

Из онкологического отделения по борьбе со злокачественными опухолями Татаркомздрава кафедры рентгенологии и радиологии Государственного инст. усовершенствования врачей им. В. И. Ленина в Казани (дир. проф. Р. Я. Гасуль).

Современная терапия злокачественных новообразований в свете новейших данных онкологии.

Р. Я. Гасуль.

Начиная с изречения Пейриль (Peyrilhe) 1773 („Le cancer, cette maladie est aussi difficile à définir qu'à guérir“), что рак—это болезнь, которую так же трудно определить, как и лечить, и кончая начальными словами одной статьи известного онколога Ф. Блюменталя (F. Blumenthal): „Die Frage, was Krebs ist, kann heute ebensowenig beantwortet werden, wie zu Zeiten Virchows“,—что на вопрос о сущности рака нельзя дать ответа в настоящее время, как и во время Вирхова, —пессимизм в вопросе об этиологии и также терапии рака до сих пор не оставляет ни врачей, ни больных и тормозит в значительной мере широкое развитие онкологии вообще, профилактики и терапии рака, в частности. Этим объясняется также, почему так мало врачей знают вопросы практической онкологии—своевременного распознавания опухолей, определения их характера и раннего применения рациональных методов лечения. Между тем такой пессимизм теперь неуместен. Словами Мефистофеля из Фауста мы могли бы сказать, что хотя всего о раке мы не знаем, все же многое о нем нам уже известно.

Прав Тойчлендер (Teutschländer), который говорит, что, кажется, как раз о раке мы больше знаем, чем о многих других болезнях. Прав и О. Варбург (O. Warburg), который сказал, что мы о другой клетке столько не знаем, сколько о раковой („wir wissen von keiner Zelle soviel, wie von der Krebszelle“). И действительно, мы в раковой клетке и ее конгломератах—раковых опухолях—нашли новые качества и количества, которыми она при обычных условиях роста в организме в определенной степени отличается от нормальной клетки аналогичной ткани.

После первых работ Блюменталя (F. Blumenthal), Вольфа (Wolf) и Нейберга (Neuberg) (1905) и последних исследований Варбурга, Дрейзеля (Dresel) и Петрова, мы окончательно убедились, что проблема рака не есть только морфологическая клеточная проблема, а включает в себя очень важные вопросы нарушения обмена и функции тканей. Все же вместе с Фишер-Вазельсом (Fischer-Wasels), приходится согласиться, что „сущность каждой опухоли—в витальных особенностях самой опухолевой клетки, ее наследственных факторах и, т. н., метаструктуре“.

С того момента, как благодаря различным „х“ и „у“ факторам до того нормальная клетка (возможно не вполне дифференцированная или же эмбрионального типа), превращается (мутирует) в раковую,—начинается ее автономный рост и размножение подобно постоянным вариантам или мутантам.

1) Jahreskurse f. aertzliche Fortbildung, VIII. 31.

Ц. Энгельс, Боштрем (Z. Engels, Bostroem), считают, что, как правило, дифференцированные клетки не переходят в раковое состояние при обычных условиях жизнедеятельности. В случае же стимуляции их к делению они дедифференцируются и переходят в предраковое состояние с измененной морфологией и функцией. Опыты на животных Тезоро (Tesauro) как и опыты Максимова, Карель (Carrel), А. Фишера (A. Fischer) на тканевых культурах подтверждают этот момент развития клетки. В своих тканевых культурах и мне удалось наблюдать изменения дифференциала эпителиальной клетки после освещения рентгеновыми лучами. Но для того, чтобы в организме могло иметь место такое развитие, необходимо предполагать особое местное и общее *предрасположение* организма, который отвечает по типу аллергической реакции на бесчисленное множество повторных или разовых органотропных (не значительных по силе) раздражений (механических, термических, химических, лучевых, паразитарных и т. п.). Эти факторы вызывают атипические регенеративные процессы, переходящие порою границы физиологического восстановления повреждения и дают в один не прекрасный момент образование новых клеток с новыми качествами,—новообразование, вначале, как нечто местное, а впоследствии резко меняющее и все функции организма.

