Б.Т. Білинський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Ключові слова: *онкологія, фундаментальні дослідження, діагностика, лікування хворих онкологічного профілю.*

СТРАТЕГІЯ І ТАКТИКА ОНКОЛОГІЇ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

Резюме. *У статті наведено короткий нарис розвитку онкології на підґрунті кардинальних досягнень біологічних і природничих наук. Проаналізовано на молекулярному, клітинному, органному, організму в цілому і популяційному рівнях основні сучасні проблеми онкології , а також перспективи та шляхи їх вирішення.*

Поняття «стратегія і тактика» запозичені з військово-політичної лексики. Стосовно наукових досліджень під словом «стратегія» розуміємо фундаментальні дослідження, що визначають розвиток галузі на певний історичний відрізок часу; під «тактикою» в онкології розуміємо практичну діяльність — профілактику, діагностику і лікування. Фундаментальні дослідження та клінічна медицина тісно взаємопов'язані, часто важко провести чітку межу між ними. Онкологія є частиною біології, у ній діють загальнобіологічні закони. Це інтегральна наука, розвитку якої сприяють досягнення фізики, хімії, біології, патофізіології, молекулярної біології, генетики та інших фундаментальних наук. Прикладна онкологія є частиною медичної практики й у значній мірі залежить від рівня розвитку вище зазначених наук. Можливо, розвиток клінічної онкології залежить від рівня теоретичних знань у більшій мірі, ніж в інших галузях медицини. У зв'язку з певним емоційним відношенням частини суспільства до ракових захворювань, швидким зростанням онкологічної захворюваності у світі, онкологія має ще й особливий суспільно-політичний резонанс і тому виходить за межі суто біологічних дисциплін, захоплюючи і соціально-гуманітарні проблеми.

Мета огляду — аналіз впливу фундаментальних досліджень на рівень клінічної онкології та визначення її сучасних проблем на різних рівнях: молекулярному, клітинному, органному,цілого організму, а також на популяційному і соціально-політичному.

На ***молекулярному*** рівні сьогодні вивчають протоонкогени, онкогени, пухлинні супресори і мутаторні гени, генетичні та епігеномні зміни у пухлинних клітинах, порушення у системах їх сигнальних шляхів; тобто механізми виникнення характерних властивостей пухлинних клітин — порушення регуляції клітинного циклу й апоптозу, відсутності реплікативного старіння, генетичної нестабільності. На ***клітинному*** рівні — зміни фенотипу та морфогенетичних реакцій при злоякісній трансформації, які зумовлюють «агресивність» пухлинної клітини, порушення її «соціальної поведінки». На ***органному*** рівні, що належить до клінічної медицини, вивчають конкретні (у тому числі передракові) зміни у різних органах; основні досягнення та проблеми цього рівня дослідження стосуються діагностики і лікування конкретних захворювань. Рівень ***цілого організму*** передбачає вивчення складних кореляцій, які виникають між регуляторними системами організму (нервовою, ендокринною, імунною) і агресивним мутантом — раковою клітиною; проблему стосунків між організмом і пухлиною традиційно досліджує українська школа онкологів, починаючи з О.О. Богомольця і Р.Є. Кавецького. На ***популяційному*** рівні вивчають закономірності поширення раку. Ракові захворювання не однаково розповсюджені у різних популяціях, але існує загальна тенденція до зростання їх кількості. Упродовж XX століття рак «виріс» з доволі рідкісного захворювання до одного з найпоширеніших, який щорічно є причиною смерті понад 5 млн людей на земній кулі.

