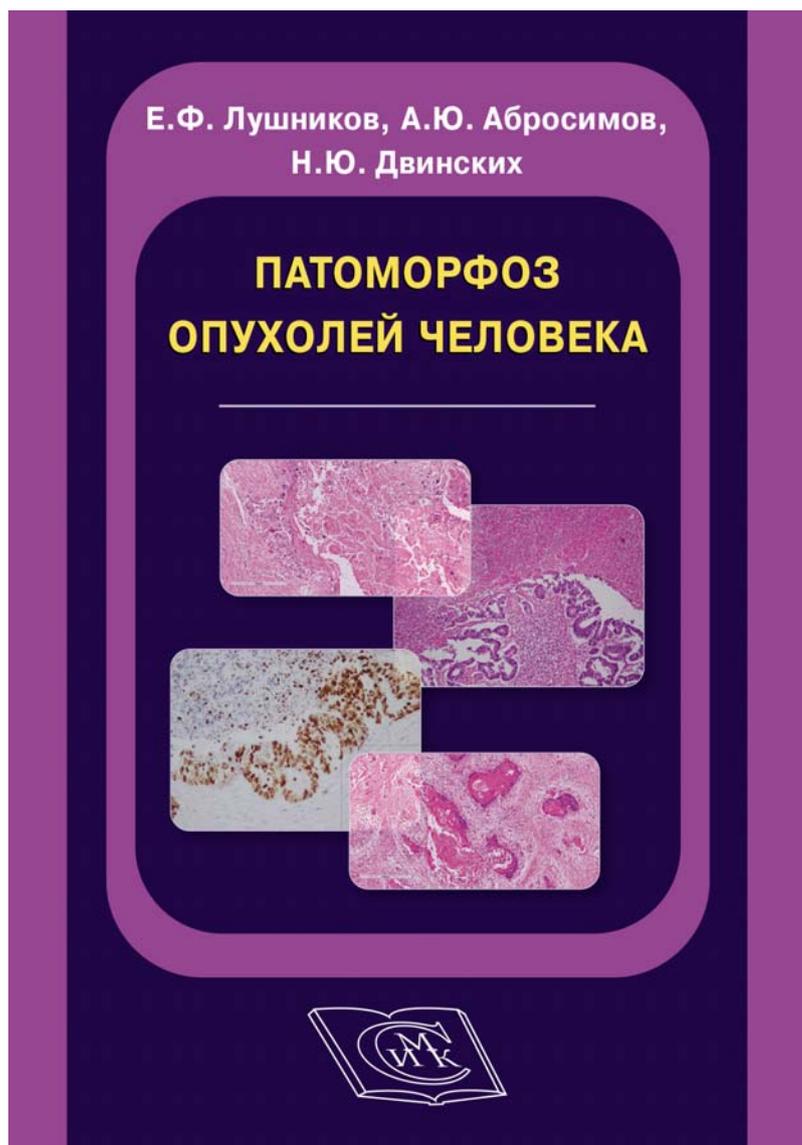


ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов, Н.Ю. Двинских



Современные хирургические пособия, лекарственная и лучевая терапия, гормонотерапия, иммунотерапия существенно изменили естественное течение и исход многих онкологических болезней, что обозначено понятием «лечебный патоморфоз» опухолей. Впервые в виде монографии обобщен опыт исследования патоморфоза ведущих медицинских учреждений России в сопоставлении с данными зарубежных исследований. Авторы по специальности патологоанатомы, а потому онкологические болезни рассматриваются с приоритетом патологической анатомии.

