном, в результате чего возникают структурные изменения в молекуле ДНК. В результате этих преобразований происходят активация клеточного онкогена и его экспрессия. Эпигеномный путь предусматривает, что канцерогены не обязательно воздействуют на геном клетки, а влияют на другие регуляторные молекулы клетки, в результате чего возникает устойчивое нарушение внутриклеточного метаболизма, которое необходимо для активации онкогена и последующей малигнизации клетки. Нужно отметить, что эти вторичные изменения происходят уже в дочерних поколениях той клетки, на которую когда-то воздействовал канцероген. Мутационный и эпигеномный механизмы канцерогенеза не исключают друг друга, и вполне возможно, что разные канцерогены действуют по тому или другому пути.

Процесс злокачественной трансформации начинается с воздействия одного иницирующего фактора, но для его продолжения и завершения, по-видимому, необходимы дополнительные факторы. Эти дополнительные факторы получили название промоторов. Факторы промоции сами по себе не являются канцерогенными, но резко усиливают эффекты действия иницирующих факторов. Промоторами являются, например, гормональные вещества, воспаление. Ряд соединений может обладать как иницирующими, так и канцерогенными свойствами.

Согласно современным представлениям опухолевая трансформация – это многоступенчатый, растянутый во времени процесс, который возникает в результате последовательного включения нескольких клеточных онкогенов, принадлежащих к разным группам. Пока выявлены 2 группы онкогенов. Одна наделяет клетки способностью к неограниченному неконтролируемому росту, иными словами, клетки становятся бессмертными. Эта способность, вероятно, обусловлена синтезом онкобелков со свойствами факторов роста или их рецепторов. Неадекватное накопление этих онкобелков приводит либо к непрерывной стимуляции деления, либо к аномальной стимуляции пролиферации собственными факторами роста. Другая группа онкогенов делает клетки туморогенными, т. е. способными проявлять свой трансформированный фенотип. Последнее должно быть связано с накоплением онкобелков, влияющих на функции клетки, вызывающие фенотипические изменения. Установлено, что для превращения нормальной клетки в опухолевую необходимы кооперация между онкогенами, сочетанное действие продуктов онкогенов разного типа.

В результате трансформации появляется одиночная измененная клетка. Для опухоли характерно, что она растет из самой себя. Опухоль представляет собой популяцию потомков той единственной клетки, в которой произошла опухолевая трансформация.

Стадия активации, или промоции

Сущность этой стадии заключается в том, что в трансформированной клетке происходит экспрессия генетических изменений, и она начинает размножаться; Для того чтобы развилась опухолевая болезнь (солидная опухоль), количество опухолевых клеток должно достигнуть критической величины, когда они уже не могут быть ликвидированы обычным клеточным окружением. Считается, что при достижении опухолью 1 см в диаметре и массы в 10^9 клеток создается достаточно предпосылок для того, чтобы процесс стал необратимым.

Прогрессия опухоли

Под опухолевой прогрессией понимают приобретение опухолью качественно новых свойств по мере ее развития. Повышенная изменчивость опухолевых клеток в силу имеющихся генетических изменений делает ее популяцию неоднородной. В процессе развития опухоли образуются клоны клеток с различными свойствами, что создает условия для естественного отбора клеток. И хотя одной из характерных особенностей опухолевой ткани является ее автономность, независимость от регулирующих влияний организма, следует отметить, что автономность опухолевых клеток относительна, особенно на начальных этапах. Наиболее зависимые, наименее жизнеспособные клетки уничтожаются организмом, остаются наименее зависимые, наиболее агрессивные клетки. Вот почему злокачественная опухоль всегда прогрессирует в сторону повышения ее злокачественности, автономности, снижения степени дифференцировки, все большей потери свойств ткани, из которой она происходит.

VII. Патологоанатомические аспекты опухолей

Согласно теории для развития опухоли необходимо два толчка. Первый связан с первой встречей с канцерогенным фактором – этот момент называется иницированием, а канцерогенное вещество, вызывающее это изменение, – инициатор. Второе воздействие, которое стимулирует неопластический рост, называется промоцией, а агент – промотором. Сейчас доказан факт существования этих этапов – многократных толчков (пять и более). Доказано, что очень многие факторы могут вызывать эти толчки и что каждый толчок производит изменения в геноме подвергающейся воздействию клетки, которые передаются потомству (неопластическому клону). Период между первым толчком и возникновением клинически определяемой опухоли назван скрытым (латентным) периодом. У оставшихся в живых после атомной бомбардировки жителей Хиросимы и Нагасаки самое большое число случаев лейкемии зарегистрировано приблизительно через 10 лет после события, а некоторых раковых опухолей – еще на 20 лет позже. Длинный скрытый период объясняет трудность идентификации канцерогенных агентов для наиболее часто встречающихся новообразований. В течение скрытого периода в поврежденной клетке невозможно найти структурные или функциональные нарушения. При более точных методах исследования можно определить эти изменения, особенно в геноме, но они не выявляются морфологически.

Как было сказано выше, скрытый период охватывает промежуток времени между иницированием канцерогенного процесса и клиническим обнаружением опухоли. Последовательные многократные толчки, которые являются необходимой частью канцерогенеза, происходят в течение первой части этого периода, который длится от нескольких лет до 3 или более десятилетий, в результате чего образуется первая неопластическая клетка. При последующем делении этой клетки и ее потомства (злокачественный клон) образуется клинически обнаруживаемое новообразование (приблизительно 10^9 клеток); этот период длится еще несколько месяцев или лет, составляя последний этап скрытого периода. В большинстве препаратов на этих этапах не выявляется никаких клинических или морфологических нарушений. Однако в некоторых случаях определяются промежуточные состояния, которые характеризуются отличным от неопластического типом роста. Такие изменения названы предопухолевыми (предраковыми).

Очень важно распознать предопухолевые повреждения, так как при удалении измененной ткани предупреждается развитие опухолей. Несмотря на то что гиперплазия и метаплазия не опасны в плане развития опухоли, постоянное воздействие патогенного фактора может привести к трансформации их в дисплазию, которая имеет высокий риск преобразования в опухоль. Ниже приводятся некоторые предопухолевые изменения в тканях и органах, приводящие к развитию злокачественных процессов соответствующих локализаций:

- 1) гиперплазия эндометрия – рак эндометрия;
- 2) гиперплазия молочной железы (дольчатая и протоковая гиперплазии) – рак молочной железы;
- 3) цирроз печени – печеночноклеточный рак;
- 4) дисплазия шейки матки – плоскоклеточный рак шейки матки;
- 5) дисплазия мочевого пузыря – переходноклеточный рак;
- 6) дисплазия кожи – плоскоклеточный рак;
- 7) дисплазия эпителия бронхов – рак легкого;
- 8) железистая метаплазия пищевода – аденокарцинома пищевода;
- 9) язвенный колит – рак кишечника;
- 10) атрофический гастрит – рак желудка;

11) аутоиммунный тиреоидит Хашимото – злокачественная лимфома, рак щитовидной железы.

Нужно отметить, что собственно метаплазия не является предопухолевым состоянием, но она может переходить в дисплазию, которая является предопухолевым состоянием.

Значение дисплазии

Эпителиальная дисплазия является предопухолевым состоянием, связанным с повышенным риском возникновения рака. Проще говоря, от дисплазии до рака – один короткий шаг. В шейке матки синонимом выраженной дисплазии является термин «цервикальное внутриэпителиальное новообразование». Необходимо заметить, что преинвазивная карцинома – это истинная опухоль со всеми особенностями злокачественных новообразований, кроме инвазивности. Тяжелая дисплазия шейки матки и преинвазивная карцинома имеют одинаковое клиническое значение и лечатся одинаково.

Риск возникновения инвазивного рака зависит от:

- 1) выраженности дисплазии – чем она тяжелее, тем больше риск;
- 2) продолжительности дисплазии – чем больше срок существования дисплазии, тем больше риск;
- 3) локализации дисплазии.

Дисплазия в мочевом пузыре имеет более выраженный риск перерасти в рак, чем цервикальная дисплазия, при которой может пройти несколько лет, прежде чем возникнет инвазивная карцинома.

Различия между дисплазией и раком. Дисплазия и преинвазивная карцинома отличаются от истинного рака двумя важными свойствами: инвазивностью и реверсивностью.

1. Отсутствие инвазивности: аномальная ткань при дисплазии и преинвазивной карциноме не проникает через базальную мембрану. Так как эпителий не содержит ни лимфатических, ни кровеносных сосудов, пролиферирующие клетки не распространяются за пределы эпителия. Поэтому полное удаление диспластической области приводит к полному выздоровлению. Рак, напротив, разрушает базальную мембрану и распространяется из первичного очага по лимфатическим и кровеносным сосудам, поэтому удаление первичного очага не приводит к излечению.

2. Реверсивность: диспластическая ткань, особенно при незначительно выраженной степени, может иногда спонтанно возвращаться к нормальному состоянию, а рак является необратимым процессом. Однако тяжелая дисплазия может быть необратима.

Признаки дисплазии

Термин «дисплазия» должен использоваться ограниченно при наличии нарушений роста клеток, что проявляется в виде следующих форм:

- 1) изменения ядер:
 - а) дисплазия характеризуется увеличением и абсолютных размеров ядра, и относительных (относительно цитоплазмы) – увеличение ядерно-цитоплазматического отношения;
 - б) увеличение содержания хроматина (гиперхромия);
 - в) нарушение структуры и расположения хроматина (образование крупных глыбок);
 - г) нарушения строения ядерной мембраны (утолщение и сморщивание);
- 2) изменения цитоплазмы: цитоплазматические нарушения при дисплазии возникают из-за нарушения нормальной дифференцировки, например недостаточной кератинизации в ороговевающих клетках и недостатка слизиобразования в железистом эпителии;

3) увеличение скорости деления клеток: в ороговевающем эпителии увеличение скорости деления клеток характеризуется присутствием митотических фигур в большом количестве слоев эпителия (в нормальном состоянии митозы обнаруживаются только в базальном слое). Морфологически при дисплазии митозы нормальные;

4) нарушенное созревание: диспластические эпителиальные клетки сохраняют сходство с базальными стволовыми клетками, несмотря на продвижение их вверх в эпителии; т. е., нормальное дифференцирование (образование кератина) будет нарушено.

Дисплазия обычно разделяется на легкую, умеренную и выраженную.

Диагностика дисплазий

1. Макроскопическое исследование: эпителиальная дисплазия, включая преинвазивную карциному, является обычно бессимптомной и во многих случаях при макроскопическом исследовании слизистой оболочки патологии не выявляется. Дисплазия иногда может быть выявлена при помощи специальных методов исследования (например, кольпоскопия для цервикальной дисплазии, флюоресцентная бронхоскопия при бронхиальной дисплазии). Тест Schiller для определения цервикальной дисплазии основан на недостатке клеточной дифференцировки диспластического эпителия – при окрашивании шейки раствором йода нормальные клетки эпителия окрашиваются в коричневый цвет вследствие содержания в них гликогена; диспластический эпителий остается неокрашенным из-за отсутствия гликогена в нем.

2. Микроскопическое исследование: мазки делаются путем соскабливания эпителия для цитологической диагностики. Цитологические находки в мазках должны подтверждаться биопсией. Микроскопическая оценка ядерных и цитоплазматических изменений в диспластической ткани позволяет поставить диагноз и определить степень выраженности дисплазии. Критерии для цитологического диагноза дисплазии разработаны для шейки матки, мочевого пузыря и легких. В новообразованиях другой локализации, например в ЖКТ и молочной железе, очень трудно отличить дисплазию от других эпителиальных изменений, связанных с воспалением и регенерацией (восстановление и регенерация включают в себя пролиферацию клеток, при этом может наблюдаться клеточная дезорганизация различной степени; такие изменения часто объединяются под менее точным термином «атипия»).

Массовое цитологическое обследование по Papanicolaou цервикальных мазков обеспечивает раннее обнаружение и лечение цервикальной дисплазии. Широкое распространение в США использования мазков по Papanicolaou способствовало поразительному снижению возникновения рака шейки матки за последние 20 лет. Результаты цитологического обследования других органов оказались менее успешными. Хотя дисплазия может диагностироваться в легких (мазки из мокроты), мочевом пузыре (мазки из мочи), желудке (щеточная биопсия) и кишечнике (промывные воды), полное удаление всего диспластического эпителия в этих тканях затруднительно. В результате массовое исследование на дисплазии в этих тканях не рекомендуется, и ранняя диагностика дисплазий не влияет на статистику обнаружения рака в этих органах.

Опухоль (новообразование, неоплазма) – это особый вид клеточно-тканевой реакции, в основе которой лежит нерегулируемое и беспредельное размножение клеток той или иной тканевой принадлежности, т. е. опухоль является нарушением формообразовательных процессов. Каждая опухоль имеет свой клеточный источник, или опухолевый зачаток. По современным представлениям опухолевый зачаток может возникнуть из развивающихся клеток любой ткани любого органа в результате опухолевой трансформации недифференцированных клеток камбиального резерва и обособления клеточного клона, который является начальной реализацией опухолевого роста. Опухолевый зачаток, возникающий из клеток

той или иной конкретной ткани, определяет гистогенетическую принадлежность опухоли. Определение гистогенеза доброкачественных опухолей обычно не вызывает затруднений, так как в большинстве случаев клеточно-тканевой состав доброкачественных новообразований обнаруживает отчетливое структурное сходство с клетками и тканями, в которых они возникают. Выяснение гистогенеза злокачественных опухолей нередко сопряжено со значительными трудностями, так как клеточно-тканевые элементы злокачественных новообразований в ходе опухолевой прогрессии подвергаются глубокой структурно-функциональной анаплазии или катаплазии и утрачивают признаки сходства с исходной тканью.

Макроскопически по внешнему виду как доброкачественные, так и (особенно) злокачественные опухоли отличаются чрезвычайным разнообразием, которое определяется характером или типом роста опухоли и особенностями строения тканей и органов, в которых они развиваются.

Различают 3 вида роста опухоли:

- 1) экспансивный;
- 2) инфильтративный;
- 3) аппозиционный.

При *экспансивном росте* опухоль растет, отодвигая окружающие ткани. Окружающие опухоль ткани атрофируются, замещаются соединительной тканью, и опухоль окружается как бы капсулой (псевдокапсулой). Экспансивный рост опухоли обычно медленный, характерен для зрелых доброкачественных опухолей. Однако некоторые злокачественные опухоли, например фибросаркома, рак почки, могут расти экспансивно.