Більшість визначних відкриттів, що стали основою сучасної теорії злоякісних пухлин, були відзначені найвищою нагородою — Нобелівською премією (НП). Онкологія не входить безпосередньо до кола наук і напрямків, за які присуджують цю найпрестижнішу нагороду. Але відкриття у галузі фізики, хімії, низки біологічних наук (теоретичні роботи більше ніж 50 лауреатів НП) — безцінний внесок у побудову сучасної онкології. Завдяки результатам фундаментальних досліджень вдалося створити нову модель злоякісної клітини. Згідно з сучасними уявленнями, пухлинний ріст є дуже своєрідним біологічним феноменом, що спостерігається на усіх рівнях живої природи. Рак можна вважати патологією, пов'язаною з порушенням зберігання, передачі та реалізації інформації, що міститься у ДНК клітини. Теологічна суть цього порушення не до кінця осмислена, у кожному разі його не можна вважати абсолютно патологічним у звичайному розумінні. Пухлинна клітина виникає з нормальної; це свого роду пристосування до вкрай несприятливих (екстремальних) умов, де перед клітиною постає альтернатива: загинути чи пристосуватися шляхом зміни своїх основних біологічних властивостей. Такі зміни йдуть переважно у напрямку примітивізації біохімічних процесів, появи «агресивності» клітини щодо своїх сусідів, утрати ряду специфічних ознак і функцій (дедиференціації), порушення механізмів контролю стабільності геному, проліферації і апоптотичної загибелі клітин. НП 1931 р. відзначено дослідження O. Warburg феномена гліколізу в пухлинних клітинах. Сучасне розуміння суті процесу злоякісної трансформації клітини було б неможливе без відкриття структури і

принципів функціонування ДНК і РНК, здійсненого Y. Watson, F. Crick і M.G. Wilkins (НП 1962 р.).

Наслідком злоякісної трансформації клітин є утворення принципово нового фенотипу: клітина стає практично «безсмертною», мало контрольованою з боку макроорганізму, здатною до швидкого пристосування до несприятливих впливів, що забезпечує її селективну перевагу порівняно з нормальними клітинами. Таким чином, рак — клітинна проблема. Але за своїм значенням ця проблема далеко виходить за межі цитології.

Підсумовуючи здобутки онкологічної науки за минуле століття, необхідно зупинитись на наступних фактах. Насамперед, на розв'язанні питання про етіологію раку. Ми стверджуємо, що рак є поліетіологічним захворюванням, яке може бути викликане хімічними, фізичними та біологічними чинниками. Канцерогенні фактори умовно поділяють на ініціатори і промотори, тобто на такі, що є обов'язковими й умовними чинниками і діють на різних етапах малігнізації клітини. Перше місце за розповсюдженістю займають ***хімічні канцерогени***; вивчено понад 2000 речовин, що мають канцерогенні властивості. Важливе місце займають ***фізичні канцерогени***: іонізувальне випромінення, ультрафіолетова радіація. Не можна не згадати НП 1946 р., яку отримав G.Y. Muller за відкриття мутагенності рентгенівського опромінення. Посилення радіаційного впливу на організм пов'язане з наслідками науково-технічної революції: зменшення озонового шару атмосфери посилило ультрафіолетове опромінення, що призвело до підвищення частоти пухлин шкіри. Наслідки ядерних вибухів, аварій на АЕС, неякісне захоронення «відпрацьованих» ізотопів збільшили потрапляння в організм радіонуклідів, що спричиняє підвищення частоти гематологічних захворювань, раку щитовидної залози, інших солідних пухлин. Цікава роль ***біологічних канцерогенів***. Початок і середина XX ст. пов'язані з інтенсивним вивченням онкогенних вірусів (роботи лауреата НП 1966 р. P. Rous). За розкриття механізмів дії РНК-вмісних онкогенних вірусів R. Dulbecco, H. Temin і D. Baltimore отримали в 1975 р. НП. На сьогодні у тварин виявлено декілька десятків пухлин, які викликають віруси (ДНК- і РНК-вмісні). У людини результати вивчення етіологічної ролі вірусів значно скромніші. Внаслідок створення концепції вірусної етіології раку отримані цікаві результати, важливі для розуміння загальних механізмів реалізації дії хімічних, фізичних та біологічних канцерогенів. За допомогою методів молекулярної біології було знайдено трансформуючі гени (онкогени) у пухлинних вірусах. За це відкриття у 1989 р. J.M. Bishop та H.E. Varmus отримали НП. У подальшому було виявлено подібні гени у складі клітинного геному (у нормальних клітинах вони називаються протоонкогенами), показано тотожність багатьох вірусних і клітинних онкогенів, можливість активації протоонкогенів у онкогени хімічними канцерогенами прямої дії. Було доведено, що продукти цих генів (онкобілки) можуть функціонувати як ростові фактори та рецептори останніх, як фактори транскрипції, негативні регулятори апоптозу, а також брати участь у системах передачі сигналів у клітині. Онкобілки локалізуються у різних частинах клітини й експресуються на різних стадіях клітинного циклу. Мітогенні фактори (фактори росту, пептиди, стероїдні гормони, цитокіни) зв'язуються із специфічними рецепторами клітинної мембрани. Таке зв'язування розпочинає шлях специфічного сигналу через цитоплазму до ядра. За дослідження факторів росту R. Levi-Montalcini і S. Cohen отримали НП у 1986 р. Для трансформації нормальної клітини у злоякісну потрібно, щоб відбулася якісна зміна онкогену (онкобілку), або щоб онкоген почав продукувати свій білок у надмірній кількості й у невідповідний час. У клітині виявлено багато «німих» генів, які можуть спричинити ракове переродження, якщо їх «примусити» функціонувати. Результати досліджень останніх років свідчать, що для того, щоб «запустити» канцерогенез, потрібна активація різних онкогенів у клітині. Ці дані добре узгоджуються з концепцією ініціації-промоції і багатостадійності канцерогенезу.

