**Реферат на тему:**

**«Клиническое значение, биохимия и принципы классификации рака»**

Говоря о раковой кахексии в качестве одного из признаков, характеризующих рак как злокачественную опухоль, следует иметь в виду большое непостоянство этого признака в смысле его интенсивности и самого наличия. Для некоторых органных локализаций раковая кахексия вообще нехарактерна (например, для рака легкого). Помимо отмеченных выше фактов, различия в проявлениях кахексии обусловливаются наличием или отсутствием распада раковой ткани и степенью интоксикации организма продуктами этого распада, инфицированием опухолевой и окружающей ткани, степенью нарушения функции соответствующего органа в результате давления или разрушения его опухолью, и т.д.

Топика рака и направление его роста в пределах органа. Этот фактор имеет значение главным образом при раке полого органа, поскольку расположение рака в нем оказывает влияние на проходимость содержимого через полость органа. В соответствии с этим разную клиническую симптоматику и разную рентгенологическую картину дают раку желудка фундальной, кардиальной, препилорической и пилорической областей желудка; прикорневые и центральные раки легкого; рак головки и тела поджелудочной железы; рак шейки и дна мочевого пузыря и т.д. Преимущественным направлением роста рака определяются экзофитные и эндофитные его варианты. При первом варианте особенно рано наступают явления нарушения проходимости по просвету органа. Поэтому маленький по объему экзофитный рак бронха вызывает ателектаз соответствующей доли легкого (наиболее ранний симптом), такая же опухоль в области фатерова соска или общего желчного протока - раннее развитие обтурационной желтухи, и т.д. Эндофитные раки, вызывая явления нарушения проходимости в более поздние сроки, отличаются большей инвазивностью и в этом отношении более злокачественны.

Гистогенез и клеточный состав рака. Эмпирически установлены различия клинического течения и степени злокачественности рака одного и того же органа в зависимости от гистогенеза. Так, например, рак шейки матки (чешуйчатоклеточный и особенно базальноклеточный) более злокачествен, чем рак дна и тела матки (большей частью аденокарцинома); последний отличается более доброкачественным течением и может долго оставаться локализованным, не давая метастазов. Само собой понятна клиническая зависимость рака от степени морфологической дифференциации, о которой говорилось выше, хотя попытка клинико-морфологической систематики рака каждого отдельного органа по этому признаку далеко не всегда может установить определенную закономерность. Следует заметить, что нередко однотипные в отношении общей структуры и клеточного состава рака имеют в разных органах разную степень злокачественности и поэтому разный прогноз (например, плоскоклеточный рак кожи и губы, с одной стороны, и такой же рак языка, с другой).

Характер метастазирования. Общей закономерностью для различных органных локализаций рака являются преимущественно лимфогенные метастазы с наиболее ранним вовлечением регионарных лимфатических узлов. Однако рак может метастазировать любыми путями: гематогенным, периневральным, интраканаликулярно-имплантационным и др. При наличии общих закономерностей рака каждого отдельного органа имеет свои собственные, частные закономерности и избирательность метастазирования, изучаемые и описываемые при характеристике рака отдельных органов.

**Биохимия**

Первые попытки биохимического изучения рака заключались в химическом анализе опухолевой ткани в сравнении с нормальной, а также в поисках особенностей в химических компонентах организма опухоленосителя.

Всякая опухоль в той или иной мере сохраняет биохимические черты ткани, из которой она произошла. Показано, что опухоли относительно богаты водой. В опухолях высоко содержание легкорастворимых белков, много нуклеиновых кислот, мало гликогена. Из неорганических ионов много калия и мало кальция и железа; из витаминов много аскорбиновой кислоты и биотина, мало рибофлавина и витамина А.

Многочисленные исследования ферментов опухолей показывают, что в опухолевой ткани много аргиназы, фосфатаз, протеаз, ферментов гликолиза, но мало окислительных ферментов, каталазы, иногда нуклеаз и т.п. Весьма существенно, что по мере изучения ряда разнообразных опухолей и нормальных тканей выяснялось, что эти отличия опухолей не однозначны, т.е. при сравнении опухоли с соответствующей нормальной тканью в одном случае данного химического компонента оказывалось больше, а в другом - меньше, чем в норме. Так, например, в первичном раке печени (гепатоме) меньше аргиназы, чем в нормальной печени, но в мышечной опухоли (рабдомиосаркоме) аргиназы больше, чем в нормальной мышце. Представление об относительной активности некоторых ферментов в ряде нормальных тканей и экспериментальных опухолей мышей дает следующая диаграмма (см. рисунок).