При *инфильтративном росте* клетки опухоли врастают в окружающие ткани и разрушают их. Границы опухоли при инфильтративном росте четко не определяются. Инфильтративный рост опухоли обычно быстрый и характерен для незрелых, злокачественных опухолей. Злокачественные новообразования проникают в нормальную ткань и формируют выросты из неопластических клеток, простирающиеся во все стороны. Злокачественные новообразования обычно не формируют капсулы. Раки и саркомы имеют сходный характер инвазии, несмотря на различия в их гистогенезе. Прорастание базальной мембраны отличает инвазивный рак от внутриэпителиального (или *in situ*) рака. После проникновения через базальную мембрану злокачественные клетки могут прорасти лимфатические и кровеносные сосуды, что является первым шагом к системному распространению. Инфильтрирующие неопластические клетки имеют тенденцию распространяться по пути наименьшего сопротивления; в конечном счете происходит разрушение ткани. Механизмы, участвующие в инвазии, еще не достаточно изучены. К ним предположительно относятся синтез протеаз, потеря контактного ингибирования и уменьшение адгезивных свойств клеток. Размер поля инфильтрации сильно варьирует. Например, при раке желудка резецируется больший объем тканей, чем при лейомиосаркоме, так как эпителиальные раковые клетки обладают большим инфильтрирующим потенциалом, чем опухолевые гладкие миоциты.

Аппозиционный рост опухоли происходит за счет неопластической трансформации нормальных клеток в опухолевые, что наблюдается в опухолевом поле. Примером такого роста могут служить десмоиды передней брюшной стенки.

По отношению к просвету полого органа различают эндофитный и экзофитный рост опухоли. В полых органах, имеющих просвет (желудочно-кишечный тракт, трахея, бронхи, матка, желчный или мочевого пузырь и др.), нередко возникают опухоли, обладающие экзофитным типом роста, когда основная масса опухоли выступает в просвет или полость органа. Если же опухоль целиком распространяется в толще стенки полого органа, то такой тип роста называют эндофитным. Эндофитным ростом обладают многие раки. Экзофитный рост характерен для большинства полипообразных опухолей (железистых или аденоматозных полипов) на тонкой ножке или широком основании. К экзофитным опухолям относятся

и папилломатозные опухоли, возникающие в кожных покровах или слизистых оболочках. Раки различных органов также могут обладать экзофитным ростом и значительно выступать в просвет полого органа, иногда приобретая полусферическую или грибовидную форму. В некоторых опухолях к моменту их обнаружения в результате несоответствия уровня кровоснабжения тканевой массы новообразования развиваются выраженные дегенеративные и некробиотические процессы. Это нередко приводит к изъязвлению опухоли, вследствие чего она приобретает новую форму, как, например, блюдцеобразный рак желудка. Кроме этого, вторичные изменения в опухоли могут быть представлены очагами отека и ослизнения (миксоматоза), аррозией сосудов, полостями распада с образованием кист, зонами фиброза, рубцевания и даже обызвествления с костеобразованием.

При микроскопическом исследовании в большинстве доброкачественных и злокачественных опухолей могут быть выделены две составные части – паренхима и строма опухоли. Паренхимой опухоли является главный клеточный компонент, который и определяет гистогенетическую принадлежность данного новообразования. К строме опухоли причисляют кровеносные и лимфатические сосуды, рыхлую соединительную ткань, словом, все находящиеся в опухоли клеточные элементы, не имеющие неопластической природы, т. е. не связанные с гистогенетическим источником данного новообразования. Опухоли, в которых удастся четко выделить опухолевую паренхиму и опухолевую строму, обычно называют органоидными. Новообразования, в которых резко преобладают опухолевые клетки, а структурные признаки стромы почти не выражены, принято называть гистиоидными.

Количество и характер стромы определяют консистенцию опухоли, степень ее кровоснабжения. К элементам стромы опухоли относят и клетки реактивной инфильтрации. Например, обильную инфильтрацию стромы рака молочной железы или рака желудка лимфоцитами и плазматическими клетками расценивают как проявление иммуноморфологической реакции, и она считается благоприятным прогностическим признаком. Строма большинства злокачественных эпителиальных опухолей (раков), так же как и злокачественных опухолей мезенхимального происхождения (сарком), обязательно содержит то или иное количество кровеносных и лимфатических сосудов. В злокачественных новообразованиях в последние годы обнаружены биологически активные факторы, способствующие новообразованию сосудов и опухоли. Это, по-видимому, является одной из форм высокой адаптации опухолевых клеток к самоподдержанию и безграничному размножению. Стимулируемый опухолью ангиогенез обеспечивает ее питание во многих случаях в ущерб окружающим здоровым тканям. Большинство доброкачественных опухолей могут быть радикально излечены различными современными методами (такими как хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей, криодеструкция и др.). Некоторые доброкачественные новообразования из-за своей локализации иногда приобретают клинически злокачественное течение. Например, доброкачественные опухоли, расположенные в области спинно-мозгового канала (в позвоночнике или прилежащих мягких тканях), могут привести к сдавлению корешков или самого спинного мозга с возникновением глубоких расстройств в иннервируемых за счет этих отделов тканей или органах. При такой локализации даже доброкачественная опухоль не всегда может быть радикально, т. е. полностью удалена, так как широкое хирургическое вмешательство в этих случаях чревато опасностью повреждения прилежащих жизненно важных органов. Когда же после операции в тканях остаются элементы даже доброкачественной опухоли, она может рецидивировать. Естественно, что вероятность возникновения рецидива опухоли значительно выше после нерадикальных лечебных мероприятий, осуществляемых по поводу злокачественных новообразований. Особенно часто рецидивы возникают после хирургических операций, проводимых по поводу опухолей с диффузным типом роста, когда опухолевые элементы в виде небольших комплексов, групп или отдельных клеток широко распространяются по ткани пораженного органа. Наиболее

опасный в плане рецидивирования период – это первый год после удаления опухоли, затем частота рецидивирования уменьшается. Рецидив опухоли может возникнуть и после, казалось бы, эффективного лекарственного или лучевого лечения за счет сохраняющихся жизнеспособных опухолевых клеток. По прошествии значительного периода после операции не исключена возможность возникновения нового рака в оперированном органе.

Плохой прогноз при диффузных раках, растущих по типу скирра. Это опухоли с мощным развитием стромы, обычно имеющей фиброзный характер, в которой изолированно, иногда на значительном удалении друг от друга, расположены мелкие солидные комплексы опухолевых клеток (именно они и представляют собственно паренхиму опухоли).

Способность клеток злокачественных новообразований к инвазии приводит к возникновению вторичных, или метастатических, опухолей. Точный механизм образования метастазов еще не может считаться окончательно выясненным. Во всяком случае появление метастазов в регионарных лимфатических узлах или отдаленных от первичного опухолевого очага органах не может быть объяснено лишь способностью клеток рака или саркомы проникать в просвет сосудистого русла и пассивным распространением этих клеток по системе циркуляции. В процессе оседания таких циркулирующих опухолевых клеток в тех или иных органах и возникновения из них вторичных опухолевых узлов участвуют, по-видимому, более сложные биологические механизмы. Метастазирование рака в регионарные лимфатические узлы может происходить за счет непрерывного роста опухолевых клеток по лимфатическим сосудам. Такой же рост может осуществляться по периневральным влаглищам – адвентициальным оболочкам нервных стволов.

Большинство злокачественных эпителиальных опухолей (раки) метастазируют лимфогенным путем, опухоли мезенхимального происхождения (саркомы) метастазируют гематогенно. Гематогенный путь метастазирования характерен для такой опухоли, как хорионэпителиома (или хорионкарцинома), которая гистогенетически связана с элементами трофобласта, обладающего и в норме инвазивными свойствами. В поздних стадиях роста как раков, так и сарком метастазирование может приобретать смешанный характер, т. е. вторичные опухолевые узлы могут возникать и лимфогенным, и гематогенным путями. Проникновение опухолевых клеток в кровеносное русло чаще происходит в его венозной части. Вены опухолей обычно особенно тонкостенны, иногда они построены по типу синусов – сосудов с очень широким просветом и капиллярной структурой стенки, состоящей фактически из одного слоя эндотелия, сквозь который достаточно легко проникают опухолевые клетки. Попадая в сосудистое русло, клетки злокачественных опухолей могут распространяться по току крови и ретроградно. Многие виды сарком в большом проценте случаев метастазируют в легкие. Некоторые раки (молочной железы, щитовидной железы, предстательной железы) часто дают метастазы в кости. Такое излюбленное метастазирование, или тропность, ряда опухолей к определенным органам и тканям, несомненно, также обусловлено определенными биологическими механизмами. Необходимо помнить, что метастазы, возникшие гематогенно, могут сами стать новым источником, например, вторичного лимфогенного метастазирования.

Кроме циркуляторного (через кровеносную или лимфатическую систему), может наблюдаться и так называемое имплантационное метастазирование, которое возникает на основе контактного переноса клеток рака, например папиллярного рака яичников на серозные листки прилежащей брюшины. Образование имплантационных метастазов наблюдают в результате нарушения принципа абластики при операциях по поводу злокачественных опухолей. Метастазы в этих случаях возникают в тканях, прилежащих к зоне бывшей операции.

Сроки возникновения метастазов для разных видов опухолей различны. В случаях, когда злокачественная опухоль обладает признаками определенной морфологической зрелости, например при высокодифференцированных раках кожи, метастазирование может долго

отсутствовать, несмотря на значительные размеры и длительное существование первичного опухолевого очага. Напротив, резко анаплазированные, незрелые раки, как, например, малодифференцированные раки бронхов или предстательной железы, уже при очень малых размерах (так называемые малые, или микрораки) могут сопровождаться ранним и массивным метастазированием в отдаленные органы.

Первичный узел злокачественного новообразования по мере своего увеличения в размерах неизбежно приводит к нарушению функции органа или ткани, в которых он расположен. Опухоли желудочно-кишечного тракта сопровождаются секреторными и моторно-эвакуаторными нарушениями. Опухоли респираторного тракта, как правило, приводят к возникновению дыхательной недостаточности. Опухоли эндокринных органов могут обладать повышенной гормональной активностью. Системные опухолевые процессы типа лейкозов ведут к глубоким нарушениям гемопоэза со всеми вытекающими отсюда последствиями – анемией, лейкопенией, геморрагическими явлениями, нарушениями иммунитета. Помимо непосредственного расстройства функции пораженного органа, опухоль обычно оказывает и общее системное влияние на весь организм. Естественно, что степень такого влияния возрастает по мере увеличения общей массы опухоли, как в первичном очаге, так и за счет метастазов. Кроме того что увеличивающаяся масса опухолевой ткани расходует для своих пластических и энергетических нужд необходимые организму белки, углеводы и иные важные продукты обмена, эта же масса опухоли в процессе метастазирования выключает важные в функциональном отношении участки органов и систем. Одновременно и параллельно с этим процессом совершаются вторичные дистрофические и некробиотические явления в опухолевых узлах. Как продукты обмена опухолевых клеток, так и продукты распада опухолевой ткани резорбируются в организме, что, увеличивая нагрузку детоксицирующих (печень) и элиминирующих (кишечник, почки) систем, постепенно приводит к нарушению их физиологической функции и нарастанию интоксикации. Все эти отрицательные моменты усугубляются расстройствами сердечно-сосудистой (за счет нарушения гемодинамики, анемии и интоксикации) и нейроэндокринной систем при метастатическом поражении соответствующих органов, глубокими нарушениями функции иммунитета за счет блокады или подавления иммунокомпетентных органов (костного мозга, лимфатической системы). Совокупность всех этих расстройств в организме-опухоленосителе и представляет собой содержание прогрессирующего опухолевого процесса, который по мере истощения компенсаторных возможностей одной или нескольких жизненно важных физиологических систем организма обычно и приводит к смертельному исходу.

Кровоснабжение опухоли

Кровоснабжение опухоли осуществляется из кровеносного русла организма посредством предсуществующих в окружающей ткани сосудов. Кроме того, под воздействием продуцируемого опухолями вещества белковой природы – ангиогенина – происходит новообразование капиллярной сети стромы опухоли. Сосуды опухоли также характеризуются атипизмом – наиболее часто они представлены сосудами синусоидного типа с тонкими стенками и широким просветом; стенка опухолевых сосудов зачастую представлена одним слоем эндотелиальных клеток, располагающихся непосредственно на ткани новообразования, либо составлена клетками самой опухоли (незамкнутая система кровообращения в опухоли). Отмечается также выраженная неравномерность распределения сосудов в опухолевой ткани.

Отмеченные особенности кровоснабжения опухолей предрасполагают к трофическим нарушениям и развитию в ткани новообразований вторичных изменений в виде кровоизлияний, венозного застоя, отека, тромбоза сосудов, некрозов, различных видов дистрофий, воспаления.

VIII. Основные свойства злокачественных новообразований

Свойства опухолей, отличающие их от других форм роста и определяющие их сущность:

- 1) органоидность;
- 2) беспредельность роста;
- 3) атипизм;
- 4) нецелесообразность;
- 5) относительная автономность;
- 6) прогрессия.

Органоидность

Опухоль состоит из паренхимы и стромы. Паренхима – собственная ткань опухоли, составляющая главную ее массу и определяющая ее рост и характер. Строма состоит из соединительной ткани; в ней проходят питающие опухоль сосуды и нервы.

Беспредельность роста

Раковые клетки «бессмертны», они способны делиться бесконечно, сколько угодно раз (нормальные клетки максимально совершают лишь 30 делений – порог Хайфлика). Опухолевый рост прекращается лишь в результате гибели макроорганизма – носителя опухоли.

Нарушение роста клеток – один из главных признаков опухоли; он используется для определения доброкачественности или злокачественности новообразований.

Чрезмерная пролиферация клеток заключается в том, что неопластические клетки могут делиться более быстро, чем нормальные клетки. Возникающее в результате этого скопление клеток в тканях обычно принимает определенную форму, однако при лейкемии опухолевые клетки распределяются в костном мозге и крови и не формируют ограниченную массу. Важно понимать, что общее число неопластических клеток может увеличиваться, даже если скорость роста низкая. Так, при хронической лимфоцитарной лейкемии накопление неопластических клеток возникает из-за нарушения их дифференцировки. При этом нарушается нормальный клеточный цикл, так как клетка не созревает и не погибает в сроки, в которые обычно погибают нормальные клетки.