Книга предназначена для врачей различных специальностей и научных работников, занимающихся исследованием, диагностикой и лечением опухолей человека

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	7
ГЛАВА 1. Основы патологоанатомического исследования патоморфоза опухолей	13
1.1. Патологоанатом и материал исследования	16
1.2. Цели и предметы исследования	23
1.3. Средства и методы исследования	32
ГЛАВА 2. Диагностика и оценки патоморфоза	41
2.1. Диагностика патоморфоза болезни	44
2.2. Диагностика патоморфоза опухоли	54
2.3. Оценки патоморфоза	57
2.3.1. Патологоанатомические оценки патоморфоза	58
2.3.2. Оценки патогенеза и патокинеза патоморфоза	68
2.4. Проблемы теории патоморфоза	71
ГЛАВА 3. Проявления и механизмы патоморфоза	76
3.1. Молекулярный уровень	78
3.2. Уровень органоидов клетки	80
3.3. Клеточный уровень	81
3.4. Тканевый уровень	83
3.5. Органный уровень	84
3.6. Организменный уровень	87
ГЛАВА 4. Патоморфоз опухолей отдельных органов	89
4.1. Рак молочной железы	91
4.2. Рак желудка	108

4.3. Рак прямой кишки.....	126
4.4. Рак мочевого пузыря.....	153
4.5. Рак предстательной железы.....	165
4.6. Рак гортани.....	183
Заключение	199
Литература	203
Словарь терминов	210

Введение

В 2016 г. мы в г. Обнинске издали небольшим тиражом книгу «Лечебный патоморфоз злокачественных новообразований человека». Издание не подлежало продаже, его распространили на некоторых форумах патологоанатомов (ПА) и на выставках компании Stormoff. Книга оказалась востребованной как ПА, так и врачами различных специальностей в онкологии. Спрос на книгу мы объясняем значимостью проблемы практического исследования патоморфоза опухолей, которая с годами не только не уменьшается, но возрастает по нескольким причинам. Это связано с увеличением числа онкологических больных, ростом знаний о биологии опухолей, трудностями выбора тактики и методов лечения, необходимостью объективной оценки результатов лечения, возможностями предсказания и прогноза медицинских событий и биологических явлений. Эффективность лечения опухолей в клинике оценивают многие специалисты разными методами, но немногие изучают проявления и механизмы патоморфоза на различных структурных уровнях, как это могут осуществить ПА. Патологоанатомическая оценка эффективности лечения опухолей считается «золотым стандартом», но она используется не во всех случаях. В разных ситуациях на первое место в оценках выходят методы эндоскопии, лучевой диагностики и ядерной медицины, лабораторных исследований. Учитывая современные реалии медицины, мы решили переработать предыдущее издание монографии в практическом освещении, исключив некоторые теоретические положения с дополнением нового фактического материала последних лет.

Патоморфоз (от греч. pathos — страдание, болезнь + morphe — внешний вид, форма) — изменение болезни человека или заболеваемости групп людей под влиянием различных факторов. **В медицине термин имеет два значения: клиническое и эпидемиологическое.**

В **клиническом значении** «патоморфоз» — это «нозоморфоз», то есть существенное и стойкое изменение характера отдельной болезни разных классов под влиянием демографических, экологических, лечебных, профилактических и других факторов. Клиническое значение патоморфоза — типовое для болезни явление при определенном методе воздействия — дополнили физиологическими,

морфологическими, иммунологическими, биохимическими, радиологическими, лабораторными и другими проявлениями и признаками, которые представляют соответствующие дисциплины. Клиническая практика уже давно установила изменение характера болезни под влиянием лучевой терапии, а потому оправдан термин «лучевой патоморфоз опухолей человека». Поскольку в настоящее время лечение онкологических больных обозначают как «междисциплинарное», то в общем плане необходимо говорить о лечебном (терапевтическом) патоморфозе опухолей — предмете практики и теории различных дисциплин медицины, исследований многих врачей и ученых.