Важливу роль у становленні теоретичної онкології відіграли дослідження з імунології, а саме встановлення ролі фагоцитозу і створення клітинної теорії імунітету (I.I. Мечніков, НП 1908 р.), відкриття імунної толерантності (F.M. Burnet, P.B. Medawar, НП 1960 р.) і подвійного розпізнавання — природної функції молекул головного комплексу гістосумісності (P. Doherty, R. Zinkernagel, НП 1996 р.). Найважливіша проблема, що вирішується на цьому рівні, — розпізнання організмом пухлинних клітин як чужорідних, без якого неможлива імунна реакція, спрямована на їх знищення. У середині століття великого розвитку набула онкоімунологія, і здавалося, що саме імунологічний підхід дозволить вирішити багато практичних питань, пов'язаних з діагностикою та лікуванням раку. На жаль, реалії життя виявилися значно складнішими і шлях онкоімунології до клінічної практики був досить довгим, оскільки у більшості випадків ракові клітини успішно маскуються під нормальні й уникають імунологічного контролю.

Таким чином, можна вважати, що XX століття в основному вирішило питання причини виникнення раку і значно прояснило механізми перетворення нормальних клітин у злоякісно трасформовані. Було встановлено, що пухлинний процес — стадійний і довготривалий, який від ініціації молекулярних змін у ДНК клітини до смерті організму може тривати десятиліття.

Питання стосунків організму і пухлини вирішено не повною мірою. Але зібраний матеріал свідчить, що протипухлинна стійкість організму визначається різноманітними механізмами, що здійснюються на всіх рівнях. У сукупності ці механізми складають єдину ієрархічну захисну систему, діяльність якої інтегрується нервовою й ендокринною системами. Механізми антиканцерогенезу вмикаються ще перед здійсненням злоякісної трансформації клітини. Вони скеровані на дезактивацію хімічних канцерогенів, активацію репаративних процесів на рівні геному, на елімінацію епігеномних пошкоджень. Антиоксиданти можуть по-

переджувати перетворення первинних хімічних канцерогенів на їх активну кінцеву форму. Пошкоджені ділянки ДНК можуть відновитися завдяки системам репарації, що ліквідує наслідки канцерогенних (генотоксичних) впливів. Промоція клітин частково контролюється антиростовими факторами — хейлонами, інтерфероном, деякими компонентами кінінової, зсідаючої і протизсідаючої систем крові. Навіть уже здійснена трансформація клітини не завжди незворотня. Існують дані, що на клітинному рівні можливі переходи між злоякісним і доброякісним варіантами росту. Усі приведені теоретичні досягнення у більшій чи меншій мірі втілені в онкологічну практику.

