

эффект. Операция безопасна. Напрашивается необходимость диспансеризации больных зубом (Н. И. Любина).

О предсаркомах пишут гораздо меньше, чем о предраках. Между тем различные хронические воспалительные, дегенеративные и дистрофические процессы в костях и мягких тканях часто предшествуют саркомам.

Гигантоклеточная опухоль мало знакома врачам, она иногда злокачественно перерождается (у нас 6 подобных наблюдений). Правильный и ранний диагноз почти всецело находится в руках рентгенологов (Д. Е. Гольдштейн).

Что касается предраковых заболеваний кожных покровов, то они более других изучены и раньше распознаются, так как обращают на себя внимание не только врачей, но и самих больных. Лечение (лучевое и хирургическое) дает хорошие результаты и в большинстве случаев предупреждает развитие рака. Оно возможно и в условиях поликлиники.

Пигментные опухоли часто злокачественно перерождаются. Мы наблюдали 112 больных. Из них у 49 — злокачественные меланомы. При меланоме применяется рентгенотерапия или иссечение, в зависимости от локализации и размеров опухоли. При малейшем подозрении на малигнизацию операция должна быть весьма радикальной, в сочетании с лучевой терапией.

Представляет также интерес развитие предрака в очаге леченного рака, что часто упускают из виду и онкологи.

Таким образом, значение предраковых заболеваний в онкологической практике трудно переоценить. Им должно быть уделено серьезное внимание. Лечение предраков в большинстве случаев эффективно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Е. Л. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. Горький, 1950; Хирургия пищевода и кардии желудка при раке. Горький, 1951. — 2. Гольдштейн Д. Е. Тр. Казанской гор. онкол. конфер., 1961. — 3. Кавецкий Р. Е. Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к раку. Киев, 1938. — 4. Кревер А. Н. Тр. Казанской гор. онкол. конф., 1961. — 5. Любина Н. И. Там же. — 6. Маянская К. А. Там же. — 7. Мельников А. В. Клиника предопухолевых заболеваний желудка. 1954; Клиника рака желудка. 1960. — 8. Мустафин М. А. Тр. Казанской гор. онкол. конф., 1961. — 9. Радбиль О. С. Там же. — 10. Ратнер Ю. А. и др. Там же. — 11. Рыжих А. Н. Хирургия прямой кишки, 1958. — 12. Савицкий А. И. Рак легкого. 1957. — 13. Сигал М. С. и др. Тр. Казанской гор. онкол. конф., 1961. — 14. Углов Ф. Г. Рак легкого, 1958. — 15. Федорев А. С. Рак желудка из язвы, 1947. — 16. Хайкинсон Н. М. Тр. Казанской гор. онкол. конф. 1961. — 17. Шабал Л. М. Очерки экспериментальной онкологии, 1947; Тр. 2 Всесоюз. конф. онкол., 1958.

Поступила 7 октября 1961 г.

О ПРОЦЕССЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Н. В. Лазарев

Институт онкологии АМН СССР, Ленинград

При лечении раковых больных самой трудной проблемой является не столько воздействие на первичную опухоль, которая может быть удалена хирургом или с успехом подвергнута лучевой терапии, сколько борьба с метастазами, обычно ведущими к гибели больных. Поэтому изучение процесса метастазирования и возможности влияния на него и составляет один из наиболее важных разделов современной онкологии.

Воздействие на метастазирование чаще всего отождествляют с воздействием на метастазы, например, применением рентгеновых лучей или введениями в организм антибластомных средств, в первую очередь —

алкилирующих веществ. Однако прямое воздействие на метастазирующие клетки — не единственный способ вмешательства в процесс метастазирования.

Известно, что процесс метастазирования подвержен многим воздействиям. Впервые в 1897 г. Гольдман высказал мысль, что проникание опухолевых клеток в кровяное русло не обязательно ведет к метастазам.