Каковы эти новые качества раковой или предраковой клетки предрасположенного организма?

Ответ на это дают, во-первых, интересные опыты О. Варбурга. Раковая клетка плохо дышит. Она задыхается от недостатка кислорода, обладая однако удивительным свойством расщеплять тростниковый сахар и освобождать при этом молочную кислоту (аэробный гликолиз). Нормальные клетки в организме это делают анаэробно, но в тканевой культуре ведут себя аналогично раковой клетке. Далее, раковые клетки богаты гетеролитическими и аутолитическими ферментами, которые с одной стороны могут разрушить и самую опухоль, с другой как бы расчищают путь к образованию и продвижению метастазов (C. Neuberg и F. Blumenthal, Wolf u. Jacoby, Brahn, Blumenthal u. Wolf, Petry, A. Fischer, Laser, Вылегжанин А., А. Кронтовский). Этим обусловливается и характерная особенность раковых клеток—их быстрый распад. Интересно, что эти свойства, как и другие, передаются и потомству клеток. (K. Bauer).

Наконец, найденное, главным образом, онкологом Фичера (Fichera) влияние эндокринных желез на рост раковой ткани не в меньшей степени характеризует тот сложный комплекс, который имеется в организме ракового больного. Вилочковая, щитовидная железы и особенно селезенка задерживают рост раковой опухоли, Гипофиз, яичники—ускоряют рост. Нахождение некоторых специфических антител у раковых животных положило начало современной иммунологии рака (Obertimmer, Russel, А. Кронтовский, Вылегжанин А.).

Итак, мы приходим к выводу, что проблема рака не только клеточная, но и гуморальная, что для понимания ракового процесса и построения плана терапии нам необходимо изучать триаду:—ткань опухоли, субстрат ее и организм в их взаимоотношениях в целом.

„Всякое повреждение мезенхимы благоприятствует развитию опухоли“, говорит Fischer-Wasels, и опыты Erdmann и Haagen с повреждением (бло-

кадой) тушью мезенхимы и получением опухолей после инъекции крови, аспита и др. материала раковых животных подтверждают эту мысль. Blumenthal получил такие же результаты.

II.

В настоящее время раковый генез характеризуется следующими моментами, которые являются необходимыми и достаточными факторами образования раковой опухоли.

Это:

1. Общая диспозиция (конституциональная, наследственная или приобретенная).

2. Местная диспозиция (органотропная)

3. Экспозиция (более длительная принимает характер диспозиции)

4. Количество и качество канцерогенного фактора (раздражителя).

Т. к. для целого ряда раковых опухолей известны экспозиционные факторы, которые поддаются изменению или удалению, то борьба с возникновением опухоли при этих условиях должна быть отнесена не к терапии, а к *профилактике* рака, на которой лишь вкратце остановлюсь.

Всюду, где имеются найденные канцерогенные факторы, вызывающие профессиональный или бытовой рак, можно проводить профилактику социально гигиеническими законодательными мерами. Таковы профессиональные раки у рабочих на фабриках красок, главным образом анилиновых, парафиновых, мышьяково кобальтовых, на нефтяных, каменноугольных промыслах, на рентгеновских заводах, в радиевых залежах, и в рентгеновских кабинетах.

Сюда же относятся бытовые раки у некоторых народностей с особенными обычаями и традициями в пище, в обиходе, (как например, постоянное жевание особых плодов, раздражающих слизистую рта у индусов, употребление японцами рисовой водки или горячего риса), употребление грелок для живота (у индусов и японцев), или же прием в пищу сырых продуктов, зараженных паразитами (Bilharzia, Distomum).

Профилактика в этих случаях сводится к тому, что учитывается в первую очередь экспозиция, которую стараются сократить до минимума, например, срок работы в перечисленных вредных производствах до 5 лет, с переходом позже на другую работу.