1. Скорость роста и злокачественность – скорость пролиферации неопластических клеток значительно варьирует. Некоторые новообразования растут настолько медленно, что рост их измеряется в годах; другие распространяются настолько быстро, что увеличение размера может наблюдаться в течение нескольких дней. Очевидно, что степень злокачественности новообразования зависит от скорости роста: чем быстрее опухоль растет, тем более злокачественной она является.

2. Оценка скорости роста – клинически скорость роста новообразования может измеряться временем, которое необходимо для увеличения размеров опухоли в два раза. Это время изменяется от нескольких дней при лимфоме Беркитта до многих месяцев для большинства злокачественных эпителиальных новообразований и до многих лет для некоторых доброкачественных новообразований. Грубым гистологическим признаком скорости роста является митотический индекс, который обычно определяется как число митотических фигур на 1000 опухолевых клеток в наиболее активной области новообразования. Как правило, чем выше митотический индекс, тем больше скорость роста новообразования.

Однако есть много исключений из этого правила. Более точные методы основаны на определении связанных с клеточным циклом антигенов типа циклинов и ЯАПК (ядерный антиген пролиферирующей клетки).

АТИПИЗМ

Атипизм – это совокупность биологических свойств, отличающих новообразованную ткань от исходной ткани. Приобретение опухолевой клеткой новых, не присущих нормальной клетке свойств получило название анаплазии (от греч. *ana* – «обратно», *plasis* – «образование») или катаплазии (от греч. *kata* – «сверху вниз», *plasis* – «образование»). Термин «катаплазия» наиболее принят в современной литературе. Различают морфологический, функциональный, антигенный атипизм и атипизм обмена веществ (метаболический).

Морфологический атипизм подразделяют на тканевой и клеточный.

Тканевой атипизм

Тканевой атипизм характеризуется нарушением размеров, формы и взаимоотношений тканевых структур. Например, в эпителиальных, в частности железистых, опухолях нарушены величина и форма желез, утрачивается дольчатое строение органа, соотношение паренхимы и стромы широко варьирует – в одних случаях паренхима преобладает над стромой, в других, наоборот, строма преобладает над паренхимой. Нарушение взаимоотношения тканевых структур в опухолях из покровного эпителия проявляется в том, что эпителиальный пласт кожи может располагаться в толще дермы, а не на поверхности. В опухолях мезенхимального происхождения (соединительно-тканых, мышечных) пучки волокон отличаются длиной, толщиной, хаотичным расположением. Атипизм стромы может проявляться количественными и качественными характеристиками волокнистого компонента, а также соотношением клеточного и волокнистого компонентов. Атипичными могут быть и сосуды. Обычно они тонкостенные, представленные нередко одним слоем эндотелиальных клеток, либо их стенку образуют опухолевые клетки. Просвет их широкий. Атипизм сосудов создает предпосылку для развития вторичных изменений в опухолях, обусловленных расстройствами кровообращения. Тканевой атипизм наиболее характерен для зрелых, доброкачественных опухолей.

Клеточный атипизм

Клеточный атипизм на светооптическом уровне выражается в полиморфизме клеток, ядер и ядрышек, полиплоидии, изменении ядерно-цитоплазматического индекса в пользу ядер, появлении множества митозов.

Опухолевые клетки отличаются разнообразием размеров, формы и плотности ядер. Нередко ядра бывают крупные, гиперхромные, содержат несколько ядрышек, иногда гипертрофированных. Изменение размеров ядер опухолевых клеток в определенной степени может быть связано со сдвигом в них числа хромосом (количества ДНК). Для опухолевых клеток характерна анеуплоидия, т. е. количество ДНК, отличное от диплоидного набора хромосом, при этом чаще всего оно повышено и может соответствовать триплоидному или полиплоидному набору хромосом. Однако необходимо знать, что диплоидное нормальное число хромосом может иногда встречаться и в новообразованиях высокой степени злокачественности. Кроме того, связи между степенью плоидности и гистологическим строением опухоли, ее пролиферативной способностью или другими свойствами новообразования не обнаружено.

Клеточный атипизм может быть выражен в разной степени. При пролиферации доброкачественных или медленно растущих злокачественных опухолей неопластические клетки

имеют тенденцию к дифференцировке. Например, клетки, составляющие липому (доброкачественное новообразование из адипоцитов), схожи со зрелыми адипоцитами при микроскопическом исследовании. По мере увеличения степени злокачественности степень дифференцировки уменьшается. Иногда клеточный полиморфизм так значителен, что опухолевые клетки по внешнему виду становятся непохожими на клетки исходной ткани или органа. Порой гистологическое строение злокачественной опухоли упрощается, и она становится мономорфной (например, в низкодифференцированных мезенхимальных опухолях). Когда происхождение клетки не может быть установлено при микроскопическом исследовании (т. е. клетки новообразования не имеют аналогов среди нормальных клеток), новообразование называют недифференцированным, или анапластическим. Анапластические опухоли различных органов очень похожи друг на друга, что очень затрудняет морфологическую дифференциальную диагностику.

В злокачественных новообразованиях нарушения дифференцировки определяются и в цитоплазме, и в ядре клетки. Эти изменения аналогичны таковым при дисплазии, но здесь они более выражены. Они включают плеоморфизм (многообразие форм клеток), увеличение размеров ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхромия ядер, увеличение ядрышек, нарушение распределения хроматина в ядре, нарушение строения ядерной мембраны и др. Выраженность этих цитологических нарушений увеличивается по мере увеличения степени злокачественности.

Неопластические клетки иногда могут дифференцироваться по иному пути, чем клетки, из которых они развились. Например, в неопластическом железистом эпителии эндометрия иногда образуются и железистые, и ороговевающие эпителиальные клетки (аденосквамозный рак). Для обозначения этого явления используется термин «опухолевая метapлазия».

Важным проявлением морфологического атипизма опухолевой клетки является патология митотического режима. Митотический режим охватывает ряд параметров, характеризующих митоз с различных сторон: митотический индекс, отражающий митотическую активность, т. е. процент делящихся клеток от всей популяции; процентное соотношение делящихся клеток, находящихся на разных стадиях митоза; относительное количество всех патологических митозов; процентное содержание отдельных видов патологических митозов. Установлено, что в клетках опухоли нарушена продукция кейлонов, которые в нормальных условиях регулируют митотическую активность клеток и действуют как ингибиторы клеточного деления. Патология митоза в опухолевых клетках подтверждает воздействие онкогенных факторов на генетический аппарат клетки, что и определяет нерегулируемый рост опухоли. Главными особенностями митотического режима клеток злокачественных опухолей являются резкий рост числа патологических митозов и разнообразие их видов. Страдает преимущественно метафаза, высок процент К-метафаз со слипанием или рассеиванием гиперспирализованных хромосом, отставанием хромосом и их фрагментов в метафазе. Часто встречаются трехгрупповые метафазы, метафазы с рассеиванием и массовой фрагментацией хромосом, асимметричные, многополюсные и моноцентрические митозы. Отдельные виды патологии митоза могут быть характерными для определенных типов опухолей, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия при дифференциальной диагностике опухолей разного гистогенеза и уточнении гистогенетической принадлежности новообразования.

Атипизм ультраструктур, выявляемый при электронно-микроскопическом исследовании, выражается в увеличении числа преимущественно свободно лежащих рибосом, полисом, появлении аномальных митохондрий. Цитоплазма скудная, ядра крупные, округлой или неправильной формы, с маргинальным или диффузным расположением хроматина. Выявляются многочисленные мембранные контакты ядра, митохондрий и эндоплазматической

сети, которые в нормальной клетке выявляются очень редко. Все эти признаки характерны для незрелых недифференцированных клеток. Однако при электронно-микроскопическом исследовании можно выявить клетки со специфической дифференцировкой для той ткани, из которой берет начало новообразование. Этот признак часто используется для установления гистогенеза опухоли. Многие исследователи пытались найти специфические для опухолевых клеток электронно-микроскопические признаки, однако, до настоящего времени такие признаки найдены не были. Поэтому поставить диагноз только на основании электронно-микроскопического исследования нельзя.

К нарушениям в поверхностной мембране в опухолевых клетках относятся:

- 1) нарушение активности ферментов мембраны;
- 2) нарушения проницаемости, мембранного транспорта и электрического заряда;
- 3) уменьшение содержания гликопротеинов;
- 4) разрушение микротрубочек и микрофиламентов цитоскелета.

Нормальные клетки в культуре растут упорядоченно, плотно связанными монослоями. Деление клеток прекращается при наличии контакта с другими клетками (контактное ингибирование). Напротив, опухолевые клетки растут дезорганизованно, многослойно, в виде пластов, которые наслаиваются друг на друга. Потеря контактного ингибирования – важная характеристика неопластических клеток. Предполагается, что она вместе с недостатком прочности связей между отдельными клетками опухоли может частично объяснять способность злокачественных неопластических клеток метастазировать.

Клеточный атипизм характерен для незрелых, злокачественных опухолей.

Признаки тканевого и клеточного атипизма очень важны, так как они лежат в основе морфологической диагностики опухолей, установления их степени зрелости или злокачественности.

Функциональный атипизм

Ряд опухолей, особенно зрелых (дифференцированных), могут сохранять функциональные особенности клеток исходной ткани. Например, опухоли, исходящие из клеток островкового аппарата поджелудочной железы, выделяют инсулин; опухоли надпочечников, передней доли гипофиза выделяют большое количество соответствующих гормонов и дают характерные клинические синдромы, позволяющие диагностировать в клинике эти новообразования. Опухоли из печеночных клеток выделяют билирубин и бывают нередко окрашены в зеленый цвет. Незрелые (недифференцированные) клетки опухоли могут терять способность выполнять функцию исходной ткани (органа), в то же время слизееобразование иногда сохраняется в резко анаплазированных раковых клетках (например, желудка).

Антигенный атипизм

В настоящее время установлено, что опухоли значительно отличаются от исходных нормальных тканей по своей антигенной структуре. Антигенная характеристика опухоли включает в той или иной степени 3 признака:

- 1) утрату некоторых антигенов, свойственных исходной нормальной ткани;
- 2) появление специфических опухолевых антигенов;
- 3) сохранение некоторых антигенов исходной ткани.

Исчезновение антигенов – некоторые неопластические клетки утрачивают антигены, которые имелись на нормальных клетках. Имеются доказательства связи степени потери антигенов с биологическим поведением новообразований. Иными словами, чем больше потеря антигенов, тем более злокачественным является новообразование. В опухолях мочевого пузыря, например, те раковые новообразования, которые потеряли АВО-антигены

групп крови, имеют большую тенденцию к инвазивному росту и метастазированию, чем раковые новообразования, которые сохранили эти антигены.

Благодаря применению иммуногистохимических методик, в частности моноклональных антител, удалось обнаружить самые незначительные антигенные различия между клетками (в одну детерминанту) и дать их количественную оценку. На основании полученных результатов антигены опухолевых клеток могут быть разделены на 4 группы:

- 1) антигены промежуточных и микрофиламентов;
- 2) дифференцировочные антигены клеточной мембраны;
- 3) секреторные антигены;
- 4) антигены экспрессии онкогенов.

В промежуточных филаментах обнаружено 5 основных типов белков: десмин, виментин, цитокератин (прекератин), белок глиальных филаментов, белок нейрофиламентов. В клетках мезенхимального происхождения промежуточные волокна состоят из виментина, в миогенных клетках – из десмина, в эпителиальных – из цитокератина, в клетках глии – из белка глии, в нервных клетках – из так называемых белков нейрофиламентов. Иммуногистохимическое изучение с помощью моноклональных антител белков промежуточных волокон в опухолевых клетках различных эпителиальных и мезенхимальных новообразований показало, что в них стойко сохраняются те белки, которые характерны для промежуточных волокон нормальных клеток, явившихся источником развития данной опухоли, причем сохранность белков не зависит от степени катаплазии опухолевых клеток и зрелости новообразования в целом.

Дифференцировочные антигены клеточной мембраны играют разнообразную и важную роль в процессах дифференцировки и функционирования клеток. Созревая, клетка теряет одни мембранные антигены и приобретает другие, может изменяться и количественное соотношение отдельных антигенов. Последовательность изменения антигенной структуры мембран стабильна и строго специфична для каждой стадии дифференцировки определенного типа клеток. Важно то, что мембранные антигены, характерные для определенных стадий дифференцировки нормальных клеток, в той или иной степени сохраняются и в опухолевых клетках, указывая, таким образом, на степень дифференцировки опухолевых клеток, а в ряде случаев и на гистогенез.

Опухолевые клетки могут синтезировать и секретировать разнообразные гормоны, обладающие антигенными свойствами. Как известно, существуют 3 основных типа гормонов: стероидные, гликопротеидные и полипептидные. Стероидные гормоны иммуногистохимически выявляются в опухолях из стромальных клеток яичника и яичка, в раке надпочечника. Из гликопротеидных гормонов наибольшее значение имеет иммуногистохимическое выявление хорионического гонадотропина, который является маркером трофобластических опухолей и эмбрионального рака яичка, а также тиреоглобулина, характерного для опухолей щитовидной железы из фолликулярных клеток. Полипептидные гормоны вырабатываются эндокринными клетками APUD-системы. Опухоли из этих клеток принято называть апудомами. Благодаря применению иммуногистохимических методик идентификация апудом может быть проведена с большой точностью.

Метаболический атипизм

Метаболический (обмена веществ) атипизм опухолевой ткани выражается в избыточном количестве нуклеиновых кислот, холестерина, гликогена. В опухолевой ткани гликолитические процессы преобладают над окислительными, содержится мало аэробных ферментных систем, т. е. цитохромоксидазы, каталазы. Выраженный гликолиз сопровождается накоплением в тканях молочной кислоты. Это своеобразие обмена опухоли усиливает ее

сходство с эмбриональной тканью, в которой также преобладают явления анаэробного гликолиза.

Синтез и секреция различных веществ опухолевыми клетками имеют важное значение по двум причинам:

1) их присутствие может указывать на существование новообразования в организме, т. е. они выступают в роли маркеров опухоли;

2) они могут привести к возникновению клинических проявлений (паранеопластических синдромов), не связанных с прямым влиянием опухоли на ткани.

Рассмотрим некоторые группы веществ, выделяемых опухолевыми клетками и тканями.