В настоящее время не вызывает никакого сомнения то, что огромная часть попавших в кровь раковых клеток погибает до того, как из них образуются метастатические узлы (Ивасаки, 1916 — цит. по Кинси и др., 1960; Уоррен и Гейтс, 1936; Виллис, 1952; Вуд, 1958; Кинси и др., 1960; Мур и др., 1957, 1960; Робертс и др., 1957; Энгель, 1959).

Известно также, что у животных, спонтанно больных раком, введенные в виде взвеси подкожно или внутривенно опухолевые клетки погибают (Хакман, 1950).

Давно известны и врачебные наблюдения, показывающие, что раковая болезнь не распространяется по всему организму по типу сепсиса, не ведет обычно к очень большому числу метастазов в самых различных органах и что чаще всего процесс ограничивается очень немногими метастатическими узлами. Картина генерализации опухолевого процесса должна была бы выглядеть совсем иначе, если бы все или очень значительная часть бластомных клеток, попавших в кровь, выживали и являлись бы зачатками метастазов в тканях. Видимо, отделившаяся от первичной опухоли бластомная клетка на пути до места, где она будет в состоянии дать начало метастазу, подвергается каким-то неблагоприятным для нее воздействиям. Изучение этих воздействий представляет не только академический, но и чисто практический интерес. Поэтому целесообразно рассмотреть имеющиеся данные об этапах процесса метастазирования и влияющих на него факторах.

Первым шагом к метастазированию опухоли является отделение бластомных клеток (или их группок) от первичного тумора и их инвазия в окружающие ткани. Виллис (1958) указывает на следующие пути этой инвазии: 1) по тканевым щелям; 2) по протоплазме клеток (довольно часто раковые клетки проникают в мышечные волокна и распространяются по ним); 3) в лимфатические сосуды; 4) в вены и капилляры; 5) в артерии; 6) в серозные полости; 7) в полости спинного и головного мозга; 8) в эпителиальные полости.

По вопросу о механизмах, благодаря которым раковые клетки обладают инвазивностью, еще нет полного единства во взглядах различных исследователей. Коман полагает, что важной особенностью раковых клеток является их слабая взаимосвязь, вследствие чего они легко отделяются друг от друга. Этот факт показан прямыми опытами с применением микроманипулятора. С другой стороны, инвазивность тесно связана со способностью бластомных клеток к амёбoidalному движению, которую Коман пытался объяснить бедностью этих клеток кальцием. Приводились даже цифры, характеризующие скорость передвижения клеток различных опухолей. Было найдено, что клетки рака молочной железы человека движутся в среднем со скоростью 0,7 микрона в мин, причем максимальная скорость их движения доходит до 2,4 микрона в мин. Передвигаться в тканях могут как единое целое и «глыбки» из 3—5 клеток (карцинома кролика).

Фоулдс (1958) считает, что уменьшенная взаимная «сцепленность» раковых клеток не имеет значения для инвазивности, а Виллис полагает доказательством амёбoidalной подвижности опухолевых клеток неубедительными.

Высказывались предположения, что для инвазивности важно выделение раковыми клетками в окружающую среду гиалуронидазы. Но в некоторых опухолевых клетках гиалуронидазы нет. Клифтон и Гросси

(1955) нашли, что человеческие опухоли обладают фибринолитической активностью.

Следующим этапом метастазирования нужно считать распространение опухолевых клеток с током лимфы или (и) крови. Воздействия, которым подвергаются эти клетки при их следовании по лимфатическому пути, еще очень мало известны. Есть указания, что лимфатические узлы не только представляют собою механическую «ловушку» для раковых клеток, но что здесь разыгрываются какие-то процессы активной противоопухолевой защиты (ср. Гарди, 1958, глава 4). Больше внимания уделено изучению судьбы бластомных клеток после их попадания в кровяное русло.