В онкологии понятие «патоморфоз» распространяется не только на группы людей и отдельных пациентов, но и на опухоль во всех ее проявлениях и тогда говорят «**патоморфоз опухоли**», который включает изменения биологии, химии (биохимии) и физики (биофизики) новообразования как первичного очага, так и метастазов. Следовательно, термин «лечебный патоморфоз» ЗН многозначный, а само явление многоуровневое. Интересно, что ни в одном из отечественных пособий по онкологии и патологической анатомии в предметных указателях термина «патоморфоз опухолей» не встречается. Рассматриваемый термин исчез и из зарубежной литературы. Чаще всего пишут о продолжительности и качестве жизни больного при лечении, о рецидивах болезни, о радио-химиотоксичности терапии, об ответе опухоли на лечение. Термин «**ответ опухоли**» (cancer response) на лечение в настоящее время является самым распространенным в англоязычной литературе, но его значение определяется разнообразно как количественно (полный ответ, частичный ответ, неполный ответ, ответ 50% и т.д.), так и качественно (морфологический, лабораторный, видимый ответ и т.д.). Употребление одного термина на практике удобно, но с научной точки зрения он имеет существенные ограничения, связанные как с субъективностью определения «ответа», так и с объективным содержанием термина. Нельзя сводить общее (болезнь) только к одному частному. Реактивность различных биологических систем и объектов, включая организм больного и опухоли, является важным, но не единственным свойством живого.

В **эпидемиологическом значении** «патоморфоз» — это изменение заболеваемости (распространенности болезней среди населения и его отдельных групп) и смертности (причин смерти) людей под влиянием социальных, демографических, медицинских, экологических и других факторов. Исторический анализ показывает изменение структуры ЗН в разных географических районах Земли на протяжении определенных отрезков времени, повышение показателей выживаемости некоторых групп онкологических больных вследствие прогресса медицины. Этот вид патоморфоза представляет область социальной жизни, биомедицинских и фармакологических исследований, организации здравоохранения, эпидемиологии и статистики опухолей мирового и национального масштаба.

В отечественной медицинской литературе понятие о патоморфозе болезней приобрело большую популярность после опубликования статьи Я.Л. Рапопорта [104]. Содержание понятия «патоморфоз» представляется следующим образом [60, 67–69, 72, 75, 113, 114, 150]:

- патоморфоз (изменчивость) болезней — поправка к установившемуся в общей и частной патологии представлению об определенной стабильности

форм болезней. Под влиянием разных факторов болезнь может менять «свое лицо»;

- патоморфоз — изменчивость как общей панорамы болезней человека, так и стойкие, типовые сдвиги клинико-морфологических проявлений отдельных нозологических форм различных болезней;
- патоморфоз — приобретенный признак болезни, он не является генетически закрепленным в наследственном коде, и после прекращения лечения болезнь вновь может проявиться в классической форме;
- патоморфоз — понятие общее, разделенное на отдельные классы:

А. Истинное изменение картины (образа, формы) болезни — патоморфоз.

I. Спонтанное изменение картины болезни — «естественное изменение».

1. Вследствие изменения внешних причин болезни, изменения внешней среды человека, его экологии.
2. Вследствие изменения внутренних причин болезни, изменения конституции человека (трансституции).

II. Искусственно индуцированное (терапевтически обусловленное) изменение картины болезни. Эта форма требует разграничения от:

- естественного течения болезни, ее спонтанного изменения;
- патологических изменений, вызванных терапией («патология терапии», «ятрогении»).

Б. Ложное изменение картины болезни. Эта форма является выражением новой диагностической трактовки ранее известных болезней, демаскирования наслоившихся друг на друга картин и т.д.

Цель книги — ознакомить читателей с современным состоянием практических разработок и исследований патоморфоза опухолей человека, который является результатом деятельности различных специалистов при множестве тактик и многочисленных методов лечения онкологических больных. Замечание о «современном состоянии» относительно, поскольку ежегодно в мире появляется обширная информация научного и практического характера об опухолях, о лекарственных средствах, об эффективности диагностических и лечебных методов, о дополнении или смене клинических рекомендаций, о рандомизированных исследованиях и метаанализах.