Онкофетальные антигены – антигены, которые обычно экспрессируются только во внутриутробном периоде, но могут обнаруживаться на неопластических клетках. Наиболее изученными являются канцероэмбриональный антиген и α -фетопротеин.

Канцероэмбриональный антиген (обычно обнаруживаемый в тканях энтодермального происхождения) был выявлен в большом количестве злокачественных новообразований, происходящих из тканей, которые развиваются из эмбриональной энтодермы, например в раке кишечника и поджелудочной железы и в некоторых случаях рака желудка и легких. Приблизительно у 30% пациентов с раком молочной железы также обнаруживается этот антиген, который можно определить иммуногистохимическими методами на опухолевых клетках или измерить его уровень в сыворотке. Карциноэмбриональный антиген не специфичен для рака, так как небольшое увеличение его уровня в сыворотке также наблюдается при некоторых неопухолевых болезнях, например язвенном колите и циррозе печени. Карциноэмбриональный антиген имеет большое значение не столько в диагностике опухолей, сколько в текущем определении эффективности терапии и в ранней диагностике рецидивов.

α -фетопротеин в норме синтезируется клетками желточного мешка и эмбриональными клетками печени. В постнатальном периоде он синтезируется в опухолях из примитивных герминативных клеток половых желез (эмбриональный рак или рак из желточного мешка) и в раковых опухолях печени. α -фетопротеин может быть обнаружен в тканях иммуногистохимическими методами. Как и карциноэмбриональный антиген, α -фетопротеин может обнаруживаться и при других неопухолевых заболеваниях, например при циррозах печени.

Ферменты – повышение активности в сыворотке простат-специфической кислой фосфатазы наблюдается при раке предстательной железы, обычно после прорастания капсулы железы опухолью. Измерение простат-специфического эпителиального антигена более чувствительно и используется сейчас во многих странах при массовых обследованиях у пожилых людей. Уровни неспецифических цитоплазматических энзимов типа лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышаются при многих новообразованиях и просто указывают на увеличенный метаболизм и некроз клеток.

Иммуноглобулины – в новообразованиях из В-лимфоцитов (некоторые В-клеточные лимфомы, миелома) часто синтезируются иммуноглобулины. Так как эти новообразования являются моноклональными, то синтезируется только один тип иммуноглобулинов. Синтез иммуноглобулинов имеет большое диагностическое значение, если число клеток опухоли достаточно для синтеза такого количества иммуноглобулинов, что при электрофорезе белков плазмы образуется моноклональная полоса.

Чрезмерная секреция гормонов – в высокодифференцированных новообразованиях из эндокринных клеток часто наблюдается чрезмерный синтез гормонов. Повышенная продукция возникает благодаря не только увеличению числа клеток, но также и нарушению нормальных механизмов регуляции синтеза.

Эктопическая продукция гормонов – синтез гормонов клетками, которые в норме их не синтезируют (так называемая эктопическая продукция гормонов), может наблюдаться в

некоторых злокачественных новообразованиях. Это явление возникает в результате депрессии генов, связанных с неопластическим процессом.

Возможность использования гистохимических методов для отличия опухолевых клеток от нормальных и патологически измененных основана на сохранении в опухолевых клетках гистохимических признаков соответствующих нормальных гомологичных клеток. Так, например, было установлено, что новообразования щитовидной железы на основании гистохимических свойств опухолевых клеток могут быть идентифицированы в гистогенетическом плане как дифференцирующиеся в сторону А-клеток (низкая активность сукцинатдегидрогеназы), С-клеток (низкая активность сукцинатдегидрогеназы, положительная аргирофильная реакция) или В-клеток (очень высокая активность сукцинатдегидрогеназы). Это важно в практическом отношении, так как новообразования этого органа различного гистогенеза имеют неодинаковое клиническое течение и прогноз. С помощью гистохимических методов можно идентифицировать опухоли из апудоцитов – эндокринных клеток APUD-системы, которая, как известно, объединяет периферические эндокринные клетки, расположенные среди паренхиматозных клеток различных органов. Необходимо вместе с тем отметить, что гистохимические свойства клеток могут изменяться в силу различных физиологических сдвигов и патологических процессов как опухолевого, так и неопухолевого характера, поэтому гистохимических критериев, пригодных для объективизации первичной диагностики опухолевой клетки, в настоящее время не существует.

Относительная автономность

Автономность – это самостоятельный, независимый от организма рост опухоли. Несмотря на то что опухоль кровоснабжается из общего круга кровообращения, иннервируется ЦНС, подвержена гормональным влияниям, наблюдается ее независимость от многих факторов, оказывающих в норме регулирующее воздействие на процессы роста. Примером автономности новообразований может служить сохранение опухолей жировой ткани даже в случаях развития кахексии организма-опухоленосителя. Вместе с тем следует подчеркнуть, что автономность опухоли является относительной, поскольку дистресс-синдром и такой физиологический фактор, как беременность, вызывают ускорение роста новообразований.

Гормональная зависимость новообразований: многие новообразования, которые не вызваны гормонами, тем не менее имеют гормональную зависимость роста. Клетки таких новообразований, как предполагается, имеют рецепторы на мембранах для связывания гормонов; когда действие гормона ограничивается, рост часто замедляется, но не останавливается. Эти свойства используются для лечения некоторых опухолей.

1. *Рак предстательной железы* – этот рак почти всегда зависит от андрогенов. Удаление обоих яичек или введение эстрогенов часто приводит к значительной – хотя и временной – регрессии раковой опухоли.

2. *Рак молочной железы* – этот рак часто, но не стопроцентно, зависит от эстрогенов и менее часто от прогестерона. Гормональная зависимость обусловлена присутствием на мембране клеток рецепторов для эстрогена и прогестерона. При данных опухолях обязательно необходимо определять с помощью биохимических или иммунологических методов чувствительность опухолей к данным гормонам. Удаление яичников или лечение препаратами, блокирующими рецепторы к эстрогенам, например тамоксифеном, устраняет влияние эстрогенов и вызывает временный регресс эстроген-зависимых опухолей молочной железы, но этот регресс – временный.

3. *Рак щитовидной железы* – хорошо дифференцированные раковые новообразования щитовидной железы зависят от тиреотропного гормона (ТТГ). Для лечения широко используется введение гормонов щитовидной железы, которые подавляют синтез ТТГ.

Нецелесообразность

Опухолевый рост, не приносящий никакой пользы для организма, а, наоборот, угнетающий все защитно-приспособительные его системы, является абсолютно нецелесообразным в Дарвиновском понимании.

Прогрессия опухолей

Под прогрессией опухоли понимают стойкое необратимое качественное изменение одного или нескольких свойств опухоли. Согласно теории прогрессии опухолей отдельные свойства злокачественных опухолей могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и комбинироваться, что составляет основу независимой прогрессии различных признаков опухоли. В соответствии с теорией прогрессии доброкачественные опухоли представляют собой одну из стадий прогрессии, не всегда реализующуюся в виде злокачественной опухоли. Поэтому доброкачественные новообразования разделяют на опухоли с высоким и минимальным риском малигнизации. Независимость прогрессии отдельных свойств опухоли определяет непредсказуемость ее поведения. Примерами прогрессии опухолей служат переход доброкачественной опухоли в злокачественную (малигнизация), превращение опухоли из гормонально-неактивной в гормонально-активную, развитие метастазов и т. п.

IX. Системные проявления опухолей в организме

Помимо местных нарушений, опухоли оказывают влияние на организм в целом.

1. Иммунодепрессия.

Развитие иммунодепрессии связывают с избыточной продукцией глюкокортикоидов, с продукцией опухолью особого белка, ингибирующего иммунный ответ хозяина и способствующего размножению трансформированных клеток.

2. Раковая кахексия.

Под раковой кахексией понимают синдром крайнего истощения организма, возникающий при развитии злокачественной опухоли. Раковая кахексия является результатом действия множества факторов. Во-первых, опухоль является ловушкой азота. Она перехватывает у тканей аминокислоты, причем опухоль извлекает азот не только из пищи, но и образуемых при метаболизме тканевых белков. Возникает дефицит аминокислот, тем самым ослабляется синтез белков в других тканях. Во-вторых, опухоль является своеобразной ловушкой и для глюкозы. Глюкоза в опухолевых тканях с аномально высокой скоростью метаболизируется до молочной кислоты. Это в конце концов может привести к гипогликемии. Нехватка энергии сказывается на синтетических процессах. Это усиливает состояние кахексии. В-третьих, опухоль является и ловушкой для жиров. Жиры мобилизуются из депо. В-четвертых, опухоли успешно конкурируют с нормальными тканями за целый ряд витаминов, поглощая их значительно интенсивнее. Это также влияет на процессы синтеза различных веществ. И, наконец, организм реагирует на опухоль как на стрессорный фактор. Отсюда возрастает продукция глюкокортикоидов, стимулирующих катаболизм тканевых белков.

3. Анемия.

Опухоль выделяет вещества, угнетающие эритропоэз в костном мозге, снижающие содержание железа крови. В опухолевых клетках снижается синтез железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина).

4. Венозные тромбозы.

Злокачественные опухоли часто сопровождаются повышенной свертываемостью крови и тромбозами вен, реже артерий. Для больных со злокачественными опухолями характерны спонтанные, повторяющиеся тромбозы глубоких или поверхностных вен, локализующиеся в необычных для тромбоза местах – на руках, шее, груди. Эти тромбозы нередко могут быть первыми проявлениями наличия опухолевой болезни. Патолофизиологические процессы, лежащие в основе опухолевой гиперкоагуляции, не совсем понятны. Допускают, что эндотелий вновь образующихся капилляров в опухолях в силу своего несовершенства способен активировать свертывающую систему крови. Кроме того, злокачественные клетки, прорастающие в кровеносные сосуды окружающей ткани, поражают их эндотелий и тем самым активируют свертывающую систему крови. Рост опухоли часто сопровождается разрушением клеток и высвобождением тромбопластина. И, наконец, установлено, что большинство опухолевых клеток синтезируют сериновую протеазу, часто называемую опухолевым прокоагулянтном А. Этот фермент обладает способностью непосредственно активировать фактор X свертывания крови.

5. Активация перекисного окисления липидов.

Опухоль является ловушкой витамина Е, одного из мощных естественных антиоксидантов. К тому же опухоль снижает активность каталазы, фермента, разлагающего перекись водорода.

6. Продукция эктопических гормонов.

Вследствие генетической лабильности и аномальной функции генома опухолевая клетка может начать не свойственную данной ткани продукцию гормона.

7. *Продукция ростовых факторов*, разнообразных биологически активных веществ.

8. *Интоксикация*.

Биологически активные вещества различной природы, продуцируемые опухолью, наряду с продуктами распада самой опухоли могут поступать в кровь, разноситься по организму и вызывать общую интоксикацию.

9. *Метастазирование злокачественных опухолей*.

Образование вторичных очагов опухолевого роста (метастазов) в результате распространения клеток из первичного очага в другие ткани. Метастазы возникают только при злокачественных новообразованиях.

К числу факторов, способствующих развитию метастазов, относятся слабые межклеточные контакты, высокая подвижность опухолевых клеток, более высокое гидростатическое давление в опухолевом узле по сравнению с окружающими тканями, более низкие значения рН в опухолевой ткани (закисленная среда) по сравнению с окружающими тканями (движение клеток осуществляется по градиенту рН), выделение опухолевыми клетками многочисленных протеаз, например коллагеназы.

Метастазирование складывается из нескольких этапов:

- 1) проникновение опухолевых клеток в просвет кровеносного или лимфатического сосуда;
- 2) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы;
- 3) остановка опухолевых клеток на новом месте (метастаз – от греч. *meta stateo* – «иначе стою»);
- 4) выход опухолевых клеток в периваскулярную ткань;
- 5) рост метастаза.

В зависимости от путей метастазирования выделяют следующие виды метастазов: лимфогенные, гематогенные, имплантационные и смешанные. Для одних гистогенетических групп опухолей (например, сарком) характерны гематогенные метастазы, для других (например, рака) – лимфогенные. Метастазы, как правило, растут быстрее, чем основная опухоль, и поэтому нередко крупнее ее. Время, необходимое для развития метастазов, различно. В одних случаях метастазы появляются очень быстро, вслед за возникновением первичного узла, в других – они развиваются через несколько лет после его появления. Встречаются также так называемые латентные, или дремлющие, метастазы, которые могут развиться через 7—10 лет после радикального удаления первичной опухоли.

Лимфогенные метастазы – лимфогенные метастазы характерны для раков и меланом, но иногда таким путем могут метастазировать и саркомы, для которых более характерно гематогенное метастазирование. Злокачественные клетки по лимфатическим путям вначале попадают в регионарные лимфатические узлы, где их распространение может быть временно остановлено в результате действия иммунного ответа. При хирургическом лечении вместе с опухолью удаляются и регионарные лимфатические узлы, что предотвращает развитие ранних метастазов.

Гематогенные метастазы – попадание опухолевых клеток в кровоток, как полагают, происходит на ранних этапах развития многих злокачественных новообразований. Большинство этих злокачественных клеток, как предполагается, разрушаются иммунной системой, но некоторые из них покрываются фибрином и задерживаются в капиллярах (антикоагулянты, например гепарин, которые предотвращают окутывание клеток фибрином, снижают опасность возникновения метастазов у экспериментальных животных). Метастазы возникают только тогда, когда в тканях остается в живых достаточное количество опухолевых клеток. Продукция неопластическими клетками опухолевого фактора ангиогенеза стимули-

рует рост новых капилляров вокруг клеток опухоли и способствует васкуляризации растущего метастаза.

Метастазирование по полостям тела (обсеменение) – попадание злокачественных клеток в серозные полости тела (например, плевру, брюшину или перикард) или субарахноидальное пространство может сопровождаться распространением клеток по этим полостям (трансцеломические метастазы). Например, прямокишечно-пузырное пространство (у мужчин) и прямокишечно-маточное пространство и яичники (у женщин) – наиболее частая локализация метастазов в брюшину у больных раком желудка. Для подтверждения метастазирования используется цитологическое исследование жидкости из этих полостей на наличие атипичных клеток.