Вивчення розповсюдженості ракових захворювань у різних країнах і регіонах дає цінний матеріал для пізнання їх причин і побудови раціональної профілактики. За результатами епідеміологічних дослідження виявлено зв'язок деяких форм раку людини з вірусними інфекціями (лімфома Беркітта — вірус Епштейна-Барр, рак шийки матки — високоонкогенні віруси папілом, первинний рак печінки — вірус гепатиту В, Т-клітинний лейкоз дорослих — HTLV-1). Важливі дані епідеміологічних досліджень пов'язані з вивченням ролі проникаючої радіації. Такі дослідження були широко проведені в Японії, де вивчали наслідки атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі. Результати цих досліджень довели канцерогенну дію проникаючої радіації і дали основу для побудови прогнозів щодо наслідків Чорнобильської аварії, 20-та річниця якої виповнюється у цьому році. Вивчення епідеміології раку є дороговказом для проведення протиракових заходів і створення профілактичних програм, що мають певні особливості у різних країнах і регіонах. Існують підстави розглядати рак як одну з «хвороб цивілізації» — ціну, що її платить людство за науково-технічний прогрес.

У той же час саме завдяки розвитку цивілізації арсенал онкології удосконалюється і поповнюється новими ефективними методами боротьби з раком. Для лікування хворих на рак у сучасній медицині використовують ***хірургічний метод, променеву, медикаментозну терапію (цитостатичну, гормональну, біологічні методи — імунологічний, ферментативний тощо***). Співвідношення цих методів змінювалось протягом століття в залежності від теоретичної бази і технологічних можливостей онкології.

Можна вважати, що початок розвитку наукової онкології пов'язаний з діяльністю великого вченого і реформатора науки R. Virchow. Усе, що було в медицині (зокрема в онкології) до появи його «Целюлярної патології» (1885 р), треба віднести до передісторії. Знаменно, що в цей період з'являються також перші науково-обґрунтовані концепції хірургічного лікування раку, які сформулював у 1894 р. W. Halsted і розвинув Н.Н. Петров, проголосивши засади абластики і антибластики.

Розвиток хірургічної онкології став можливим завдяки двом принциповим відкриттям — упровадженню у практику наркозу та антисептики. Великий вклад у еволюцію хірургічного методу зробили A.T. Bilroth, який провів першу гастректомію, ларингектомію і езофагоектомію у хворих на рак; E. Wertheim, який здійснив радикальну гістеректомію (1906), H.Young — радикальну простатектомію (1904), W.E. Miles — черевно-промежинну екстирпацію прямої кишки (1906).

Хірургічний метод був першим методом, використаним для лікування хворих на рак і теоретично обґрунтованим. За останні 100 років оцінка хірургічного методу в онкології зазнала еволюції. Згадаймо постулати Н.Н. Петрова: «Видалити усі елементи раку без залишку — значить вилікувати хворого», або «Малий рак — велика операція, великий рак — жодної операції». З розвитком хірургічної техніки, анестезіології, реаніматології стали можливими так звані «супрарадикальні» операції. Признання отримав постулат С.А. Холдіна : «Малий рак — велика операція, великий рак — ще більша операція». У подальшому розвиток онкохірургії йшов двома шляхами. Завдяки успіхам діагностики існує можливість оперування у ранніх стадіях і тому опрацьовують органозберігаючі операції. З іншого боку, успіхи хірургічної техніки і анестезіології зумовлюють розвиток «великої» хірургії, у тому числі і хірургічного видалення метастазів. Використання хірургічного методу ставить перед лікарем ряд професійних і морально-етичних проблем. Необхідно пам'ятати, що можливості хірургії зростають швидше за усвідомлення особистої відповідальності лікаря перед пацієнтом, який у першу чергу є нашим ближнім. Доцільно згадати настанови наших вчителів, що хірургія існує для хворого, а не хворий для хірургії. Децидуючись на розширенні операції, треба думати про якість життя пацієнта. При застосуванні органозберігаючих операцій лікар повинен бути впевнений у тому, що перед ним дійсно випадок раннього раку. Тому передумовою широкого впровадження органозберігаючих операцій повинно бути застосування нової чутливої діагностичної техніки. Успіхи хірургії величезні, але вони підвищують відповідальність лікаря перед пацієнтом. Незважаючи на вищезазначене, хірургічний метод залишається методом локального впливу і його можливості до вдосконалення поступово вичерпуються.