Тривиально утверждение, что выбор методов диагностики и лечения опухолей, оценка эффективности лечения, прогноза жизни пациента — это комплексная междисциплинарная проблема, проблема практики и науки. Также лишено оригинальности утверждение, что в онкологии необходимый и наиболее достоверный диагноз — диагноз патологоанатомический с дополнениями морфологии различными молекулярно-биологическими характеристиками опухоли. В литературе по патологической анатомии дано множество рекомендаций по исследованию онкологического материала практического, нередко чисто технического характера: как обработать материал (принять, вырезать биопсийный и операционный материал), какой выбрать алгоритм исследования, как избежать трудностей в гистологической диагностике опухолей, как провести качественное ИГХ исследование. Давно доказано, что любая медицинская деятельность обусловлена множеством объективных и субъективных факторов, но в первую очередь определяется

мышлением врача — клиническим мышлением. Полагаем, что плодотворная деятельность врача-патологоанатома должна сочетать мышление практическое и научное, поскольку познание осуществляется на различных уровнях и основано как на чувственных восприятиях, так и на аналитическом мышлении врача. Одна из задач книги состоит в том, чтобы помочь врачу найти способ мышления, который позволяет действовать в различных практических и познавательных ситуациях осмысленно: сначала подумай — потом сделай, но не наоборот. Большинство ПА патоморфоз диагностируют, меньшинство оценивает и относительно редко исследует патогенез явления во всех его аспектах.

В практической работе ПА нередко использует метод сравнения: картина в микроскопе — картина в атласе, в руководстве, в монографии. Об ограниченности этого метода точно сказал Д.И.Головин [19]: примитивная диагностика методом сличения препарата с иллюстрацией в онкологии успешной быть не может, уже хотя бы потому, что никакой атлас не в состоянии вместить в себе все возможные гистологические варианты даже типовых опухолей, не говоря уже о своеобразных и неясных. Поэтому подход к материалу определяется закономерностями становления и развития опухоли, ее морфогенетическими потенциями, морфогенезом, гистогенезом. Морфогенетические потенции опухолевых тканей богаче и шире, чем исходных нормальных. Основываясь на закономерностях, а не на частностях, можно понять существо не только приведенных в атласах узловых картин, но и отсутствующих в нем вариантов. Такой подход следует рекомендовать не только в диагностике опухолей, но и в исследовании патоморфоза, который на каждом уровне интеграции организма имеет свои особенности.

В основу книги легли следующие важные обстоятельства.

Во-первых, ЗН нарушают здоровье и лишают жизни огромное число людей нашей страны, а потому совершенствование онкологической помощи населению составляет важную государственную задачу. Как свидетельствует статистика [41, 123], на конец отчетного 2018 г. контингент больных ЗН составил 3 762 218 (2017 — 3 630 567, 2016 — 3 518 842), т.е. 2,6% населения страны.

Во-вторых, в настоящее время онкологическую помощь в Российской Федерации оказывают не только в диспансерах (2012 г. — 102, 2018 г. — 95) и в специализированных онкологических больницах (2018 — 3), но и в других государственных и частных медицинских учреждениях. Следовательно, о патоморфозе опухолей должны знать все ПА, исследующие онкологический материал. В 2017 г. доля больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗН несколько выше (92,4%), чем в 2016 г. (91,4%).

В-третьих, в выборе метода диагностики, лечения и оценки их результатов принимают участие специалисты многих медицинских, биологических, технических дисциплин, а потому необходимо знать границы каждого метода отдельной дисциплины и отдельного практического пособия. Без особого преувеличения можно заключить, что в настоящее время самым достоверным и наглядным образом изменения биологии отдельной онкологической болезни и опухоли как ее главного элемента регистрирует прижизненное и посмертное патологоанатомическое исследование человека на различных структурных уровнях, начиная от молекул и заканчивая организмом в целом. **Патологоанатомическая деятельность**

в онкологии в настоящее время многогранная и включает пять основных направлений: исследовательское, диагностическое, предсказательное, оценочное и прогностическое. Каждый вид деятельности имеет свои особенности, проблемы и будет рассмотрен ниже.

В-четвертых, необходимо обеспечить повышение координации в деятельности врача онколога (хирурга, лучевого и химиотерапевта, биотерапевта, эндокринолога и др.) и врача ПА. С одной стороны, клиницист должен знать возможности ПА (а они в различных учреждениях неодинаковые), а с другой — ПА должен соответствовать запросам клиницистов по уровню специальных знаний клиники болезни и биологии опухолей. К сожалению, еще встречаются врачи, которые не имеют четких представлений о патоморфозе опухолей, что приводит к ошибкам в диагностике явлений. Издание книги — одна из мер повышения уровня квалификации врачей различных специальностей.