Сравнение данного фермента в ряде нормальных и опухолевых тканей показывает, что при злокачественном превращении, как правило, понижается или исчезает активность специализированных, характерных для данного органа ферментов, как, например, аргиназы, каталазы и цистин-десульфуразы печени. С другой стороны, злокачественные новообразования в той или иной мере сохраняют ферментативные свойства исходной ткани, как это имеет место в гормональноактивных опухолях щитовидной железы и других желез внутренней секреции или в опухолях предстательной железы в отношении кислой фосфатазы. Наконец, ряд химических черт опухолей сближает их с другими быстрорастущими, напр. эмбриональными, тканями. В общем, в опухоли по сравнению с адекватной нормальной тканью происходит биохимическая анаплазия, или дедифференцировка. Специализированные, дифференцированные химические черты утрачиваются, а черты, характерные для быстрорастущей недифференцированной ткани, усиливаются.

Сравнение новообразований между собой говорит об относительной однородности их химических свойств даже для разных видов животных, разных локализаций и гистогенеза. Таким образом, можно говорить о некотором характерном типе обмена веществ, объединяющем разнообразные опухоли. То, что сказано о ферментах, относится и к другим химическим компонентам - белкам, нуклеиновым кислотам и т.п. Так, аминокислотный состав белков различных опухолей относительно однороден при значительных различиях у нормальных органов. Вышеупомянутое высокое содержание воды и нуклеиновых кислот характерно вообще для быстрорастущих тканей. Доказательство специфичности какой-либо химической особенности требует широкого анализа многих нормальных и опухолевых тканей. Так, из различных опухолей выделен особый липид, содержащий спермин - «малигнолипин», не обнаруженный пока в нормальных тканях.

Одно из характерных свойств обмена веществ опухоли, подробно изученное Варбургом,- повышенная способность их к гликолизу.

Многочисленные работы касались вычленения и изучения активности ряда ферментов, осуществляющих отдельные звенья сложных процессов дыхания и гликолиза. Эти исследования показали, что различие в активности касается практически всех звеньев окислительной и гликолитической цепи. В последнее время, однако, появились данные, свидетельствующие о нарушении в опухолях обмена нуклеотидов, что связано с образованием и распадом коферментов дегидраз. Таким образом, многолетние попытки найти при изучении окислительных и гликолитических процессов решающее звено обмена веществ опухолей не привели к определенному результату. В последние годы центральное место в биохимическом изучении опухолей заняли вопросы обмена и особенно биосинтеза белков и нуклеиновых кислот.

Современные методы не позволили выявить каких-либо однозначных особенностей в содержании или составе белков и нуклеиновых кислот опухолей. Однако по содержанию этих составных частей, а также по аминокислотному составу белков обнаруживается известное сходство между тканями опухолей при существенных различиях между нормальными тканями.

Исследования, касающиеся биосинтеза опухолевых белков, показывают, что опухоль может расти за счет окружающих тканей, разрушая их белки и используя их материал для своего роста. При неполноценном и даже при безбелковом питании продолжается рост опухоли на фоне истощения организма опухоленосителя. Это говорит о том, что опухоль по сравнению с нормальными органами захватывает аминокислоты в первую очередь, являясь своего рода «ловушкой азота». Высказывались также предположения и о том, что опухоли могут использовать для построения своего белка более примитивные источники азота, чем нормальные ткани.

Исследования биосинтеза белков методом включения меченых аминокислот показали, что срезы из опухолевой ткани включают меченые аминокислоты значительно интенсивнее, чем соответствующие препараты из нормальных тканей. С другой стороны, в живом организме, включение меченых аминокислот в опухолевые белки идет приблизительно с одинаковой или даже пониженной скоростью, чем в белки нормальных тканей. Так же обстоит дело и с метаболическими предшественниками нуклеиновых кислот. Из этого можно заключить, что опухолевые клетки наделены очень высокой способностью к биосинтезу своей массы, но в целостном организме имеются какие-то механизмы, сдерживающие и контролирующие этот процесс. Кругооборот предшественников в белках и нуклеиновых кислотах опухолей происходит относительно медленно. При невысоком включении аминокислотных остатков в опухолевые белки распад, катаболизм этих белков идет еще медленнее, вследствие чего их синтез значителен.

