

Особенности оперативного вмешательства при лечении злокачественных опухолей у людей и мелких домашних животных.

BY VETERINĀRĀRSTS ON 05.02.2013 IN PUBLIKĀCIJAS

На сегодняшний день клиническая онкология располагает широким спектром методов лечения опухолевых заболеваний как у людей, так и у мелких домашних животных. Основное место среди них отводится методам хирургической терапии (1). Но с учётом применения достижений генно-инженерной технологии, гормонотерапии, цитостатической и цитотоксической химиотерапии, препаратов иммуностропного действия — доля эффективного применения хирургического метода лечения снижается. Возможность торможения опухоли с прогностическим отсутствием регрессивности и метастазирования, в том числе и выше указанными методами, в настоящий момент позволяет отказываться от хирургического вмешательства на первой и второй стадии развития опухоли с учётом анализа её индивидуальных особенностей. Кроме того, есть ряд нозологий, где хирургическое лечение либо вовсе не применяется, либо носит очень вспомогательный характер — это лейкозы, лимфосаркомы, трансмиссивная саркома собак, диффузные формы рака молочной железы (3). При доброкачественной опухоли, операция вполне остаётся целесообразным методом лечения. Но, так как чёткой границы между доброкачественными и злокачественными опухолями нет, а каждое последующее удаление опухоли приводит к клеточной атипии, часто это заканчивается клеточной малигнизацией. Такое положение, например, занимают местнодеструктурирующие опухоли. Они не образуют отдалённых метастазов, но при этом имеют высокую склонность к инвазии окружающих тканей, что нередко приводит к рецидивам после их удаления. Это, например, гемангиоперицитомы, базалиомы, десмоид-фибромы, амелобластомы (3).

Учитывая несомненную необходимость операции при ситуациях, когда опасность интоксикации всего организма от самой опухоли становится доминантной, когда некротизация внутренних тканей скоростно ведёт к летальному исходу, когда при первичной остеосаркоме разрушенная часть кости приближается к критическому значению модуля прочности — важность проведения операции становится несомненной. К сожалению оперативное вмешательство при онкологии имеет ряд специфических особенностей и актуальность проблемы состоит в том, что эти особенности при определённых условиях могут свести к нулю эффективность всего лечения, а в некоторых случаях быть пусковым фактором для начала ускоренного метастазирования (2). Это актуально при назначении схемы лечения как для людей, так и для лечения мелких домашних животных (4).

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании постоянного взаимодействия между организмом, развивающейся в нём

опухоли и метастазами. Наличие опухоли тормозит метастазирование, а её удаление приводит к усилению метастазирования, что косвенно свидетельствует о способности первичной опухоли, развивающейся локально, ингибировать процесс метастазирования (2). Существуют различные предположения относительно факторов связанных с первичной опухолью, которые тормозят развитие метастазов. К ним относятся антитела, комплексы антиген-антитело и некоторые компоненты системы комплемента. Описание процесса метастазирования через физический перенос малигнизированного клеточного материала по организму лимфо и гемо путями требует коррекции. Механизм метастазирования до конца не изучен. Социальная свобода малигнизированной клетки даёт ей возможность перемещения, в ряде случаев до сторожевого или пограничного лимфоузла, но она же и ограничивает её приживаемость в других органах. На сегодняшний день теория лимфогенного метастазирования рака претерпевает существенное пересмотрение (8) и нахождение клеток первичной опухоли за пределами последовательных лимфоузлов, в процессе социальной адаптации к клеткам другой ткани, в потенциальных местах метастазирования других органов — не определено. Например: нахождение гепатоцитов в лёгких, злокачественных клеток опухоли молочной железы — в костной ткани, эпителиальных клеток опухоли лёгких — в головном мозге и т.д. Вероятно в процессе метастазирования задействованы генно-информационные процессы метастатического переноса онкогенного материала например: в генетическом материале онковирусов, мобильных транспозонов, экстрахромосомных и перихромосомных генетических соединений через те же лимфо и гемо пути. Поэтому, до операции и при проведении операции, большее значение имеет проведение мероприятий по блокировке возможного метастазирования. Их несколько. Это во первых — блокировка послеоперационного взаимного взаимодействия опухолевых и окружающих их нормальных клеток, которое приводит к экспрессии матричной металлопротеиназы, а также экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, которые являются важными медиаторами механизмов метастазирования (4). Ранний послеоперационный период особенно опасен в отношении метастазирования, так как в нём ярко выражен посттравматический синдром. При проведении операции и после неё тромбоцитами секретруется тромбоцитарный фактор роста, направленный на восполнение тканевого дефекта, являющегося одним из главных факторов роста, сигнализирующем окружающим клеткам о стимуляции к делению (10). В совокупности с экспрессированными другими факторами роста это приводит к повышенной опасности запуска процедуры пролиферации клеток уже подготовленных, например, предварительными транслокациями хромосом.