Как уже указывалось выше, летальность клеток, составляющих раковые эмболы, огромна. Именно поэтому многие авторы подчеркивают значение для возникновения метастатических узлов прежде всего числа раковых клеток, попадающих в кровь: чем больше таких клеток, тем больше шансов на то, что хотя бы некоторые из них выживут до того момента, пока они проникнут в ткани и «приживутся» там (см. в частности у Комана, 1953; ср. Саффиотти, 1955 и др.).

Исключительный и, прежде всего, практический интерес представляет решение вопроса о причинах гибели мигрирующих с кровью раковых клеток. Весьма правдоподобно, что при этом важную роль играют какие-то вещества, циркулирующие в крови и губительно действующие на опухолевые клетки. Таковыми могут быть вещества, имеющие значение в неспецифической устойчивости организма и по отношению к инфекции. После открытия Пиллемером и его соавторами системы пропердина (1954) разные авторы, и в первую очередь сам Пиллемер, склонны были видеть именно в этой системе агент, ответственный за большую или меньшую сопротивляемость организма к инфекциям и к распространению метастазов опухолей. Однако против этого взгляда имеются серьезные возражения (ср. А. А. Багдасаров, И. Л. Чертков и М. О. Раушенбах, 1961). Возможно, что здесь играют роль высокомолекулярные полисахаридные комплексы (см., например, Фрице, 1958).

Для образования метастаза необходим выход опухолевых клеток из кровяного русла в ткани, для чего, в свою очередь, нужно, чтобы эти клетки задержались в мелких сосудах. Известно, что метастазы легче образуются из отдельных клеток или мелких их групп, так как такого рода раковые эмболы проникают в капилляры, а не застревают в артериолах (Коман, 1953).

Многие авторы занимались вопросом о факторах, влияющих на задержку этих эмболов в капиллярах. Так, Зейдман (1961) инъецировал в *art. mesenterica* кроликов взвеси клеток карциномы V₂ или Броун — Пирса и производил микрокиносъемку области перехода артерий брыжейки в капилляры. Оказалось, что большая часть клеток обеих опухолей проходит из капилляров в вены. На этом пути клетки карциномы V₂ задерживаются чаще, чем клетки опухоли Броун — Пирса. Ранее Зейдман и Бас (1952) пришли к такому же заключению, исследуя способность клеток тех же двух опухолей миновать капиллярную сеть легких. Интересно, что клетки карциномы Броун — Пирса крупнее клеток карциномы V₂. Парадоксальное явление свободного прохождения крупных клеток через капилляры объясняется, по Зейдману, тем, что эти более крупные клетки опухоли Броун — Пирса способны растягиваться, деформироваться в узких капиллярах. Вообще, по мнению Зейдмана, эластичность метастазирующих клеток — более важный фактор для их способности без задержки проходить капилляры, чем их величина.

Весьма вероятно, что на образование раковых тромбоэмболов и на успешность эмиграции раковых клеток в ткань влияют еще очень многие факторы. Это видно, например, из систематических исследований Фишеров (1959, 1960, 1961; ср. еще Фишер, Фишер и Ли, 1961). Кроме числа инъецированных в кровяное русло бластомных клеток (в большей части исследований Фишеров взвесь клеток карциносаркомы Уокера вводилась крысам интрапортально), на число образующихся метастазов влияют частичная гепатэктомия, травма печени, ее регенерация при циррозе, вызванном четыреххлористым углеродом; вопреки первоначальным ожиданиям авторов, в этих условиях число метастатических узлов резко возрастает, что даже побудило Фишеров высказать гипотезу об образовании в регенерирующей печени какого-то фактора, стимулирующего приживление метастазов и рост опухоли. Влияют на развитие метастазов и изменения кровообращения в печени (в результате перевязки воротной вены), как и блокада ретикуло-эндотелиальной системы.