Дремлющие метастазы – опухолевые клетки, которые распространяются по всему организму, могут оставаться неактивными (или по крайней мере очень медленно расти) на протяжении многих лет. Для разрушения таких метастазов после проведения радикального хирургического лечения первичного очага обязательно проводится курс химиотерапии. До применения химиотерапии при некоторых типах диссеминированного рака, включая злокачественную лимфому, хорионкарциному и опухоли из герминативных клеток яичек, не удавалось получить удовлетворительных результатов. После начала применения химиотерапии результаты лечения резко улучшились. Наличие дремлющих метастазов не позволяет говорить о полном излечении больного. Для оценки эффективности лечения при опухолях используется критерий выживаемости в течение 5 лет после лечения (пятилетняя выживаемость). Однако выживаемость в течение 10 и 20 лет почти всегда ниже, чем выживаемость в течение 5 лет, что объясняется поздней активацией дремлющих метастазов.

Локализуются метастазы наиболее часто в месте первой капиллярной сети, которая образуется из сосудов, несущих кровь от места первичной локализации опухоли. Некоторые типы рака имеют характерные места метастазирования, хотя точные механизмы этого не известны. Причина остановки опухолевого эмбола может быть чисто механической – диаметр сосуда оказывается меньше диаметра опухолевой клетки, но место остановки опухолевого эмбола может определяться еще и тем, что на поверхности сосудов различных органов существуют специальные рецепторы, которые могут быть родственны опухолевым клеткам.

Наиболее часто метастазы развиваются в лимфатических узлах, печени, легких, редко – в мышце сердца, скелетных мышцах, коже, селезенке, поджелудочной железе. Промежуточное место по частоте локализации метастазов занимают ЦНС, костная система, почки, надпочечники. Раки предстательной железы, легких, молочной железы, щитовидной железы и почек наиболее часто метастазируют в кости, рак легких – в надпочечники.

Х. Диагностика злокачественных новообразований

Под диагностикой злокачественного новообразования понимают процесс построения полного диагноза, который предпринимает врач, проводя целенаправленные действия с целью установить или отвергнуть диагноз злокачественного новообразования, а также оценить степень его распространения.

Диагностический процесс в онкологии, как и всякий другой, можно представить как сбор и анализ информации, получаемой в ходе обследования больного. Как и в других дисциплинах, обследование включает опрос, объективный осмотр, данные лабораторных и инструментальных исследований. В онкологии, как нигде, необходимо использование достоверной информации о характере процесса. Достоверность информации зависит от нескольких причин: это количество передаточных звеньев от очага патологического процесса до врача и различия в данных обследования при наличии патологии или ее отсутствии. Эти положения необходимо уточнить и пояснить ввиду их особой важности.

Клиницисты редко задумываются о количестве и надежности этапов передачи данных от источника информации (в нашем случае – опухоль) до конечного пункта – врача. Однако этот момент является ключевым при оценке результатов того или иного обследования. Например, данные морфологического исследования практически никогда не подвергаются сомнению, и достоверность этого метода оценивается крайне высоко (истинно положительные результаты от 94 до 98%). Это связано с тем, что исследованию подвергается непосредственно сама опухоль, и вероятность объективной, т. е. не зависящей от специалиста, ошибки минимальна, хотя всегда существует вероятность субъективной ошибки (т. е. зависящей от специалиста: квалификации, особенностей окраски, взятия наиболее характерного участка и т. д.). Вероятность объективной ошибки в этом случае зависит от наличия в препаратах, взятых для морфологического исследования, характерных отличительных признаков опухоли от неопухолевой ткани. В тех случаях, когда информация с объекта (опухоли) без передаточных звеньев передается к врачу, вероятность объективной ошибки равна вероятности отсутствия характерных отличительных признаков опухоли в исследуемом объекте.

Подтверждением этого могут служить методы диагностики, когда имеется несколько звеньев передачи. При этом сигнал от объекта ослабевает, и информация становится менее достоверной. Например, при визуализации опухоли при помощи рентгенографического исследования только в 60—80% достигаются истинно положительные результаты. Это связано прежде всего с количеством передаточных звеньев от исследуемого объекта до врача. Даже не принимая во внимание опытность врача, другие субъективные факторы, при рентгенографии мы имеем 3 передаточных звена: опухоль – рентгеновские лучи – снимок – врач. На любом этапе визуализации вероятна ошибка. В этом случае суммарная ошибка будет зависеть от количества передаточных звеньев. Кроме количества передаточных звеньев, имеет большое значение величина сигнала от опухоли и его отличие от сигнала неизмененных тканей. Так, опухолевый маркер PSA (простат-специфический антиген) при раке предстательной железы или белок Бен-Джонса при плазмочитоме является патогномичным признаком опухолевого процесса, потому что концентрация этих белков превышает норму в крови в несколько раз, в тканевой жидкости – в десятки, а в опухоли – в тысячи раз.

Принципы построения диагноза

Современный онкологический диагноз состоит, как правило, из нескольких компонентов. Структуру онкологического диагноза можно представить следующим образом:

- 1) характеристика патологического процесса;

- 2) характеристика клинико-морфологического варианта болезни;
- 3) локализация процесса;
- 4) стадия заболевания, характеризующая распространенность процесса;
- 5) характеристика лечебного воздействия.

На первое место ставится *характеристика, отражающая морфологию процесса*, например рак, лимфогранулематоз, меланома и т. д. В онкологии особое место занимает морфологическое подтверждение диагноза. В основном это цитологический и гистологический методы. Учитывая, что в онкологии большинство методов лечения в той или иной степени приводят к инвалидности пациента, необходимо подчеркнуть: *только морфологическое подтверждение диагноза дает право начинать специфическое противоопухолевое лечение*. Но в ряде случаев могут быть исключения, например, если опухоль находится в труднодоступном для взятия биопсийного материала месте или состояние больного не позволяет заняться верификацией диагноза. Примерами первого исключения могут служить рак почки, внеорганные опухоли брюшинного пространства, рак желудка при подслизистом росте. К состояниям, не позволяющим заниматься морфологической верификацией диагноза, можно отнести компрессионный синдром при лимфоме средостения, когда лучевая терапия назначается по жизненным показаниям либо когда имеется сочетание злокачественного новообразования и декомпенсированного заболевания внутренних органов, резко затрудняющее обследование. В этом случае в диагнозе указывается метод подтверждения, а именно: лимфогранулематоз, синдром сдавления верхней полостной вены, установлен рентгенологически. Или: центральный рак левого легкого, установлен рентгенологически, свежий инфаркт миокарда, НК_{III} степени.

Как только состояние улучшится, врач должен все свои силы приложить для получения морфологической верификации.

На втором месте в онкологическом диагнозе указывается *клинико-морфологический вариант* течения данного заболевания. В большинстве случаев это место остается неуказанным, в этом случае подразумевается, что в диагнозе фигурирует наиболее часто встречающаяся форма опухоли. Например: лимфогранулематоз, лимфогистиоцитарный вариант или рак правой молочной железы, отечно инфильтративная форма или рак правой молочной железы T₂N₀M₀.

В последнем примере не указан вариант рака молочной железы. Это связано с тем, что у больной наиболее часто встречающаяся форма – узловая, и в силу сложившейся традиции этот пункт диагноза пропускается.

Локализация процесса обычно указывается уже в самом названии нозологической единицы, например рак пищевода, центральный рак легкого и т. д. Однако почти всегда требуется уточнение локализации опухоли в самом органе, а для парных органов обязательно уточняется сторона поражения: рак абдоминального участка пищевода, рак верхней трети желудка, рак левой молочной железы, центральный рак верхнедолевого бронха правого легкого, центральная локализация и т. п.

После установления факта наличия опухолевого процесса у больного необходимо оценить *степень распространенности* этого процесса в пораженном органе и организме в целом. Оценка этой распространенности выражается в указании локализации опухоли в органе, если это необходимо, то формы роста, а также стадии заболевания. Стадию заболевания принято выражать по международной классификации TNM или в системе клинической классификации.

Как правило, в клиническом диагнозе фигурируют обе эти классификации, так как они нивелируют те недостатки, которые присущи каждой классификации, и взаимно дополняют друг друга.

В определении стадии предполагаемой или подтвержденной опухоли помогают знания о закономерности роста и распространения злокачественного процесса. Так, при определении стадии лимфом в набор обязательных диагностических мероприятий входит трепано-биопсия плоских костей и стеральная пункция, в то время как при других злокачественных новообразованиях эта процедура выполняется только по показаниям. Существуют методы диагностики, которые можно отнести к обязательной диагностической программе. Одними из таких универсальных методов, кроме физикального обследования, являются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также рентгенография органов грудной клетки. Для ряда опухолей бывает весьма важным установить не только распространенность в организме, но и локализацию в пораженном органе (категория Т). От этих особенностей во многом зависит выбор метода лечения злокачественных новообразований. Так, при раке желудка нижней трети II стадии и раке желудка верхней трети II стадии показаны совершенно разные подходы к лечению при одинаковом росте и морфологии. В первом случае возможна субтотальная резекция, тогда как во втором случае речь идет о проксимальной резекции, или гастрэктомии. Еще более чувствительная разница может быть продемонстрирована на примере рака молочной железы. Одна и та же стадия опухоли у разных больных (рак молочной железы $T_2N_0M_0$ II стадия) имеет совершенно разные подходы при внутренней и наружной локализации. Так, если при наружной локализации бывает достаточно мастэктомии по Пейти или Мадену либо радикальной органосохраняющей операции в сочетании с лучевой терапией, то при внутренней локализации приходится планировать комплексное или комбинированное лечение вкупе с мастэктимией, лучевой и химиотерапией.

Знание о наиболее характерных *путях метастазирования* (распространения) данного вида злокачественного новообразования позволяет выявить наличие или отсутствие этих самых метастазов, что позволяет судить о распространенности процесса. А это в свою очередь позволяет выбрать для больного правильную тактику лечения, избежать неоправданного оперативного вмешательства или лучевого лечения. Так, при обнаружении метастаза Шницлера при ректальном исследовании при раке желудка ставится под сомнение целесообразность какого-либо оперативного вмешательства.

Таким образом, диагноз с указанием распространенности опухоли в органе и организме можно представить как рак верхней трети желудка $T_2N_1M_0$ IIIA стадия или рак молочной железы наружная локализация $T_3N_1M_0$ IIIA стадия.

Следующий пункт, который необходимо помнить при составлении онкологического диагноза, это то *лечение*, которое больной получает в настоящее время или получал когда-либо. Если факт наличия опухоли был в прошлом, то указываются вид лечения и год выявления опухоли.

Лечение может быть в виде монотерапии (т. е. состоять из какого-то одного вида воздействия на опухоль или хирургического лечения) либо из двух методов воздействия (комбинированное лечение). Лечение называется комплексным, если применяются три и более методов лечения. Например, рак поперечно-ободочной кишки $T_2N_0M_0$ II стадия после хирургического лечения в 1992 г., или рак левой молочной железы IIIA стадия $T_3N_0M_0$ после комбинированного лечения в 1991 г., или рак щитовидной железы III стадия $T_1N_3M_0$ в процессе комплексного лечения.

Более сложной является формулировка диагноза при случаях прогрессирования злокачественного новообразования после некоторого периода благополучия. Ошибочным является пересматривание стадии процесса. Необходимо помнить, что *стадию злокачественного новообразования после ее установления, уточнения на операции и проведенного лечения никто не имеет права менять*. В таких случаях для обозначения прогрессирования к диагнозу делается приписка: «Прогрессирование заболевания» с указанием конкретного

органа или процесса, например: фибросаркома мягких тканей бедра после комплексного лечения в 1990 г., прогрессирование заболевания, метастазы в легкие.

Большие затруднения также вызывает формулировка диагноза при первично-множественных злокачественных новообразованиях. В этих случаях, если опухоли эпителиального происхождения, на первое место ставится формулировка: «Первично-множественный рак». Если имеет место опухоль или опухоли неэпителиального происхождения, то ставится формулировка: «Первично-множественные злокачественные новообразования». Для обозначения временного интервала между выявлением первично-множественных опухолей предусмотрены определения: «метахронный» – если интервал между выявлением опухолей составляет более 6 месяцев, «синхронный» – если интервал между выявлением опухолей составляет менее 6 месяцев. Далее в хронологическом порядке указываются злокачественные новообразования с указанием года выявления и способа лечения, например: первично множественный метахронный рак, рак правой молочной железы T₃N₁M₀ II стадия после комплексного лечения в 1995 г. или рак левого легкого T₃N₁M₁ IV стадия в 1997 г., симптоматическое лечение.

В случае «синхронных» опухолей: первично множественные синхронные злокачественные опухоли, рак восходящего отдела ободочной кишки T₃N₀M₀ II стадия токсико-анемическая форма после хирургического лечения в 1992 г. или меланомы кожи правой голени pT₃N₀M₀, уровень инвазии IV, в процессе комбинированного лечения 2000 г.

Правильность в постановке диагноза в медицине имеет ведущее значение, но как нигде остро этот вопрос стоит в онкологии. Дело в том, что в онкологии весьма важен принцип адекватности лечения стадии процесса. Даже совершенное знание классификации не застраховывает от ошибок. Классификации имеют такую неприятную особенность, как их периодический пересмотр. Поэтому, прежде чем писать диагноз в карту больного или историю болезни, необходимо заглянуть в последний пересмотр классификации.

Другой особенностью постановки диагноза в онкологии является то, что процесс этот носит, как правило, коллективный характер. Следуя древней истине, что «один ум хорошо, а два лучше», в большинстве случаев диагноз должен выставляться коллективно: либо консилиумом, либо ВКК в поликлинике, либо клиническим разбором. Положительное значение этого метода состоит в том, что врач, представляющий больного на разбор, сам еще раз систематизирует те данные, рассмотрев и обсудив которые, его коллеги должны либо согласиться с ним, либо высказать свое несогласие. Консилиумом также решается тактика лечения больного, делается прогноз на обозримое будущее. Естественно, течение болезни может внести свои коррективы в лечение, однако в таком случае врачебная этика требует вновь созыва консилиума. Необходимо помнить, что один, даже трижды гениальный, специалист не застрахован от ошибок, так как имеет только одну точку зрения. Методы лечения в онкологии отличаются своей радикальностью и часто весьма агрессивны, нередко приводят к инвалидизации больного. Поэтому отсутствие утвержденного плана лечения может привести к оправданным жалобам больных, а иногда и к судебным искам против ЛПУ и врачей.