Далее—изоляция вредного фактора помощью защитных приспособлений (сегок, экранов, экскаваторов, прозодежды и т. д.).

Закрытие некоторых явно вредных производств, как это имело место, например, на рудниках в Саксонии (Schneeberg'овский рак легких) и борьба с вредными обычаями в быту являются действительными профилактическими мерами. Результаты, достигнутые этими мероприятиями, довольно значительны. По статистике Блюменталья и Тойчлендера в некоторых производствах заболеваемость снизилась на 75%. Вся эта профилактика разворачивается на основе широкой диспансеризации, главным образом, экспонированных групп населения. Само собой разумеется, что в задачи профилактики входят и раннее распознавание рака, раннее лечение и также предупреждение рецидивов.

III.

Наша терапия, главным образом, внутреннего рака начинается обычно к сожалению, с того момента, как (рано или поздно) опухоль является перед нами как свершившийся акт новообразования.

Больной является к нам очень часто не по поводу опухоли, которая в начальной стадии внутри организма произрастает совершенно незаметно, а с жалобами на целый ряд расстройств в отправлениях различных органов (вызванных стенозами, компрессией каналов, нервов, сосудов,) и в нарушениях обмена веществ, вызванных растущей опухолью.

Если больной уже замечает опухоль, он часто медлит показаться врачу, боясь ножа хирурга, а начальные, как будто не значительные опухоли на коже и слизистой тела долго остаются не распознанными и подвергаются различным нерациональным способам лечения (мазями, выжиганием, нерадикальной операцией).

Что же нам остается делать при наличии более или менее развитой опухоли, если ее удалось обнаружить?

Этиологически—очень мало, ибо, как уже было указано, с того момента, как перед нами уже развитая раковая клетка, этиологический фактор для терапии отступает назад. Деготь, рентген, например, уже более не нужны для того, чтобы раковая опухоль, ими вызванная, росла и развивалась дальше. Это совершается уже почти автономно, независимо от первопричины, по законам наследственной передачи генетических факторов материнской клетки к дочерней как в смысле морфологии, так и функции.

Мы поэтому вынуждены действовать по двум направлениям: 1) по линии непосредственного воздействия на раковую клетку, на опухоль и ее субстрат с целью ее полного разрушения и удаления из организма 2) по линии косвенного воздействия на опухоль через организм с целью изменения его обмена и обмена раковой клетки путем улучшения окисления, устранения алкалоза, влияния на эндокринные железы для ухудшения жизненных условий раковой клетки и ускорения ее гибели и замещения соединительной тканью. Сюда же относятся и стремления изменить иммунологию раковой клетки (Fischer-Wasels, Fichera, Blumenthal и Jacobs). Следует сказать, что непосредственное воздействие на опухоль может быть вызвано и косвенно каким-нибудь фактором через кровеносное русло.

Хирурги одно время думали одним взмахом ножа решить проблему терапии рака по первому направлению. И, действительно, во многих случаях удавалось избавить больного, особенно, если он во-время являлся на операцию, от опухоли. Но не надолго. В большинстве случаев появлялись метастазы во внутренних органах, столь же часто и рецидивы, а порою имплантаты на месте операции. Никакие модификации хирурга, ни глубокая ни широкая хирургия в области опухоли не улучшали ее отдаленных результатов.

Лишь в последнее время с легкой и искусной руки Кайсера (Keysser), удалось помощью электро-хирургии (диатермо-коагуляции) добиться полного удаления опухоли при минимуме потери крови, предотвращая метастазы и имплантации, и также инфекции.

Все же и этот метод далек от идеала.

IV.