Сегодня не вызывает сомнения, что в механизмах противометастатической сопротивляемости организма большое внимание уделяется системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников с одной стороны, и эпителиально-вилочковая железа- лимфоидная ткань — с другой. Исследования проводившиеся в ведущих онкоцентрах показали, что

повышение активности гипоталамо-гипофизарного комплекса и коры надпочечников приводит к усилению метастазирования. Нормальная функция эпифиза, вилочковой железы и лимфоидной ткани препятствует метастазированию (4). В организме, поражённому злокачественными клетками, проявляются выраженные атрофические изменения тимуса. Более того, установлена прямая зависимость между развитием опухоли, стадией процесса и степенью атрофии вилочковой железы. Эта атрофия, отражающая ослабление клеточного иммунитета в целом (угнетение функции Т – лимфоцитов), обусловлена, с одной стороны прямым влиянием опухоли на лимфоидную ткань, а с другой стороны, гиперфункцией коры надпочечников, развивающейся в ходе опухолевого процесса (стрессовое действие опухоли). Так как разделение Т-лимфоцитов на цитотоксические и хелперы имеет место только в тимусе в ходе дифференцировки, но не на периферии (9) и при последовательной атрофии тимуса механизм клеточного иммунитета нарушается со всеми вытекающими последствиями. Для онкологической клиники играет большое значение состояние «тревоги –стресса», при котором отмечается гиперэкспрессия глюкокортикоидов и в ответ на это: тимико–лимфотическая эволюция, что подготавливает возможность, или становится пусковым моментом, для начала метастазирования (поэтому назначение кортикостероидов при нелимфолейкозной онкологии должно быть тщательно взвешено, так как это может сыграть роль ключевого момента. К тому же препараты этого ряда в операционный период подавляют функции тканевых макрофагов (14), ограничивают миграцию лейкоцитов в область воспаления, нарушают способность макрофагов к фагоцитозу и образованию интерлейкина-1.) Увеличение же числа нейтрофильных гранулоцитов во время операции и после неё в периферической крови, ведущей к активации действия факторов роста, положительно коррелирует с уровнем адреналина и цАМФ в плазме крови, что позволяет предположить зависимость процесса от бета-адренергической стимуляции (13). Поэтому стрессовые ситуации хорошо коррелируют с онкологией в статистических отчётах.

Сложное взаимодействие клеток опухоли с антибиотиками, назначаемыми до и после при операции, требует дополнительного внимания, так как часто приводит к резкой экспрессии роста опухоли. Сегодня статистически подтверждена корреляция между увеличением риска возникновения опухолевых процессов и приёмом антибиотиков, что не является прямым доказательством влияния антибиотиков на причины возникновения онкопатологии. Вполне возможна опосредованная связь, через ряд болезней, при которых назначались антибиотики. Но существующая зависимость изменения генетического материала клетки через деструкцию мембран внутриклеточных органел, с последующим изменением ДНК митохондрий, являющихся потомками бактериальных субъектов и подверженных действию определённых антибиотиков, говорит о серьёзных опасениях влияния последних на возможные нежелательные изменения генома клетки. Так же применение антиоксидантов, при развитом уже опухолевом процессе, требует тщательного взвешенного подхода. Назначение антиоксидантов предназначено для

блокировки разрушительного действия свободных радикалов на генетический материал клетки, в том числе и митохондриальный, приводящий к генным мутациям, например в виде хромосомных aberrаций, необходимых для начала процесса малигнизации клетки. Этот процесс занимает большой период времени. Но при сложившемся опухолевом росте, при котором программный пакет уже превышает 4-7 закреплённых генетических изменений, дальнейшее использование антиоксидантного механизма для сбережения генетического материала становится малоэффективной, так как дальнейшие клоны опухолевых клеток для своего стремительного роста используют весь арсенал стандартных клеточных программ, направленных на обеспечение жизнедеятельности и развития. Например программы множественной лекарственной устойчивости, ангиогенеза, регулирование температуры фазового перехода мембран за счёт изменения липидного состава мембран и т. д. С другой стороны присутствие антиоксидантов блокирует запуск реакций перекисного окисления липидного слоя мембран, одного из механизмов разрушения опухолевых клеток и способствует адаптации обеспечения клетки энергией за счёт альтернативных механизмов, использующих процессы окисления жирных кислот.