Новый этап в процессе метастазирования начинается с выхода бластомных клеток в ткани из кровяного русла и начала их пролиферации на новом «месте жительства». Некоторые исследователи полагают, что часто причиной гибели раковых клеток в тканях является нарушение процесса «стромизации», то есть врастания в опухолевый зачаток соединительной ткани и капилляров. Часто думают, что и в условиях существования опухолевых клеток в тканях их судьба в высокой мере зависит от активности ретикуло-эндотелия, играющего защитную роль (см., например, у Фоулдса, 1958, который является с 1932 г. одним из пионеров исследований роли ретикуло-эндотелия при раковой болезни).

Уже давно на основе клинических наблюдений начало складываться мнение, что удаление первичной опухоли стимулирует процесс метастазирования (см., например, сопоставление данных по этому вопросу у И. И. Майского, М. С. Ломакина и П. П. Филатова, 1959). Вопреки естественному предположению о роли здесь самой травмы и эндокринных сдвигов при «стресс», стимуляция метастазирования наблюдается у мышей только после удаления лапки с опухолью (меланомы S-91 или саркома ДВА-49), но не симметричной здоровой конечности (см. Скэттен, 1958). Усиление процесса метастазирования после удаления первичной опухоли к настоящему моменту установлено уже целым рядом авторов и на различных моделях (Льюис и Коул, 1958; Грин и Гарвей, 1960; Ю. Н. Мольков, 1960; последние данные полностью подтвердились и в опытах Л. Л. Малюгиной в нашей лаборатории).

Наиболее логичным кажется предположение, что из первичной опухоли выделяется какой-то агент, угнетающий метастазирование (именно метастазирование, а не рост метастатических узлов, ибо при позднем удалении опухоли метастазы развиваются у всех животных; авторы этого наблюдения Грин и Гарвей склонны думать об угнетении «чем-то», образующимся в первичной опухоли, специально «стромизации» метастатического опухолевого зачатка).

Как уже указывалось, процесс метастазирования опухолей весьма зависит от очень многих влияний на него со стороны нервных и гуморальных агентов (см. Виллис, 1952, глава 13). Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями и экспериментами. Хорошо известно, в частности, усиление процесса метастазирования кортизоном (ср. Агонин и др., 1952; Помрой, 1954; Базерга и Шубик, 1955; Голди и др., 1955; Дюран — Рейналс, 1956; Газик и др., 1960; ср. Фишер и Фишер, 1960). Многие лекарства могут то усиливать, то ослаблять метастазирование (так различно, в зависимости от дозы, действует на этот процесс новокаин, ср. И. П. Терещенко, 1956), причем

их прямое угнетающее действие на метастазирующие клетки исключено или очень мало вероятно.

Наличие в до сих пор изученных случаях различных воздействий, преимущественно усиливающих процесс метастазирования опухолей, представляет естественный исходный пункт для поисков средств, которые, напротив, ослабляли бы этот процесс, стимулируя те защитные механизмы, какие являются причиной того, что лишь очень малая часть раковых эмболов дает начало метастатическому опухолевому узлу.

При поисках такого рода средств наше внимание привлек факт, что с помощью некоторых лекарств в организме можно вызвать особое состояние, названное нами «состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости» (СНПС). Для СНПС характерно, что повышается сопротивляемость организма не только к различным физическим агентам и ядам, но, в отличие от АКТГ или глюкокортикоидов, и к инфекции (см., например, Н. В. Лазарев и др., 1959; Н. В. Лазарев и М. А. Розин, 1960).

Таким образом, лекарственные средства, которые являются причиной СНПС (дибазол, витамин В₁₂, препараты из корня женьшеня, растения элеутерококка колючего), вызывают в организме изменения в сопротивляемости к инфекции, которые как раз противоположны вызываемым такими агентами, как кортизон и ему подобные.

Поскольку кортизон способствует не только генерализации инфекции, но и метастазированию опухолей, законна была мысль выяснить, не окажутся ли средства, вызывающие СНПС, антагонистами кортизона также и по влиянию на метастазирование blastom.