Одна хирургия, однако, оказалась недостаточной. Уже на заре эры рентгенотерапии делается попытка соревноваться с хирургией со стороны первых рентгенотерапевтов. В 1898 г. Депенье (Deraigne) впервые освещает рентгеновыми лучами рак желудка, Сьегрен и Стенбек (Sjögren и Stenbeck) (1899)—эпителиомы, а в 1901 Гольцкнехт

(Holzknecht) лечит рентгеном раковые опухоли и других органов. Медленно, но уверенно рентгенотерапия отвоевала себе значительное место в терапии злокачественных опухолей и к 1914 году могла во многих отношениях—в смысле смертности и длительности результатов освещения с полным правом соперничать с хирургией. Тот факт, что под влиянием лучей рентгена и радия раковые клетки быстро погибают, что лучи добивались и до прячущихся от ножа и глаза хирурга метастазов, вызвал у некоторых ревностных радиологов уверенность, что залог победы над раком—это лучи, и все дело лишь в дозировке. Нужно лишь найти эту (*Dosis magna sterilisans*)—большую летальную для раковой ткани дозу и дать ее сразу в один день. Но оказалось, что эта радикальная одно-моментная „радиохирургия“ очутилась в том же положении, что и одна хирургия. Большая доза вызывала бурную общую реакцию организма и приводила преждевременно к общей кахексии. Некоторые рентгенологи стали поэтому дробить эту дозу на несколько дней и недель.

Все громче стали раздаваться голоса, что большие дозы, собственно, не так уж нужны, что надо стимулировать окружающую опухоль ткань как раз малыми дозами и что раковая опухоль в большей своей массе чувствительна и к малым дозам, так как принадлежит к типу таких клеток, которые, как пребывающие в постоянном кариокинезе, являются очень неустойчивыми. При наступлении этого периода рентгенотерапии малыми дозами радиологи надеялись на клеточные и гуморальные реакции организма, которые элиминировали бы опухолевые элементы. Прошло несколько лет такой методики освещения—и результаты получились более неутешительными, чем после больших доз первого периода терапии. Наступила фаза разочарования. Сравнивая более удачные результаты лечения радием, некоторые радиологи считали, что разгадка этого эффекта—в более короткой длине волны лучей радия. Стали изобретать более мощные (высоковольтные) установки, давшие более короткие волны. Но и это не помогло. Лишь экспериментальные работы Форестье (Forêtier), Рега (Régaud), Кутар (Coutard) показали, что не в длине волны, а в длительности воздействия радия на раковые клетки—суть эффекта. Находясь в длительном контакте с раковыми клетками, лучи имеют больше шансов повлиять на клетки в стадии митоза и в наибольшем количестве их уничтожить. Сторонники больших доз уменьшили высоту разовой дозы, раздробили освещение на несколько сеансов с промежутками и увеличили общую дозу в один—три раза. Все это было обосновано, собственно, еще старыми первыми опытами Кренига (Kroenig) и Гауса (Gauss), которые нашли, что при таком дроблении освещенная кожа становилась более толерантной к лучам, пропуская большее их количество без вреда для себя к месту назначения—к опухоли.

Фелер (Pfahler) и Кенджери (Kinger) использовали эти данные и построили методику освещения насыщением дозы (*Dosis saturata*). Считая, что в течение 70 дней поглощенная и кожей и очагом энергия лучей в 100% НЕД и более постепенно элиминируется и доходит до нуля, они построили логарифмическую таблицу, по которой можно в любой день высчитать количество дозы, потерянной за определенное время, и компенсировать эту потерю добавочной дозой, т. е. насыщать очаг до максимальных пределов¹⁾.

¹⁾ Ср. таблицу в Сборнике трудов ГИДУВ'а. Т. III, стр. 192.

Это явилось героическим средством, которое, правда, достигало цели но все же не давало гарантии от глубоких ожогов, т. к. ткани не всегда считались с логарифмической таблицей. Гольфельдер (Holfelder), поэтому предложил несколько видоизмененный метод, начиная освещение не со 100% НЕД, а меньшей дозой, повторяя освещение через короткие промежутки убывающими дозами. К этой методике примкнула и наша кафедра, которая с некоторыми модификациями проводит ее уже 6 лет.