Существуют ещё некоторые причины развития иммунодефицитных состояний у животных после оперативного вмешательства. Во первых операция характеризуется двухфазным праймированием нейтрофильных гранулоцитов с первичным повышением и последующей супрессией их функциональной активности (6). Следующей реакцией является снижение апоптоза нейтрофилов и продуцирование полиморфноядерными нейтрофилами цитокина IL-10, что активно способствует развитию иммуносупрессии (14). Так как ангиогенез играет исключительно важную роль в росте опухоли и образования метастазов, то продуцирование опухолью стимулирующих ангиогенез факторов требует дополнительного внимания. Стимулирующие ангиогенез факторы обуславливают образование сосудов в опухолевом очаге за счёт миграции в него эндотелиальных клеток из прилегающей соединительной ткани и их деления. Интенсивность ангиогенеза в опухоли определяется балансом положительных (ангиогенин, трансформирующие ростовые факторы альфа и бета, туморнекротический фактор, простагландины E1 и E2, интерлейкин-8 и т. д.) и негативных (ангиостатин-фрагмент плазминогена, ингибитор хрящевой ткани, гепариназа, интерфероны альфа и бета, тканевый ингибиторметаллопротеиназ) регуляторов. Прекращение по тем или иным причинам образование сосудов в опухоли может на время остановить её рост и перевести в дремлющее состояние. Вместе с тем, нередко после хирургического удаления основного очага начинается бурный рост генетически подготовленных очагов в силу изменения баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в пользу первых (7).

Следующей причиной является нарушение в организме, под влиянием операции, иммунорегуляторных процессов, осуществляемых с помощью Th-1, Th-2 хелперов. Как

известно, первые синтезируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет (интерферон γ , туморнекротический фактор TNF и др.), одной из задач которых является подавление деятельности клеточного материала. Вторые синтезируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет (трансформирующий фактор роста TGF, IL-4, IL-10). В здоровом организме они сбалансированы. Но, установлено, что на ранних стадиях операция вызывает активацию Th-2 хелперов, супрессию Th-1 хелперов и синтез цитокинов, оказывающих супрессорный эффект на клеточный иммунитет (11). Так уже в первый день в крови оперированных животных происходит резкое увеличение уровня IL-10 и трансформирующего фактора роста TGF. Такая же ситуация наблюдается и на первые сутки при переломе костей (12). Повышение функциональной активности Th2 хелперов ведёт к снижению деятельности Th1 хелперов и, следовательно, к понижению функциональной активности фагоцитарных клеток и, что важнее, к повышению активности трансформирующего фактора роста а также других факторов стимулирующих рост клеток, что при отсутствии дополнительной супрессии ведет к быстрому метастазированию. Таким образом, повышение функциональной активности Th2-хелперов и понижение функциональной активности Th1-хелперов, так же является одной из важных причин развития хирургических инфекций и запуска процесса метастазирования опухоли. Введение, например, препарата «Римолан» в дооперационный период компенсирует нарушенный баланс в организме активизацией количественно и качественно Th1 хелперов, цитокины которых, как доказано, ингибируют функции Th2 клеток при их доминировании в операционный период. Но для этого необходима оценка состояния клеточного иммунитета, так как чрезмерное повышение активности Th1-хелперов ведёт к развитию септического шока (10). Примером такой терапии на сегодняшний день является методика дооперационного и послеоперационного применения препарата Ликопада (или Гликопина для животных) в комбинации с Римоланом или с рекомбинантными препаратами типа «Беталейкина», «Лейкинферона» или рекомбинантного IL-2. Но в отличии от Римолана, эти препараты дают побочные эффекты и в условиях сложного операционного состояния организма часто сводят на нет положительный эффект. Как результат можно рассматривать возможность расширения назначения оперативного вмешательства при онкологии, при условии использования инновационных препаратов иммуностропного действия, таких как „Laiennac” (Япония), „Mielsnac” Швеция, „Luchinn” Италия, Римолан (Латвия), или аналогичных препаратов биологического происхождения.