В последнее время большое внимание привлекает изучение ферментных систем, связанных с биосинтезом и распадом метаболических предшественников белков и нуклеиновых кислот. Оказалось, что набор свободных аминокислот в разных опухолевых тканях более или менее однороден и отличается от нормальных тканей. Характерной чертой для опухолей является отсутствие или очень низкое содержание глютамина, что связано, в свою очередь, с его повышенным распадом и пониженным синтезом. Поскольку глютамин играет важнейшую роль в биосинтезе белков, недостаток этого амина в опухолях может быть связан с одним из механизмов, регулирующих опухолевый рост.

Не менее интересные особенности касаются предшественников нуклеиновых кислот. Нуклеотиды очень быстро используются опухолями, однако основная особенность последних, по-видимому, состоит в наличии достаточного количества и ассортимента нуклеотидов. Установлено, что тимидинтрифосфат, недостаток которого является фактором, лимитирующим синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в нормальных тканях, интенсивно образуется в клетках опухолей. С другой стороны, ферменты, катализирующие распад некоторых нуклеотидов, используемых для синтеза нуклеиновых кислот, в опухолях отсутствуют или обладают очень низкой активностью, что способствует сохранению нуклеотидов и использованию их для синтеза нуклеиновых кислот.

Несмотря на многочисленные исследования, в области биохимии опухолей получены лишь ограниченные сведения, которые трудно обобщить и резюмировать. Более ценным оказался цитохимический подход, при помощи которого можно изучать распределение веществ в клетке, состав и обменные превращения отдельных клеточных структур. Данные, полученные этим методом, отражают наиболее интимные особенности опухолевого роста.

Фракционирование гомогенатовпоказывает, что опухоли сходны друг с другом и в отношении распределения белков и нуклеиновых кислот по клеточным фракциям. Относительно много материала содержится в надосадочной, растворимой и в ядерной, легко оседающей фракции гомогената, тогда как на долю промежуточных фракций митохондрий и микросом приходится сравнительно мало белков и РНК.

Ядра, изолированные из опухолевых клеток, отличаются высоким содержанием нерастворимого остаточного белка, содержащего особый метаболически инертный белковый компонент, характерный для опухолей; в них относительно много РНК, обновление ядерных белков в опухолях происходит с меньшей скоростью, чем в ядрах из нормальных клеток. Изменено и распределение радиоактивности по ядерным фракциям после введения меченых аминокислот. Синтез РНК протекает интенсивно. Поскольку полагают, что в ядре вырабатываются белки и нуклеиновые кислоты, переходящие затем в цитоплазму и обусловливающие биологическую специфичность синтезируемых в ней белков, а следовательно, и жизнедеятельность клетки, отличия от нормы в составе и обмене веществ клеточного ядра при раке приобретают особый интерес.

Одним из факторов, обусловливающих быстрый синтез белка в опухолях, является повышенная способность опухолевых клеток к активному концентрированию аминокислот. Для некоторых аминокислот удается даже показать, что включение их в белок опухоли пропорционально степени концентрирования этих аминокислот раковой клеткой.

Биохимические изменения при раке не ограничиваются опухолевой тканью, они охватывают весь организм и вызывают значительную перестройку обмена веществ. Характер и степень этой перестройки в значительной мере зависят от характера, локализации, степени злокачественности и размеров опухоли. В некоторых случаях изменения, характерные для данного типа опухоли, связаны с особенностями ткани, из которой она происходит. Так, при раке предстательной железы в крови нарастает содержание характерной для этого органа кислой фосфатазы. В ряде случаев кислая фосфатаза сыворотки крови может служить указанием на степень метастазирования, характер течения и эффект лечения рака предстательной железы, что и имеет диагностическое и прогностическое значение. При раке женской половой сферы и некоторых желез внутренней секреции большое значение имеет гормональный профиль организма. Характерным для карциноидов является повышенное образование серотонина (5-окситриптамина); для множественной миеломы - выделение белка Бене-Джонса с мочой и появление криоглобулинов в крови.

Ряд изменений в обмене веществ, однако, не может быть отнесен к определенным локализациям рака, а скорее характерен для рака вообще. Эти изменения хорошо изучены и воспроизводятся у экспериментальных животных. У человека они обычно мало выражены или выражены лишь в запущенных случаях. Это объясняется тем, что у человека размеры опухоли относительно организма значительно меньше, чем у мелких лабораторных животных.