Наряду с методикой насыщения в последнее время особое место занимает метод Кутара (Coutard) продолжительных освещений (до нескольких часов) малой интенсивностью до 1 ма (через тяжелые фильтры от 1,0 до 2,0 mm меди) при значительном киловольтаже (около 200 кв). Этот метод, обоснованный уже упомянутыми выше работами Форестье, Рего, предложившими имитировать действие радиевых лучей таким путем, замечателен тем, что вызывает поверхностный ожог освещенной слизистой или кожи, так называемый *радиоэпителиит*, без которого, по мнению Кутара, не наступает и лечебного эффекта.

Я полагаю, что этот эпителиит (или эпидермит) представляет источник и депо образовавшихся *актинопротеинов*, которые вызывают целый ряд биологических реакций в организме, благоприятно действующих карцинолитически. *Биология этих эпидермитов должна быть тщательно изучена*. Тогда можно будет и врачей и больных убедить, что этот „ожог“ прямо полезен, что нечего его страшиться. Хотя этот метод и является не экономичным в наших условиях, но в подходящих случаях в состоянии дать наилучшие результаты. Эта методика еще не сказала своего последнего слова, т. к. сам Кутар еще продолжает ее разрабатывать. Однако все авторы (у нас С. Френкель, Карлин М.), которые в некоторых случаях рака гортани и языка ее применяли, дают прекрасные отзывы о ней. Результаты, полученные этими новейшими методами, значительно улучшились, на что указывают статистики Рего, Форсел (Regaud, Forssell) и др. Все же одни рентгеновые лучи во многих случаях не давали желательного результата, приходилось прибегать и к хирургическому вмешательству, порою в первую очередь. Вопрос об оперативном вмешательстве и комбинации его с рентгено-и кюритерапией вызвал всюду, и у нас в Союзе, жесточайшие споры радиологов и хирургов. Обширные статистики, проведенные на большом материале крупных клиник Европы и Америки, показали, что результаты получались в *операбельных случаях после операции и последующего освещения лучшие, чем после одной лишь операции*. Сравнительный материал других авторов (Forssell, Berven, Ponzio, Lahm, С. Френкель, Петров Н. Холдин и др.) показал, что удастся еще больше улучшить результаты при *преоперационном* освещении (за 10—12 дней до операции). Не всегда следует оперировать опухоли, операция которых дает обычно неблагоприятные результаты, как напр. са. матки, щитовидной железы и некоторые раки кожи и слизистой. Саркомы являются исключительным объектом лучистой терапии. Это особенно относится к *иноперабельным* опухолям, к которым приходится применять исключительно лучистую энергию. По исследованиям Мерфи (Murphy), Накагара (Nakagara), Штурм (Sturm), Каспари (Caspari) Кок и Форлендер на животных, а Баунг (Bowling) на человеческом материале, *преоперативное освещение*

повышало устойчивость ткани к рецидивам и метастазам.
(Гальберштетер).

Что касается комбинации рентгена и хирургии с другими методами, необходимо упомянуть диатерию некоторых эндокринных желез и внутренних органов — селезенки (М. Френкель Fгаenkел), щитовидной (Штраус — Strauss, Форсель) гипофиза и др. органов (Тайльгабер — Teilhaber). Результаты однако не намного лучше, чем без них. Тут же необходимо отметить некоторое тормозящее влияние экстирпации яичника, вилочковой железы или гипофиза на рост опухоли по Фичера и Караки (Fichera, Karaki). Исследования Фишер Вазельса о влиянии газовой смеси из O и CO на раковую опухоль, освещенную рентгеновыми лучами (Гольфельдер) не оправдались на практике.