Весь процесс постановки диагноза злокачественного новообразования можно представить в несколько этапов:

- 1) сбор и критическая оценка жалоб;
- 2) выяснение динамики развития заболевания и условий, способствовавших возникновению;
- 3) физикальное исследование больного, включая осмотр и пальпацию пальпируемого органа и зон метастазирования;
- 4) дополнительное специальное обследование больного, направленное на визуализацию опухоли, получение морфологического подтверждения диагноза и оценка распространенности процесса.

1. *Сбор и оценка жалоб.* Больной, как правило, акцентирует свое внимание на 2—3 жалобах, поэтому необходимо расспросить его о других возможных жалобах активно. Задача врача состоит в том, чтобы нарисовать для себя более полную картину заболевания у данного больного. Необходимо учитывать, что еще до появления жалоб, указывающих на локальное поражение органа, могут появиться симптомы общей интоксикации.

2. *Физикальное исследование,* как правило, следует непосредственно за расспросом больного. Осмотр, пальпация, аускультация и перкуссия дают ориентировочные данные о характере процесса, распространенности его в организме. При осмотре можно увидеть поверхностно лежащие опухоли (на коже, губе, в полости рта). При пальпации можно выявить опухоли органов, доступных для пальпации (молочной железы, лимфоузлов, щитовидной железы и т. д.). Опухоль пальпируется в виде достаточно плотного узла, отмечаются размеры образования, состояние поверхности, связь с окружающими тканями. Обязательной является пальпация зон регионарного лимфооттока, оценивается состояние регионарных лимфоузлов.

Нельзя пренебрегать обычным обследованием больного, так как во время исследования могут быть обнаружены находки, которые могут направить диагностический процесс в русло, отличное от того, что казалось целесообразным при первом знакомстве с больными.

После того как врач собрал данные о болезни пациента, динамике развития заболевания, провел физикальное обследование больного, наступает период обследования больного при помощи дополнительных специальных методов обследования.

Необходимо помнить несколько важных правил, которых следует придерживаться при обследовании больного.

1. *Последовательность обследования* – необходимо так спланировать обследование, чтобы безопасные для здоровья и жизни методы выполнялись в первую очередь, а наиболее опасные – в последнюю. Также необходимо двигаться «от простого к сложному», т. е. начинать с простых методов диагностики и заканчивать более сложными. Например, при подтверждении наличия метастазов в печени в первую очередь надо выполнить ультразвуковое исследование, затем лапароскопию и только затем лапаротомию. При составлении плана обследования необходимо помнить о времени обследования. Необходимо так планировать обследование больного, чтобы период диагностики сократить до минимума. Особенно это важно для больных стационара. Примерный план обследования больного с наличием метастаза аденокарциномы невыясненной первичной локализации в надключичном лимфоузле слева можно составить следующим образом.

1-й день: клиническое обследование, осмотр, пальпация, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, молочных желез, поджелудочной железы, брюшинного пространства, почек, предстательной железы, яичников, матки – для женщин.

2-й день: получение данных предыдущего исследования, консультация гинеколога, ЛОР-врача, рентгенография придаточных пазух носа, ректороманоскопия или колоноскопия.

3-й день: получение данных предыдущего исследования, маммография, фиброгастро-скопия.

4-й день: внутривенная урография, фибробронхоскопия.

5-й день: ирригография, если не удалось осмотреть всю ободочную кишку.

Естественно, это весьма приблизительная схема, и в зависимости от местных условий и возможностей возможны коррективы.

Однако следует заметить, что перемещение рентгенографии желудка на 1-й или 2-й день обследования вынудит ждать 3—4 дня, пока кишечник не очистится от бария. Перемещение ирригографии удлинит обследование на 1—2 дня.

2. Необходимо постараться *получить визуализацию опухоли*. Особенно это касается опухолей внутренней локализации. Например, получение ультразвукового изображения опухоли головки поджелудочной железы говорит врачу гораздо больше, чем косвенные данные о наличии опухоли, например увеличение ретрогастрального пространства при рентгенографии желудка.

3. При обследовании врач должен стараться *получить данные, имеющие кардинальное значение для подтверждения или исключения диагноза опухолевого процесса*, а так же оценки распространенности процесса. Например, при наличии у больного лимфы или лимфогранулематоза кардинальным методом исследования будет морфологическое исследование.

4. *Достаточность данных*. Если у врача имеются бесспорные данные о характере патологического процесса в органе и его распространенности, то проведение дальнейшего обследования нецелесообразно.

5. *Целесообразность планируемого обследования*. Есть правило, которого необходимо придерживаться: опасность от диагностической или лечебной процедуры не должна превышать опасности заболевания. Так, например, для выполнения трансторакальной пункции или лапароскопии должны быть веские основания, и в таких случаях надо решить вопрос о достаточности данных для установления диагноза, возможности замены этого обследования на другое, менее опасное. В таких случаях необходимо помнить, что даже в самых умелых руках при ряде манипуляций можно потерять больного.

Характеристика основных методов диагностики, применяемых в онкологии

Ультразвуковой метод исследования (эхолокация, УЗИ, сонография, ультразвуковая томография) прочно занял одно из ведущих мест среди средств диагностики. Появившись в 70-е гг., на сегодняшний день он стал рутинным и обязательным методом в онкологии. Врачи по достоинству оценили его положительные качества – безопасность, неинвазивность, доступность, возможность проведения исследования без длительной подготовки, а самое главное – достоверность получаемой информации.

Ни один из методов исследования на сегодняшний день не претерпел такого бурного развития, такого числа смены поколений аппаратуры. Объясняется это развитие еще и отсутствием альтернативы УЗИ. Другого такого метода, позволяющего безопасно и безболезненно визуализировать опухоль и такого же доступного, просто нет.

Достоинства метода состоят в том, что при помощи ультразвука выявляются не только признаки, указывающие на злокачественный характер процесса, но и состояние окружающих тканей, дается возможность увидеть прорастание опухоли в соседние органы, выявить отдаленные метастатические очаги в печени, почках, лимфоузлах. Необходимо помнить, что количество ошибок (ложно-патологических заключений) составляет 10—30%. Ошибки, связанные с пределом разрешающих возможностей метода, составляют весьма значительный процент, и ни один врач не защищен от них. Объективные ошибки следует разделить на 3 группы:

1) зависящие от акустической плотности опухолевого образования. Например, в случае, если опухоль занимает весь орган;

2) зависящие от локализации и размера патологического очага. Например, достоверность диагностики опухоли размером в 1 см в щитовидной железе или в забрюшинном пространстве;

3) зависящие от состояния окружающих тканей. Например, при возникновении опухоли на фоне фиброаденоматоза, когда плотность узла и измененной ткани практически одинакова.

Кроме ошибок, имеющих объективные причины, существуют и субъективные. Связано это в основном с опытом врача, проводящего исследование. Естественно, даже опытный специалист не застрахован от ошибок, но замечено, что для того, чтобы уверенно поставить диагноз, специалист-эхолог должен провести не менее 1000 исследований данного органа. В заключение следует отметить, что метод УЗИ зарекомендовал себя практически незаменимым в сочетании с прицельной биопсией. Несмотря на все большее внедрение методов КТ и ЯМР, ультразвуковое исследование еще долго будет в обязательной диагностической программе.

Рентгенологический метод обследования является одним из основных и старых методов диагностики злокачественных опухолей. Это связано с доступностью, распространенностью, практической безопасностью, простотой и высокими диагностическими возможностями. Основные задачи рентгенологического метода в онкологии – ранняя диагностика опухолей, уточнение степени распространенности и оценка результатов проведенного лечения. В настоящее время рентгенологический метод является основным методом диагностики опухолей скелета, доклинических форм рака молочной железы, периферических опухолей легких, средостения. Рентгенологический метод является важной составной и обязательной частью обследования у больных раком желудка, ободочной кишки, мочевого пузыря, центральным раком легкого и т. д. Однако в этом случае рентгенологические данные подкрепляются находками УЗИ и эндоскопического методов исследования.

Необходимо остановиться на ряде методик, лежащих в пограничной области и требующих участия врача-клинициста и рентгенолога. Это касается таких методов исследования, как метросальпинография, дуктография, пневмокистография при кистах молочной железы, внутривенная урография на фоне ретропневмоперитонеума, полицистография и т. д. При тесной работе клинициста и рентгенолога выполнение таких методик значительно повышает качество диагностики, а в дальнейшем и лечения в учреждении.

Но, как и другие методы, рентгенологический при всех его положительных качествах не лишен и диагностических ошибок. Все ошибки можно разделить на 2 большие группы: объективные и субъективные.

Объективные ошибки в большинстве своем связаны с разрешающими возможностями аппаратуры, что включает в себя качество пленок, экранов, физические свойства рентгенологических лучей, плотность и размеры новообразований, глубину их залегания, наличие контрастной среды. Разрешается возможность метода сегодня – 0,5—1,0, при наличии в опухоли микрокальцинатов – до 0,1—0,3 см. Дополнительное контрастирование повышает возможности метода.

Субъективные ошибки, как и в других случаях, чаще обусловлены неопытностью врачей-рентгенологов, недостаточным знанием нозологии и анатомии пораженного органа, нарушением методологии и последовательности проведения и описания результатов исследования.

Для того чтобы максимально снизить частоту ложноотрицательных заключений, необходимо пользоваться правилом: при обследовании каждого больного первоочередным является подтверждение или исключение опухолевой патологии. Значительно уменьшить количество ошибок позволяет *компьютерная томография*. Ее основные преимущества – возможность визуализации опухолей, прежде труднодоступных для исследования, возможность оценки распространенности опухоли на окружающие ткани. Отрицательная сторона этого метода – увы, высокая стоимость и малая доступность. Кроме того, этот метод не

лишен субъективных ошибок, и об этом необходимо помнить клиницистам при интерпретации данных.

Эндоскопические методы обследования больных прочно заняли свое место в диагностике опухолей тех локализацией, которые раньше были малодоступны или недоступны для визуального обследования. Достоинством эндоскопических методов исследования является возможность одновременного выполнения диагностических и лечебных манипуляций (в некоторых случаях довольно сложных), а при сочетании эндоскопии с морфологическим методом значительно повышается информативность обследования.

Эндоскопия является методом динамического наблюдения за больными Ia клинической группы (с предопухолевыми заболеваниями). Этот метод постепенно занимает место в скрининге (отборе) ранних опухолевых поражений внутренних органов.

Сегодня можно обследовать с помощью эндоскопов:

- 1) жестких: прямая кишка, полость матки, брюшная полость, плевральная полость, средостение, шейка матки, мочевого пузыря, крупные суставы, мочеиспускательный канал;
- 2) гибких: брюшная полость, плевральная полость, трахеобронхиальное дерево, гортань, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, прямую кишку, мочевой пузырь.

Как правило, ошибки, возникающие при эндоскопическом исследовании, трудно разделить на субъективные и объективные, которые зависят от качества аппаратуры, состояния больного. Ошибки могут возникать:

- 1) в процессе визуального выявления опухолевой патологии;
- 2) в процессе интерпретации макроскопических находок;
- 3) в процессе взятия морфологического материала.

Оценки только визуальных признаков рака недостаточно, так, например, частота гипердиагностики начальных форм рака органов дыхания и ЖКТ составляет 25—59,6%, гиподиагностики 8—15%. Поэтому понятна та настойчивость, с которой эндоскописты пытаются морфологически подтвердить диагноз. Так, например, если ставится вопрос о брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, иногда приходится по 6—7 раз проводить ректороманоскопию с целью получения морфологического подтверждения диагноза. Такая настойчивость оправдывается высокой травматичностью вмешательства и, безусловно, приводит к инвалидности больного после него. Диагностические ошибки чаще бывают связаны с взятием для биопсии участка некроза, недостаточным количеством материала, неправильным выбором метода биопсии, неудачей при проведении манипуляций.

В целом соблюдение правильных методических подходов, последовательности осмотра и описания, высокое качество аппаратуры дают возможность использовать эндоскопический метод как один из основных, а иногда и как главный метод диагностики злокачественных новообразований.

Ядерно-магнитно-резонансная томография. Этот метод появился относительно недавно, в его основе лежит ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) – свойство атомов вещества поглощать электромагнитные излучения. В результате действия постоянного магнитного поля на атомы происходит переориентация спина ядер атомов с нечетными спинами вдоль электромагнитного поля. Если вдруг появляется сила, отклоняющая электрическую ось атома, например высокочастотное электромагнитное поле, то электрическая ось ядра может отклоняться вдоль новой составляющей. Это отклонение принято называть процессией. При исчезновении силы, отклоняющей электрическую ось ядра атома, последняя возвращается в первоначальное положение за какое-то время (время релаксации). Частоту, при которой происходит отклонение оси ядра под действием высокочастотного электромагнитного поля, называют резонансной. Резонансная частота для каждого вида атомов строго постоянна. Можно зафиксировать суммарный эффект в зависимости от распределения атомов, с которыми мы настроимся на резонансную частоту. Естественно, что таким образом

был выбран водород, так как он обладает нечетным спином, постоянен в организме и его нетрудно ввести в резонанс при помощи ВЧ поля $V = 10$ мГ и при напряженности поля 0,25 В/м.

Изображения носят совершенно иной принципиальный характер, чем при рентгеновском исследовании. При ЯМР-исследовании мы получаем изображение распределения атомов водорода и состояние водородсодержащих сред.

Вместе с КТ этот метод все чаще используется для диагностических целей в онкологии.

Радионуклидная диагностика – принцип этого метода диагностики основан на способности определенных органов и тканей накапливать в своей паренхиме радионуклиды или радиофармакологические препараты. Прогресс в этой области обусловлен прежде всего разработкой и совершенствованием аппаратуры, а также разработкой новых радиофармакологических препаратов. Аппаратура совершенствуется в области избирательности, чувствительности, а также в способах обработки данных и их визуализации. Учитывая, что больной при обследовании испытывает лучевую нагрузку, важен контроль качества и дозировки препаратов.

Радионуклидное исследование может проводиться в двух режимах:

- 1) положительная сцинтиграфия, когда целью исследования ставится поиск накопления изотопа в органах и тканях в не характерных для этого местах;
- 2) негативная сцинтиграфия – поиск «дефектов» накопления изотопов в органах в виде «холодных» узлов.

В качестве примера позитивного метода можно привести исследования лимфоузлов шеи с помощью йода. Накопление изотопа вне щитовидной железы говорит о наличии в лимфоузлах метастазов.