Очень важным моментом при проведении операции удаления опухоли является стерилизация пограничного поля здоровой и поражённой ткани, а также, блокировка геммо и лимфо путей физическими методами и лекарственными средствами. В перечень физических средств входят криодеструкция, лазерная и ультразвуковая стерилизация. Метод криодеструкции осуществляется с помощью стандартного крио оборудования, например «Криоэлектроника-2». Криодиструкция является самым щадящим способом

разрушения биологической ткани, так как при её осуществлении отсутствует интоксикация, не происходит хромосомных aberrаций, тепловой денатурации белков и нуклеиновых кислот. Основное преимущество криохирургии в онкологии в том, что этот метод разрушения злокачественной опухоли абсолютно абластичен (5). Кроме того есть ряд методик, применение которых даёт ряд преимуществ. Например: предварительное замораживание при – 18С градусах лимфо и геммо путей, до резекции, ведёт к снижению лимфогенного и инплантационного метастазирования, а также предварительное замораживание для повышения абластичности всех манипуляций — от биопсии до расширенной экстирпации поражённого органа. Принципиально другим методом является лазерная интерстициальная термотерапия. Лазерная селективная стерилизация, например аппаратами АРГУС-15 или ALTO, не заменима на кроветворных органах и внутримозговых глиальных опухолях. Ультразвуковая онкостерилизация, например с помощью аппарата японской компании „JUMI”, не заменима для онкостерилизации на опухолях мозга, и других ликворсодержащих областях. Необходимо помнить ещё об одной особенности оперативного вмешательства при онкологии. Используя методы онкостерилизации по пограничному слою опухолевой ткани, надо учитывать, что само воздействие на часть здоровой ткани рождает дополнительные генетические изменения. Это имеет значение при операциях на органах богатых стволовыми клетками, например жировая ткань или кишечник, в криптах которого находятся стволовые клетки. Система репликационного контроля должна справляться с этими дефектами, но это в здоровом организме, а на фоне супрессии при операции хромосомные aberrации следующими репликациями могут закрепляться. К транслокациям в дифференцированных клетках, из за их короткого срока жизни, эта опасность не относится. Но для стволовых клеток в молодом организме, а рак значительно помолодел, это чревато приобретением дополнительных генетических изменений, что может привести к возникновению новой линии онкологической патологии.

Литература:

- 1)Гаранин Д.В., Козловская Н.Г. Клиника экспериментальной терапии ОНЦ РАМН (руководитель Митин В.Н.). Тезисы доклада на 1 ветеринарной онкологической конференции.
- 2)Л. Н. Уразова, Т.И. Кузнецова, И.Г. Видяева ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск.Влияние вирусных вакцин на развитие послеоперационного метастазирования экспериментальных опухолей.
- 3)Митин В.Н., Соловьёв Ю.Н., Ягников С.А., Гаранин Д.В., Якунина М.Н. Послеоперационный рецидив остеогенной саркомы у собак. Тезисы доклада на 1 ветеринарной онкологической конференции.

- 4) Велиев Е.И., Богданов А.Б., Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов. Практическая онкология Т.6 №3 2005 стр. 167-177.
 - 5) Тамошкин Д.А, Сотников В.В. Криодеструкция опухолей у животных. Механизмы разрушающего патологическую ткань действия замораживания.
 - 6) Джеральд М. Фаллер., Д.Шилдс, Молекулярная биология клетки стр.131-134.
 - 7) Долгих В.Т. Новицкий В.В. Опухолевый рост. 2007. стр.11-12.
 - 8) А.А.Лойт, А.В.Гуляев Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации 2006 г. ЭЛБИ-СПб.
 - 9) Полевщиков А.В. Иммунная система: молекулы, клетки и основные кооперативные взаимодействия. Изд. «Диалог» 2002 стр. 8-22.
 - 10) Illizarov G.A. Transosseous osteosynthesis. Springer- Verlag/ 1992.
 - 11) Kitano S., Tsuchiya H., Mori Y., Asada N., Tomita K. Management of deep infection after limb saving surgery for musculoskeletal sarcomas. 2nd Osteosarcoma Research Conference, Bologna-Italy, p.45, 1996.
 - 12) Tsuchiya H., Tomita K., Shinokawa Y., Minematsu K., Mori Y., Asada N., Kitano S. Distraction osteogenesis for limb salvage surgery. 2nd. Osteosarcoma Research Conference, Bologna-Italy p.17, 1996.
 - 13) Cocks R.A., Rainer T.H., Chan T.H., et al. Increased plasma free cyclic- AMP levels following major trauma and their relevance to the immune response // Crit. Care Med.- 2003.- Vol. 31, №6. – P. 1764-1770.
 - 14) Hose S., Illerhaus M., Wiercinski A. et al. Altered calcium regulation and function of neutrophils during multiple trauma // Shock.-2000.-Vol.13, № 2.-P. 92-99.
 - 15) Koller M., David A., Hahn M.P. et al. Major injury induces increased production of interleukin-10 in granulocyte fractions // Langensbecks Arch. Surg.- 1998.- vol.383, № 6.- P. 460-465.
- SIA "KAVET", Rīga, A.M.Akopjan, 2007.g.*