Статистика крупных клиник Союза и заграницы дает около 90% излечения для кожного рака и до 40% излечения для других видов рака, леченного помощью указанных методов современной комбинированной терапии (Архангельский, Гамбаров, Арнштам, Неменов, Петров, Френкель, Mayo, Wintz, Neumann, Lahm, Forsell, Regaud и др.). Радий в ряде случаев применялся интратуморально.

За 1927—1933 гг. наша кафедра пропустила более 900 раковых больных. Краткие выдержки предварительных данных 600 случаев привожу в следующей таблице¹⁾.

Общее число	Д и а г н о з	++++	+++	++	+	±	—
126	Epithelioma (Ulc. rod.) . .	70	14	6	2	8	26
124	Ca. mammae (p. oper.) . .	20	34	30	18	6	16
158	Ca. cerv. uteri (oper.) . .	12	49	24	10	12	51
5	Ca. vulvae	—	—	—	—	2	3
19	Ca. laryngis	—	—	—	2	1	16
9	Ca. linguae	—	—	—	1	6	2
27	Ca. labii inf.	—	—	2	1	2	22
5	Ca. maxillae	—	—	—	—	2	3
38	Ca. mandibulae	—	—	—	—	6	32
8	Ca. parotidis	—	—	—	—	—	7
23	Ca. Oesophagi	—	—	—	—	2	21
14	Ca. ventriculi (post oper.) .	—	2	1	—	—	11
5	Ca. tonsillae et pharyngis .	—	—	—	—	1	4
11	Ca. recti	—	—	—	—	1	10
3	Ca. prostatae	—	—	—	—	—	3
11	Tumor cerebri	—	—	1	3	3	7
9	Tumor hypophysis	—	4	1	1	1	1
3	Chorioepithelioma pulmo- num (met.)	—	—	—	—	—	3
12	Ovarioma	—	—	—	1	2	9
9	Seminoma (oper.)	1	2	—	—	1	5
8	Sa. abdominis	—	5	2	—	1	—
3	Osteosarcoma	—	—	—	—	1	2
38	Lymphogranuloma	4	10	13	6	2	6
32	Leukaemia	3	20	2	1	3	3

¹⁾ Обозначения: (++++)—отсутствие рецидива в течение 6 лет, (++++)—клиническое излечение 4—5 летней продолжительности, (++)—задержка роста, улучшение состояния в течение 3—4 лет, (+)—то же в течение 2-х лет, (±)—без эффекта, Exitus в течение первого г. лечения.

V.

Из других методов лечения раковых опухолей следует отметить 3 вида терапии: 1) химиотерапию, 2) серо-вакцино-терапию, 2) органо-ферментотерапию.

Различные соединения металлов (серебро, медь и особенно свинец) (Блербель) Blair Bell (в коллоидальных растворах, бисмут), хинин или мышьяк, далее краски эозин, метиленовая синька и т. п., иод, — при определенной диете, содержащей кальций или магнeзию, все это наряду с применением экстрактов селезенки, щитовидной, вилочковой, надпочечной желез или же костного мозга, по мнению Блюменталя, являются лишь подсобными средствами. „Единственной терапией, говорит он, является лечение ножом и лучами, и лишь когда хирург и рентгенолог отказываются лечить больного, все эти побочные средства являются тогда уж единственными лечебными паллиативами. То же приходится сказать и о вакцинах, сыворотках (ауто-сыворотках), ферментах и др. „противораковых“ препаратах, хотя многие из них могут вызвать перестройку реактивной способности организма, действуют на ретикулоэндотелий и эндокринную систему, косвенно или прямо способствуя задержке роста опухоли, более быстрому разрушению и нейтрализации продуктов распада и регенераций со стороны здоровой эпителиальной и соединительной ткани. Наряду с этими средствами и *диета* играет чрезвычайно важную роль. На знамени борцов против страшного врага человека красуются пока лишь два слова:—*нож и лучи*.

Под этим знаменем мы побеждаем, однако, при условии *ранней диагностики* и *раннего применения* одного из этих двух средств или последовательно обоих. Quid prius diagnoscit, recte medicat!