Иллюстрацией второго подхода (негативной сцинтиграфии) является использования изотопа технеция при сцинтиграфии костей или золота при исследовании печени. Наличие «холодных» узлов говорит о наличии участков, не поглощающих изотоп, т. е. это могут быть участки, не содержащие функционирующей паренхимы печени.

Отрицательными сторонами радиоизотопного обследования являются трудно преодолимые проблемы, связанные с опасностью и лучевой нагрузкой на организм больного, громоздкостью аппаратуры, необходимостью специального оборудования, специальных средств защиты больного и персонала. Кроме того, этот метод имеет относительно низкую разрешающую способность.

Существование других альтернативных методов диагностики опухолей (эндоскопии, рентгенографии, УЗИ, КТ) и их распространенность мешают развитию радиоизотопного метода, отодвигая его на второй план. Играет роль плохая оснащенность специальным оборудованием (на область, край, как правило, имеются 2—3 лечебных учреждения, имеющих радиоизотопные лаборатории), а аппаратов УЗИ в десятки раз больше. С другой стороны, в ряде случаев метод радионуклидной диагностики незаменим, если необходимо оценить функциональную активность метастатических очагов. Например, I – щитовидная железа, Au – лимфатические очаги, селезенка, Tc – костная ткань, P^{34} – меланома. Видимо, радионуклидные методы еще долго будут занимать свое место в арсенале средств обследования онкологического больного.

Морфологическая диагностика является наиболее достоверным и решающим методом верификации опухолей на тканевом и клеточном уровне, от точности которого зависят последующее лечение и жизнь больного.

Биопсия – микроскопическое исследование прижизненно удаленных кусочков тканей и клеточных элементов. В лечебную практику все шире внедряются срочные биопсии (экспресс-биопсии) – исследование материала во время операции.

В зависимости от объема и способа получаемых тканей различают следующие виды биопсий.

1. Пункционная биопсия (пункционно-аспирационная) подозрительных очагов мягких тканей, молочной или щитовидной желез, сомнительных образований в легком или в других доступных местах – ее проводят с помощью обычного или специального сухого шприца с тонкой или толстой иглой через кожу или слизистую. Метод наименее травматичен, прост и потому приобрел наиболее широкое применение. Полученный материал подвергают цитологическому исследованию.

2. Инцизионная биопсия – иссечение части патологического очага или опухолевого узла, которое выполняют обычно в пограничной с неизменной тканью зоне. Инцизионную биопсию выполняют скальпелем, биопсионными щипцами или другими специальными устройствами с браншами.

3. Эксцизионная биопсия – удаление всего патологического очага для гистологического исследования (лимфатического узла, опухоли). При доброкачественных опухолях эксцизионная биопсия (например, секторальная резекция молочной железы) одновременно является лечебной.

4. Трепанобиопсия проводится с помощью специальных игл, позволяющих высекать столбик тканей, подозрительных на злокачественную опухоль, пригодный для гистологического исследования.

5. Кюретаж – в первую очередь это относится к получению соскоба из полости матки. В онкогинекологии диагностическое выскабливание проводят фракционно (раздельно) с разных стенок матки.

6. Прицельная биопсия – биопсионное исследование, выполняемое под контролем эндоскопа, мониторов ультразвукового или рентгенологического аппаратов.

7. Эксфолиативная цитодиагностика (эксфолиация – слущивание) – получение материала на цитологическое исследование методом слущивания клеточных элементов с подозрительных участков с помощью специальных щеточек, абразивных баллончиков, шпателей и других устройств.

8. Биопсия содержимого серозных полостей проводится под местной анестезией путем пункции серозной полости специальной иглой или троакаром (лапаро– или торакоцентез). Жидкостное содержимое эвакуируют шприцем, электроотсосом. Асцитическая жидкость может быть удалена самотеком. При невозможности быстрой доставки материала в цитологическую лабораторию добавляют консервант (4—5%-ный раствор гидроцитрата натрия). При большом объеме полученной жидкости для исследования направляют последнюю порцию.

XI. Принципы лечения злокачественных новообразований

В настоящее время ведущими способами лечения в онкологии являются комплексный и комбинированный методы, суть которых заключается в сочетании как местного воздействия на опухоль (лучевой, хирургический), так и общего (химио-, гормоно- и иммунотерапии). Поскольку до сих пор вопрос об этиологии остается невыясненным и первичная профилактика не представляется возможной, то терапия основывается на знании отдельных патогенетических звеньев опухолевого процесса и направлена на ликвидацию первичного очага и метастазов. Важными являются профилактика развития метастазов и противорецидивное лечение в будущем. Целесообразно было бы для этого использовать методы, корригирующие нарушения в организме, приведшие к развитию опухолевого процесса: иммуно- и гормонотерапию. Однако на этом пути возникают трудности. Во-первых, у онколога нет зачастую адекватных средств воздействия на опухолевую клетку. Во-вторых, весьма сложно предсказать результат применения того или иного средства ввиду многоплановости физиологических воздействий на опухоль. В-третьих, и это главное, онкологу приходится иметь дело уже с манифестированной формой опухоли, когда одной корригирующей терапии уже недостаточно.

Поэтому основными методами лечения злокачественных новообразований сегодня являются хирургический, лучевой и химиотерапевтический.

Однако эти методы в качестве монотерапии применяются сравнительно редко. Причиной для проведения монотерапии каким-либо одним видом лечения может послужить полная адекватность применяемого метода характеру и стадии заболевания, что гарантирует полное излечение. В качестве примера этой ситуации можно привести тактику лечения рака нижней губы I—II стадии при благоприятном прогнозе, когда лучевая терапия является методом выбора. Монотерапию также назначают, когда неоправданно велика опасность развития осложнений при применении других методов, а ожидаемый эффект незначителен. Например, при раке молочной железы после 60 лет назначение химиотерапии нецелесообразно.

Методом *комбинированной терапии* обозначается сочетание лучевого и хирургического методов лечения, предполагающее радикальную операцию и адекватное по дозировке и объему облучение.

Под термином *комплексной терапии* подразумевается сочетание всех трех основных компонентов лечения: лучевого, хирургического и медикаментозного. Реже под термином комплексной терапии подразумевается любое сочетание хирургического и лучевого методов с лекарственным. Естественно, эти методы не являются альтернативными по отношению друг к другу, однако в ряде случаев можно выделить какой-то метод как базовый, а другие – как вспомогательные.

Исходя из морфологических и клинико-биологических особенностей все опухоли можно разделить условно на 3 большие группы.

Первая группа характеризуется высокой дифференцировкой клеток, относительно медленным ростом, регионарным распространением. У пациентов этой группы хороших результатов можно добиться с помощью локальных методов лечения или их комбинации – лучевого и хирургических методов. При распространении процесса за пределы органа к локальным методам добавляются методы общего воздействия: химио- и гормонотерапия, однако, как правило, эффект от их применения оставляет желать лучшего ввиду, как правило, низкой чувствительности опухоли к этим воздействиям. К подобным заболеваниям

можно отнести рак шейки матки, высокодифференцированный рак щитовидной железы, рак гортани, нижней губы, кожи и т. д.

Ко второй группе относятся опухоли, характеризующиеся быстрым ростом, ранним метастазированием, низкой дифференцировкой, высокой чувствительностью к химиотерапии. Основным методом лечения таких опухолей является химиотерапия, однако с адекватным воздействием на первичный очаг в виде лучевой терапии. Наиболее адекватной этой ситуации будет комбинация в виде химиолучевого метода. Хирургический метод и гормонотерапия носят явно вспомогательный характер: хирургический – ввиду явной неадекватности, гормонотерапия – вследствие, как правило, низкой чувствительности. К подобным опухолям можно отнести лимфомы, лимфогранулематоз, мелкоклеточный рак легкого и т. д.

К третьей группе можно отнести опухоли, которые на определенном этапе развития носят локализованный регионарный характер, хотя и имеют тенденцию к раннему метастазированию. Морфологически это, как правило, умеренно дифференцированные раки, обладающие инфильтративным ростом. В лечении таких больных ведущим методом будет комплексный, так как ни один из методов лечения, примененный отдельно, не дает сколько-нибудь удовлетворительных результатов. К этой группе можно отнести рак легкого, желудка, молочной железы, большинство сарком, меланому кожи. Применение комплекса мер, направленных на лечение, приводит к суммированию клинических эффектов, обеспечивая порой вполне приемлемые результаты.

Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей

Хирургический метод лечения злокачественных новообразований является наиболее древним в историческом плане, и до 50-х гг. ему не существовало достойной альтернативы. Однако применение хирургического метода в качестве единственного метода не может удовлетворить онкологов по своим результатам. Хирургическая техника сегодня подошла к границам своих возможностей, и увеличение радикализма ведет к травме, не совместимой с жизнью. Результаты хирургического лечения еще как-то могут удовлетворить врача при лечении локальных опухолей, и совершенно не удовлетворительны при лечении локально распространенных опухолей, т. е. в III стадии. Несмотря на то что в ряде случаев и локализаций хирургический метод рассматривается как самостоятельный, однако сегодня в большинстве своем операция это только этап, хотя и немаловажный, в комплексном и комбинированном лечении опухолей.

Все операции, выполняемые при злокачественных новообразованиях, можно разделить на две большие группы: лечебные и диагностические. К диагностическим операциям относят те, к которым прибегают как к последнему средству диагностики. Такие операции служат для получения данных о морфологии опухоли, распространенности в организме. Иногда диагностические операции после уточнения диагноза переходят в лечебные (при раке пищевода, желудка, легкого). Диагностические находки во время операции должны быть подтверждены морфологически. Лечебные операции условно можно разделить на радикальные, условно радикальные и паллиативные.

1. Радикальные оперативные вмешательства при раке предусматривают удаление опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком (принцип блочности) с регионарными лимфатическими узлами (принцип зональности) и в объеме анатомического футляра (принцип футлярности). Примерами такой операции являются мастэктомия по Холстеду, Пейти, Маддену при раке I—II стадии, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки. Представляет интерес развитие хирургического метода лечения опухолей в историческом плане, в особенности опухолей тех локализаций, для которых были за последнее время разработаны эффектив-

ные методы комплексной терапии. В качестве примера проследим эволюцию хирургического метода при раке молочной железы.

Естественно, что первыми операциями на молочной железе при раке были иссечения опухоли с участками интактной ткани молочной железы. Позже такие операции стали называть секторальными резекциями. Ввиду частого развития местных рецидивов и метастазов объем операций постепенно увеличивался до объема удаления всей молочной железы. Однако мастэктомия не могла отвечать запросам онкологов ввиду опять-таки частого развития метастазов в подмышечных и подключичных лимфатических узлах. Впервые удовлетворительные результаты были получены Холстедом, когда он в 1891 г. опубликовал данные о 13 больных, а в 1894 г. подробно описал операцию, которой впоследствии было присвоено его имя. Суть операции заключалась в том, что вместе с молочной железой удалялись малая и большая грудная мышцы, подмышечная, подключичная и часть подлопаточной клетчатки. Естественно, что дальнейшее улучшение результатов связывалось с увеличением объема операции, что привело к появлению сверхрадикальных операций. Такая операция предложена Урбаном и С. А. Холдиным в 1951 г., когда была предложена мастэктомия с удалением загрудинных лимфатических узлов. Однако такой радикализм оказался неоправданным, так как с практически теми же отдаленными результатами, возросло количество осложнений. То есть движение по пути увеличения объема привело в тупик. Однако выход из этой ситуации был найден в решении прямо противоположном, казалось бы, основной идее, заложенной в операции. В середине XX в. стали энергично развиваться методы комплексного и комбинированного лечения опухолей. С одной стороны, после мастэктомии по Холстеду остается значительный дефект мягких тканей на грудной клетке, с другой – весьма часто такое серьезное осложнение, как лимфостаз верхней конечности. Поэтому поиски велись в направлении операции меньшего объема без уменьшения радикализма. Такая операция была предложена в 1948 г. английскими хирургами Пейти и Дайсоном. Суть заключалась в том, что вместе с молочной железой удалялась малая грудная мышца с подключичной и подмышечной клетчаткой, а большая грудная мышца оставалась. Как выяснилось, результаты 5-летней выживаемости у операции по Пейти и Холстеду практически не отличались, особенно в ранних стадиях рака молочной железы, и постепенно мастэктомия по Пейти вытеснила мастэктомию по Холстеду. Дальнейшим развитием этого направления была предложенная в Нью-Йорке в 1958 г. Мадденом модифицированная мастэктомия, когда во время операции сохранялась малая грудная мышца, однако без ущерба для радикальности. Результаты 5-летней выживаемости были сравнимы с мастэктомией по Пейти и Холстеду при сочетании с лучевой и химиотерапией. В настоящее время дискутируется вопрос об органосохраняющих операциях при ранних стадиях рака молочной железы, это так называемая квадрантэктомия с подмышечной лимфодиссекцией. Радикальность такой операции при условии добавления в программу лечения химиотерапии или лучевой терапии не меньше, чем у мастэктомии. Нужно заметить, что объем операций за столетие вновь вернулся к исходной точке, однако на совершенно новом качественном уровне, и результат от операции выгодно отличается в пользу меньших по объему, но подкрепленных комбинированной терапией вмешательств. Подобная тенденция наблюдается практически для всех локализаций, для которых разработаны достаточно эффективные методы комплексного и комбинированного лечения. В частности, это рак щитовидной железы, шейки матки, прямой кишки, гортани и др.

2. Условно радикальными операциями считаются те вмешательства, когда при местно распространенном опухолевом процессе у хирурга создается впечатление, что ему удалось убрать опухоль в пределах здоровых тканей с соблюдением принципов абластики. Естественно, что в таких условиях встает вопрос о дополнении лечения комбинацией с лучевой или химиотерапией.