Характерны для опухолевого роста нарушения белкового обмена организма, выражающиеся в гипопротеинемии. Наряду с понижением общего содержания белка в сыворотке крови имеет место понижение альбумин-глобулипового коэффициента, некоторое повышение содержания в сыворотке крови сравнительно низкомолекулярных белков, повышение устойчивости белков сыворотки к свертыванию при нагревании и т. п. На этом основании был предложен ряд диагностических реакций, заключающихся, напр., в повышенной устойчивости белков сыворотки к тепловой коагуляции, пониженному количеству йодацетата, необходимому для предотвращения тепловой коагуляции, уменьшенному количеству 8Н-групп, определяемому электрометрическим или полярографическим методом, и т.п. Все эти реакции, так же как некоторые тесты, основанные на повышенном содержании ингибиторов протеолитических ферментов или уменьшении поверхностного натяжения при взаимодействии с «липидными антигенами» (мейостагминовая реакция), имеют относительную ценность, недостаточно специфичны и не нашли применения в клинике.

В крови, а также в органах экспериментальных животных - опухоленосителей наблюдаются изменения активности ряда ферментов. К наиболее изученным изменениям относится нарастание в крови альдолазы и других ферментов гликолиза, а также некоторых трансаминаз. Понижается содержание Б-аминокислотоксидазы в печени, каталазы - в печени и в крови; в печени усиливается синтез нуклеиновых кислот. В моче обычно понижается доля мочевины в выделяемом азоте, увеличивается процент аммиака, аминокислот и более высокомолекулярных азотистых продуктов, возрастает при этом и количество выделяемых недоокисленных продуктов (так наз. «вакат-кислород»). Попытки разработки диагностических тестов на рак на основании определения ферментов в крови и моче или каких-либо других принципов также пока не дали определенных результатов.

Огромное число исследований, касающихся биохимических особенностей опухолей и организма опухоленосителя, проводилось в разных направлениях и дало довольно противоречивые результаты, трудно поддающиеся систематизации. Тем не менее современное состояние вопроса позволяет выделить центральное звено в биохимическом изучении опухолей, касающееся особенностей биосинтеза белков и нуклеиновых кислот. Есть все основания полагать, что при развитии опухоли происходит нарушение аппарата биосинтеза белка, которое и лежит в основе утери клеткой специфических дифференцированных свойств и преобладания недифференцированного роста. Точный характер этих изменений пока неясен, однако можно предполагать, что он связан с нарушением тонких процессов передачи биологической специфичности, которая скорее всего связана с повреждением ядерного аппарата клетки. Биохимические данные говорят в пользу того, что опухолевый рост не обязательно связан с экзогенным вирусом или с какой-то другой определенной причиной. Скорее всего нарушения, лежащие в основе повреждения аппарата синтеза белка, могут зависеть от разных причин, воздействующих на клетку.

**Принципы классификации, диагностики и терапии**

Рак объединяет группу болезней, которые хотя и имеют некоторые общие признаки, но клинически во многом отличаются друг от друга. Хотя рак желудка, рак матки, рак кожи и объединены общим названием, условия их развития и течения, методы распознавания и тем более лечения различны. Рак не возникает внезапно, его возникновению и развитию предшествует ряд длительно текущих процессов. На фоне некоторых из них рак развивается чаще, на фоне других - реже.

Методы диагностики в зависимости от локализации раковой опухоли различны. Поэтому каких-либо общих диагностических реакций, позволяющих обнаружить рак, не существует. Большое количество предлагавшихся химических и других реакций себя не оправдало ввиду их неспецифичности.

Единственно достоверным критерием при диагностике рака является пока морфологическая диагностика*.*

Особое место в диагностике рака занимает рентгенологическое исследование. При раке пищевода, желудка, кишечника, легких и средостения рентгенологическое исследование является основным методом. В наст, время оно в необходимых случаях дополняется такими методами, как томография, ангиография. Исследование функциональной способности желудочно-кишечного тракта с помощью электронно-оптического усиления также помогает диагностике. При профилактических онкологических осмотрах населения большую роль играет широко применяющаяся флюорография.

Клиническое проявление рака зависит главным образом от локализации опухоли и ее распространения.