Наконец, последнее по порядку, но не по значимости обстоятельство. При неисчислимом количестве специальных руководств, монографий, обзоров, журнальных статей по диагностике и лечению ЗН различных органов и тканей, в отечественной литературе отсутствуют монографические издания о лечебном патоморфозе опухолей с анализом проблем и различных аспектов этого сложного явления. Нашим предыдущим публикациям о патоморфозе уже много лет, в мире накоплено много нового. Представляемые в книге материалы основаны на итогах научных разработок и на практике работы медицинских учреждений различного уровня. Поскольку авторы в момент написания первого издания книги были сотрудниками медицинского радиологического научного центра Минздрава России в Обнинске (далее Центр), то результаты диагностики и лечения онкологических больных в клинике легли в основу монографии. В Центре был исследован лечебный патоморфоз многих ЗН, результаты исследований были представлены в кандидатских и докторских диссертациях А.В. Баевой [10], Н.А. Горбань [22], А.Е. Доросевича [29], В.М. Загребина [34], А.И. Зарецкой [40], Н.А. Кирьянова [50], Н.Ю. Полонской [98], О.В. Сахаровой [109], Л.П. Соловьевой [122], в специальной монографии «Лучевой патоморфоз опухолей человека» [68], в руководствах [67, 69, 75, 93], в большем количестве статей (см. указатель литературы).

Скажем, что мы работали не в одиночку, а в содружестве со многими научными и практическими учреждениями. Нашими «партнерами» были коллеги Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена (далее Институт) — старейшего института со славными традициями. В 2015 г. Министерство здравоохранения РФ объединило наши учреждения в одно «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ. Вместе с коллегами Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина мы провели конференцию в Обнинске по лучевому патоморфозу ЗН, доклады которой были опубликованы в журнале «Вестник АМН СССР» (1976, № 6). Некоторые исследования мы выполняли с зарубежными коллегами.

Многочисленные исследования патоморфоза разнообразны по многим параметрам, однако **круг предметов исследования патоморфоза оставался постоянным: установить факт изменения болезни в динамике (существование патоморфоза), найти проявления патоморфоза (диагностика признаков), определить**

причины изменений (этиология) и их механизмы (патогенез), предположить исходы (прогноз) болезни.

Учитывая эти обстоятельства, монография в структурном плане построена следующим образом. *Первая глава* посвящена основам патологоанатомического исследования болезней и опухолей. Патологоанатом практического, научного или образовательного учреждения получает для исследования различных материал, который он изучает в зависимости от целей многими методами и средствами. *Вторая глава* посвящена диагностике и оценкам патоморфоза, а теоретическое исследование включает патогенез и развитие (патокинез по И.В. Давыдовскому) патоморфоза, его теоретическое осмысление и представление. *Третья глава* показывает общие проявления и механизмы патоморфоза болезни на разных структурных уровнях человека, начиная с молекулярного уровня и кончая организменным уровнем. Патоморфозу опухолей отдельных органов посвящена *четвертая глава*. Наконец, в *заключении* подведены итоги исследований патоморфоза на современном уровне развития медицины и биологии. Указатель литературы содержит публикации ПА разных лет только по теме книги. Из множества работ разного формата, в которых дана оценка результатов лечения, мы отдавали предпочтение тем публикациям, в которых представлено морфологическое описание проявлений патоморфоза, а не только результат терапии в терминах ответа опухоли на терапию: полный ответ, частичный, стабилизация, прогрессирование процесса. Для удобства освоения материала приведен небольшой словарь терминов. Надеемся, что книга может быть полезна для ординаторов и аспирантов, обучающихся профессии ПА, для врачей практиков по диагностике и оценке патоморфоза и для ПА — ученых, исследующих механизмы патоморфоза, создающих гипотезы и теории в медицине. Патоморфоз опухолей научно исследуют во многих отечественных и зарубежных учреждениях в разных аспектах, мы предлагаем читателям свой опыт исследования важного медицинского явления.