Радикализм операции напрямую связан с точным выполнением такого принципа онкологии, как абластика. Под понятием абластики понимается комплекс мер, направленных на препятствие распространению опухолевых клеток по организму во время операции, а также на возможно полное удаление опухоли. В понятие абластики, кроме радикализма, можно включить такие понятия, как футлярность, зональность, блочность, легирование вен в ходе операций перед перевязкой артерий, смена белья, перчаток и инструментов в ходе операции. Онкологические операции требуют точного и неукоснительного выполнения принципа абластики. Этот тезис можно подкрепить следующим примером. Большинство хирургических стационаров выполняют онкологические операции, однако результаты 5-летней выживаемости при такой распространенной патологии, как рак желудка, обычно составляют около 12%, в то время как в онкологических стационарах – 30—37%. Объясняется это, как правило, занижением стадии заболевания и неадекватностью оперативного вмешательства степени распространения опухолевого процесса в организме. Понятие радикализма весьма условно, и, кроме понятия хирургического радикализма, т. е. удаления органа или его части с путями лимфооттока в объеме, адекватном стадии заболевания, необходимо выделять понятие биологического радикализма. Надо заметить, что операции, выполненные даже в I стадии, не являются радикальными в полном смысле этого слова, так как даже в I стадии в крови определяются циркулирующие опухолевые клетки, а в послеоперационном периоде выявляются отдаленные метастазы. Проводя разделение операций по принципу радикальности, кроме радикальных вмешательств, можно выделить группы условно радикальных и паллиативных операций. Когда заходит речь об условно радикальных операциях, то, как правило, речь идет о больных в III стадии заболевания, в дополнение к оперативному лечению которых требуется комбинированное или комплексное лечение.

3. К паллиативным операциям относят те виды хирургических вмешательств, которые ставят своей задачей облегчение страданий больного, связанных с ростом опухоли. К таким осложнениям можно отнести стеноз или обтурацию полого органа желудочно-кишечного тракта, кровотечение, выраженный болевой синдром. В ряде случаев при условии применения дополнительного лечения это позволяет продлить жизнь больному на месяцы и даже годы. Примерами подобной ситуации могут служить рак молочной железы, семинома яичка, нефробластома, рак предстательной железы.

Хирургическое лечение больного может проводиться только после получения точных данных о характере и распространенности опухолевого процесса.

Перед операцией у хирурга должен быть ответ на четыре главных вопроса:

- 1) локализация первичной опухоли, распространенность опухоли в органе, ее границы;
- 2) форма роста опухоли:
 - а) эндофитная;
 - б) экзофитная;
 - в) смешанная;
- 3) гистологическое строение опухоли:
 - а) гистологическая принадлежность;
 - б) степень дифференцировки опухоли;
- 4) стадия заболевания.

Сочетание местных и общих критериев определяет тактику хирурга в каждом конкретном случае. При определении тактики огромное, если не решающее, значение играет такое понятие, как операбельность. Под операбельностью понимается такое состояние больного, которое позволяет провести хирургическое лечение больного. Состояние, исключающее возможность проведения хирургического лечения, принято называть иноперабельностью. Нельзя путать понятие операбельности и резектабельности. Под резектабельностью, которая определяется интраоперационно, понимается техническая возможность удаления

опухоли. Как видно из определения, понятие операбельности гораздо шире резектабельности. Кроме того, операбельность определяется до операции, резектабельность – интраоперационно.

Кроме принципов абластики, при проведении онкологических операций необходимо соблюдать принципы антибластики. Эти принципы предполагают воздействие на опухолевые клетки до, во время и после операции с целью предотвратить развитие рецидива заболевания. К таким методам можно отнести физическое (лучевое, термическое) и химиотерапевтическое воздействие на опухолевые клетки, т. е. комплексную и комбинированную терапии.

Принципы лучевого лечения злокачественных опухолей

Как и хирургический метод лечения, лучевая терапия является методом локально-регионального воздействия на опухоль. Исторически этот метод более молодой, чем хирургический. Первые публикации на эту тему относятся к началу XX в. Так, в 1913 г. профессор В. М. Зыков приводит несколько наблюдений комбинированного лечения больных опухолями головы и шеи, где, кроме хирургического метода, применялась лучевая терапия. Современная лучевая терапия – это метод противоопухолевого лечения с помощью ионизирующего излучения различного вида. Сегодня, кроме традиционного γ -излучения радиоактивного кобальта, применяется высокоэнергетическое тормозное излучение ускорителей, излучение, получаемое от искусственных изотопов: фосфора-32, йода-131, золота-198, иридия-192, цезия-137.

Механизм биологического действия радиации в общем виде можно связать с образованием свободных радикалов из образовавшихся пар ионов с очень коротким периодом существования. Затем происходит образование свободных радикалов из молекул воды путем ее ионизации. Присутствие кислорода обеспечивает эффект радиолитического окисления.

В настоящее время принято считать, что гибель клеток прежде всего связана с поражением ядерной ДНК, ДНК-мембранного комплекса. Эти процессы сопровождаются нарушением регуляции энергетического обмена в клетке, изменением проницаемости мембран, что ведет либо к непосредственной гибели клетки, либо к задержке клеточного деления, либо к гибели клетки через ряд делений. Наиболее вероятным является механизм действия радикалов на ДНК, в результате которого происходит активация гена p53. Это в свою очередь инициирует синтез белка P53, что вызывает механизм апоптоза (программированной гибели клеток). Различные опухолевые клетки обладают разной радиочувствительностью, которая зависит от ряда факторов. Еще в 1906 г. был сформулирован основной закон радиочувствительности, согласно которому чувствительность клеток прямо пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна дифференцировке. Другими факторами, влияющими на радиочувствительность клеток, являются фаза клеточного цикла, метаболическая активность клеток, оксигенация тканей.

При определении показаний к лучевому лечению злокачественных опухолей необходимо обратить внимание на такие аспекты опухолевого процесса, как:

- 1) локализация опухоли;
- 2) характер роста;
- 3) темпы роста;
- 4) степень ее распространенности в органе;
- 5) гистологическая структура и степень дифференцировки;
- 6) пути распространения;
- 7) возможность выполнения и объем предполагаемой операции, а также необходимо

учитывать состояние больного.

Клиницисту приходится решать довольно сложную задачу. С одной стороны, ему необходимо подвести как можно большую дозу к месту расположения опухоли, а с другой — он ограничен радиочувствительностью окружающих здоровых тканей. Метод, позволяющий повысить чувствительность опухоли и снизить чувствительность организма к лучевой терапии с помощью физических воздействий или химических веществ, называется методом радиомодификации. В принципе, вопрос увеличения разрушающего действия на клетки опухоли и защиты окружающих тканей сводится к вопросу использования кислородного эффекта. В основе этого феномена лежат наблюдения Томплиссона и Грея, в которых была показана прямая зависимость наличия зон некроза от величины бессосудистой зоны. Это наблюдение стимулировало использование высокого давления кислорода в тканях для увеличения поражающего действия ионизирующего излучения. Первоначально с 1955 г использовали метод гипербарической оксигенации. Затем была предпринята попытка найти препарат, который, обладая малой токсичностью, с одной стороны, увеличивал бы радиочувствительность гипоксических клеток, а с другой — не влиял бы на чувствительность нормоксических клеток. Таким требованиям отвечал противотрихомонадный препарат метронидазол (трихопол, флагил), положив начало исследований электронно-акцепторных соединений. В качестве радиомодификатора было предложено использовать гипергликемию. Механизм действия гипергликемии основан на эффекте самозакисления, т. е. образования молочной кислоты из глюкозы, и, как следствие, повышения радиочувствительности опухоли. В последнее время в качестве радиомодификатора предложено использовать неионизирующие излучения (гипертермия).

Кроме этих методов, применяют метод суммирования доз в месте расположения опухоли при облучении с различных полей. При таком режиме облучения происходят незначительное по эффекту облучение окружающих тканей и подведение максимальной дозы к месту локализации опухоли. Для этой же цели служит и фракционное подведение дозы к опухоли, т. е. в виде нескольких сеансов. Это вызвано необходимостью сохранить репаративные способности окружающих тканей.

По месту расположения в программе комбинированного лечения лучевая терапия может быть пред-, интра- и послеоперационной. Предоперационная терапия применяется с целью воздействия на опухоль с целью девитализации опухолевых клеток и профилактики рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде. Нередко после облучения опухоль значительно уменьшается в размерах, что облегчает проведение хирургического этапа. В настоящее время используются 2 основные методики дистанционного предоперационного облучения:

1) ежедневное облучение первичной опухоли и регионарных зон дозой 2 Гр до суммарной дозы 40—45 Гр за 4—4,5 недели (дробно-протяженный режим);

2) облучение в тех же полях в течение 4—5 дней дозами в 4—5 Гр до суммарной дозы в 20—25 Гр (облучение крупными фракциями). Преимущество данного метода облучения состоит в том, что, кроме уменьшения продолжительности курса предоперационного лечения, можно добиться более сильного поражения опухоли. Однако, учитывая поражение окружающих тканей, планировать этот режим облучения можно только тогда, когда проведение радикальной операции не вызывает сомнений.

Лучевая терапия может применяться в виде интраоперационного облучения. Преимуществами этого метода лучевой терапии являются то, что опухоль на время операции становится доступной для непосредственного подведения излучения, сводится до минимума облучение окружающих здоровых тканей, а также появляются возможности для паллиативной лучевой терапии неудаляемых опухолей. Однако этот метод при всех его положительных моментах несет и ряд сложностей: необходимость наличия в операционной бетатрона или

вывода ускорителя, возможность облучения персонала во время вмешательства, однократность лучевой терапии, относительно высокая стоимость лечения.

В послеоперационном режиме лучевая терапия применяется, как правило, в тех случаях, когда во время операции происходит уточнение диагноза, появляются новые данные о морфологии опухоли. Типичным примером может послужить ситуация, когда после мастэктомии по поводу рака молочной железы происходит увеличение стадии с I на III. Естественно, что в план комплексного лечения, кроме химио- и гормонотерапии, будет включена и лучевая терапия на вероятные места развития метастазов: парастернальные, надключичные группы лимфоузлов. Однако суммарные дозы в этом режиме будут гораздо больше, чем в случае предоперационного облучения, и составляют 40—50 Гр при среднем или мелком фракционировании.

Интересно проследить изменения в тактических вопросах, решаемых в лучевой терапии за последние 25 лет, произошедшие в США (с 1956 по 1985 г.). Распределение дозы по полю: 1956 г. – равномерное; 1985 г. – применяется тактика суживающегося поля, т. е. неравномерное распределение дозы по полю. Толерантность тканей: 1956 г. – облучение на уровне толерантности на всем протяжении курса; 1985 г. – разовые дозы ниже уровня толерантности, последняя достигается только в конце лечения. Акцент на необходимости доведения дозы до максимального уровня: 1956 г. – нет необходимости доведения дозы до максимального уровня; 1985 г. – доза планируется с учетом размера опухоли; максимальная доза применяется при больших опухолях, дозы, не превышающие толерантности при субклинических стадиях, при режиме предоперационного облучения доза меньше, чем при радикальном облучении. Роль лучевой терапии: 1956 г. – приоритет лучевой терапии; приоритет комбинированного лечения. Форма поля: 1956 г. – прямоугольные и квадратные; 1985 г. – применение коллимации для снижения действия на здоровые ткани.

Эти данные иллюстрируют динамику изменений в тактике применения лучевой терапии. Если в первое время становления лучевая терапия рассматривалась в какой-то мере как альтернатива в первую очередь хирургическому методу, то на сегодняшний день лучевая терапия может рассматриваться только как составляющий компонент комбинированного лечения. Однако при опухолях ряда локализаций лучевая терапия может быть использована в качестве «метода выбора». Это такие локализации, как рак нижней губы I—II стадий, базалиомы и рак кожи. Но чаще лучевая терапия используется в качестве одного из методов лечения в плане комбинированного лечения, например при лечении лимфогранулематоза, рака шейки матки, легкого, прямой кишки.

Нужно сказать о роли паллиативной лучевой терапии. При соответствующих условиях и лечении больные с метастазами в позвоночник могут прожить годы, и задача врача – обеспечить больному более или менее комфортное существование. Задачу продолжительного обезболивания может решить облучение места локализации метастаза.

Принципы химиотерапии злокачественных новообразований

Химиотерапия злокачественных опухолей – это использование с лечебной целью препаратов, либо тормозящих пролиферацию, либо необратимо повреждающих опухолевые клетки. Как лечебный метод химиотерапия появилась в 50-х гг. XX в., хотя первые успешные попытки лекарственного лечения рака относятся к 1941 г., когда Хаггинс с сотрудниками провели лечение рака предстательной железы эстрогенсодержащими препаратами. Однако годом рождения химиотерапии в современном понимании этого термина следует считать 1942 г., когда Гудман и Гилман отметили влияние некоторых производных иприта на быстро делящиеся ткани, в том числе и лимфоидную. Естественно, эта находка натолкнула на мысль

об использовании этих препаратов или их аналогов для лечения злокачественных опухолей. Эта работа привела к появлению в 1946 г. препарата эмбихина.

Следует отличать понятия «химиотерапия», под которым понимается любое лекарственное воздействие на опухоль, предпринимаемое с целью торможения ее роста, и «лекарственная терапия». В последнем случае речь идет о применении препаратов синтетического и природного происхождения, гормонов, их аналогов и блокаторов гормонов, а также других противоопухолевых средств. Поэтому под термином «химиотерапия» в более узком смысле чаще понимается лекарственное воздействие на опухолевую клетку препаратами негормонального происхождения (антибиотиками, антиметаболитами, алкалоидами и т. д.). Воздействие на опухолевые клетки с помощью гормонов, их аналогов, антагонистов гормонов носит название «гормонотерапии».

К основным принципам химиотерапии опухолей относятся следующие:

1) подбор препарата производится в соответствии со спектром чувствительности конкретной опухоли данной локализации и морфологии;

2) выбор оптимальной дозы, режима и способа введения препарата должен обеспечивать отсутствие необратимых изменений здоровья пациента;

3) необходимо учитывать факторы, требующие коррекции дозы и режима введения препарата, во избежание осложнений химиотерапии.

По характеру и режиму проведения курса химиотерапию принято разделять на моно- и полихимиотерапию. Монохимиотерапия в настоящее время используется довольно редко, например, если больной ослаблен, а также при проведении малоинтенсивного курса поддерживающей терапии. Гораздо чаще используется полихимиотерапия, т. е. комбинация из 2—3 цитостатиков или гормонов. В схемы полихимиотерапии, как правило, включают препараты, имеющие сходный спектр противоопухолевой активности, но различные по механизму действия на опухолевую клетку.

Существуют некоторые принципы построения схем полихимиотерапии.

1. Токсикологический принцип: в комбинацию целесообразно включать препараты обладающие различной токсичностью, у которых при совместном применении противоопухолевый эффект потенцируется, а токсический – суммируется. Примером может служить схема СОРР, назначаемая при лечении лимфогранулематоза. Как дальнейшее развитие этого принципа можно рассматривать появление схем, содержащих, кроме цитостатика, антидот для снижения токсичности препарата.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.