Хотя ведущиеся в нашей лаборатории исследования в этом направлении еще далеко не закончены, видимо, эта мысль оказалась плодотворной. Л. Л. Малюгиной, главным образом путем опытов на крысах с прививкой в хвост опухоли ССК и в значительной части случаев при последующем удалении хвоста, а вместе с ним и первичной опухоли, удалось показать, что введениями дибазола можно значительно уменьшить число животных, у которых к определенному сроку после инокуляции blastomы имеются макроскопически видимые метастазы. По целому ряду соображений нет оснований приписывать этот эффект прямому ингибирующему действию на опухолевые клетки. Такой механизм действия, в частности, мало вероятен и потому, что при увеличении дозы дибазола за пределы 1—10 мг/кг антиметастатический эффект не только не нарастает, но даже почти исчезает. При прямом подавлении жизнедеятельности клеток какими-либо агентами, как правило, это действие с возрастанием дозы усиливается. Интересно, что, как и в опытах, в которых изучалось влияние дибазола на сопротивляемость к инфекциям, антиметастатический эффект наблюдался преимущественно при профилактическом применении данного средства.

Можно высказать надежду, что дальнейшее развитие этих исследований принесет и практически ошутимые результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасаров А. А., Чертков И. Л., Раушенбах М. О. Пропердиновая система организма, М., 1961.
2. Лазарев Н. В., Люблина Е. И., Розин М. А. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1959, 4.
3. Лазарев Н. В., Розин М. А. В сб. Вопр. цитол. и общей физиол., М.—Л., 1960.
4. Материалы науч. конф. по фармакол. и лекарств. примен. элеутерококка колючего. Л., 1961.
5. Майский И. Н., Ломакин М. С., Филатов П. П. Вести. АМН СССР, 1959, 2.
6. Мольков Ю. Н. Вопр. онкол., 1960, 6.
7. Терещенко И. П. Вопр. онкол., 1956, 4.
8. Agonin M., Christen R., Badinez O., Gasic G., Neghme A., Pizarro O., Jarpa A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1952, 80.
9. Baserga R., Saffiotti U. AMA Arch. Pathol., 1955, 59.—10. Baserga R., Shubik Ph. Science, 1955, 121.
11. Clifton E. E., Grossi C. E. Cancer., 1955, 8.
12. Со-

man D. R. Cancer. Res., 1953, 13. — 13. Duran-Reynals F. J. Biol. a. Med., 1956, 28. — 14. Engel H. C. Ann. Surg., 1959, 149. — 15. Fisher E. R., Fisher B. Cancer, 1959, 12. Ann. Surg., 1959, 150; Cancer, 1960, 13; Cancer. Res., 1960, 20. — 16. Fisher E. R., Fisher B., Lee S. H. Surg., Gynecol., Obst. 1961, 112. — 17. Fritze E. Ergebn. inn. Med. neue Folge, 1958, 9. — 18. Gasic G., Baydak T., Jacob E. Acta Unio intern. contra Cancrum, 1960, 16. — 19. Goldie H., Walker M., Jeffries B., Guy R. Proceed. Cancer. Res., 1955, 2. — 20. Goldmann E. E. Beitr. z. klin. Chir., 1897, 18. — 21. Greene H., Harvey E. K. Cancer. Res., 1960, 20. — 22. Hackmann Chr. Z. Krebsforsch., 1950, 57. — 23. Hirono J. Cancer. Res., 1958, 11. — 24. Iwasaki T. J. Path. Bact., 1916, 20. — 25. Kinsey D. L., Price E. B., Smith R. R. Cancer, 1960, 13. — 26. Lewis M. R., Cole W. H. AMA Arch. Surg., 1958, 77. — 27. Moore G. E., Sandberg A., Shubarg J. R. Ann. Surg., 1957, 146. — 28. Moore G. E., Sandberg A. A., Watne A. I. J. Am. Med. Assoc., 1960, 172. — 29. Pillemer L., Blum L., Lepow J. H., Ross O. A., Todd E. W., Wardlaw A. C. Science, 1954, 120. — 30. Pomeroy Th. Cancer. Res., 1954, 14. — 31. Roberts S. S., Watre A. L., Mc Grath R. G., Mc Graw E. A., Namos S., Cole W. H. Surg. Forum, 1957, 8. — 32. Schatten W. E. Cancer, 1958, 11. — 33. Willis R. A. The Spread of Tumours in the Human Bod. London, 1952. — 34. Wood S. AMA Arch. Pathol., 1958, 66. — 35. Warren S., Gates O. Amer. J. Cancer., 1936, 27. — 36. Zeidman I. Cancer. Res., 1961, 21. — 37. Zeidman I., Buss J. M. Cancer. Res., 1952, 12.

Поступила 12 июля 1961 г.

К КЛИНИКЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Ш. И. Железнова и Н. Г. Черкасова

Отделение нервных болезней Республиканской клинической больницы (главврач — Ш. В. Бикчурин) и кафедра нервных болезней (зав. — проф. Л. И. Омороков) Казанского медицинского института

В то время как первичный рак мозга встречается чрезвычайно редко, метастатический бывает гораздо чаще. По Томсону почти половина всех мозговых опухолей относится к метастатическому раку (81 из 181), по Кушингу раковые метастазы в головной мозг составляют 7,2%, по Уолшу — 6,4—7,7%, по Крастингу — 36,8%.

Диагностика метастатических опухолей головного мозга не проста. По материалам Глобуса и Мельттера, им меньше чем в трети случаев были известны первичные очаги, позволившие установить церебральные метастазы, чаще же ставились такие ошибочные диагнозы, как менинго-энцефалит, сифилис мозга, тромбоз сосудов, психоневроз и даже «поражение невыясненной этиологии».

И. Я. Раздольский считает, что особенно часто метастазирует в головной мозг рак легких, грудной железы и желудка. Наиболее часто поражается вещество головного мозга, изредка — мягкая или твердая оболочки. В головном мозгу чаще обнаруживаются множественные узлы метастатического рака, несколько реже — одиночные узлы, очень редко — диффузное распространение комплекса раковых клеток.

Локализуются метастатические раковые узлы преимущественно в подкорковой мякоти и коре больших полушарий (чаще всего лобные и затылочные доли), реже — в мозжечке и редко — в подкорковых узлах.

Михеевым описан случай метастаза рака легкого в гипофиз, проявившийся инсультообразно возникшим несхарным диабетом; похожий случай описан Фризбергом и Тафэ, где гипофизарная кахексия обусловлена метастазом рака легкого в основную кость и гипофиз. Кочергиным описан случай метастазов в четверохолмие с прорастанием в зрительный бугор.

Хотя клинические симптомы метастазирования рака в головной мозг и входят в общую картину опухолей головного мозга, но они имеют и свои особенности.

При метастазах в головной мозг может быть постепенное нарастание головной боли, как и других неврологических симптомов, однако более характерно инсультообразное проявление их.

Характер головных болей особенно интенсивен, они носят рвущий, стреляющий характер, складываясь из болей за счет повышения внутричерепного давления и за счет гиперемии и отека мозговых оболочек. Клиническая симптоматика часто не отражает полностью локальных поражений мозга, обнаруживаемых на вскрытии; она может быть несложной, несмотря на множество раковых узлов в различных участках головного мозга. Очаговые симптомы нередко выявляются поздно, а некоторые очаги и вообще не проявляют себя локальными знаками, будучи перекрыты другими более резко выраженными очаговыми симптомами (Кочергин).

При большом количестве метастазов в мозгу клинические симптомы могут сводиться к минимуму (Гейманович). Однако и многоочаговая опухоль, как отмечает Оппенгейм, может быть распознана, когда имеется несколько синдромов, относя-