Наступний за значенням та історичною традицією є променевий метод. Можливість використання проникаючої радіації при лікуванні раку зумовлюють теоретичні і технічні відкриття (W.K. Röntgen, НП 1901; A. Becquerel, НП 1903; M. Curie-Sklodowska, НП 1903 і 1911). Для ефективного застосування променевих методів лікування раку необхідно враховувати фізичні властивості джерел випромінювання і особливості нормальних і ракових клітин, кінетику проліферації клітин і її відношення до променевої терапії. Променеві джерела розділяють на брахітерапію і телетерапію. У доповнення до класичної рентгенотерапії (гіповольтної і ортовольтної) упроваджують мегавольтну терапію, телегамма-терапію і радіонуклідну терапію. З'явилися лінійні прискорювачі, бета-трони, прискорювачі елементарних частин (електронів, протонів, π-мезонів). Опрацьовують нові техноло-

гії (гамма-ніж і інтерстиціальна терапія), які суттєво розширюють можливості лікування. Але, незважаючи на усі вдосконалення, променева терапія, як і хірургія, залишається засобом локальної дії, скерованої на конкретну пухлину чи її метастази.

На відміну від хірургії і променевої терапії, медикаментозна терапія має системну дію, її розвиток особливо залежить від біологічних досліджень, що створили сучасну теоретичну базу онкології. Поняття «медикаментозна терапія» об'єднує три різні способи впливу на пухлинний ріст — цитостатичний (хіміотерапію), гормонотерапію і імунотерапію. Ці три види лікування у значній мірі є наслідком фундаментальних досліджень і, можливо, мають найбільшу перспективу. За півстоліття свого існування в арсеналі протипухлинних заходів хіміотерапія стала важливим, а при гемобластозах — єдиним методом лікування генералізованих форм злоякісних пухлин. Цитостатичні препарати стали важливим елементом комплексного лікування при онкологічних захворюваннях, що доповнюють і розширюють можливості хірургії та променевої терапії. Понад 50 протипухлинних препаратів різного походження (алкілуючі, структурні аналоги метаболітів або антиметаболіти нуклеїнових кислот, антибіотики, препарати рослинного походження, ферменти, похідні сечовини, комплексні сполуки платини, похідні метилгідразину та інші) апробовані і впроваджені в онкологічну практику. Зайняли своє місце у лікуванні гормоночутливих пухлин ряд гормонів і інгібіторів гормонів (естрогени, андрогени, антиестрогени, антиандрогени, інгібітори ароматази, прогестини, антагоністи лютеїнізуючого гормону, рилізинг-фактора та ін).

Застосування цитостатиків і гормональних препаратів вдосконалюється по мірі вивчення таких фундаментальних питань, як механізми і етапи біосинтезу в клітині нуклеїнових кислот і білків. З цієї точки зору протипухлинні препарати поділяють на фазоспецифічні і фазонеспецифічні. Результат застосування будь-якого цитостатичного (цитотоксичного) чинника залежить від біологічних властивостей пухлини, клітини якої характеризуються клональною, кінетичною, метаболічною і структурною гетерогенністю. Це зумовлює індивідуальну чутливість пухлинних клітин до дії іонізуючої радіації, хіміопрепаратів гормоно- та імунотерапії.

Основним методом медикаментозного лікування є поліхіміотерапія, що базується на знанні механізмів дії кожного із застосованих цитостатиків. Хіміотерапія найчастіше є компонентом комплексного лікування і її застосовують у неоад'ювантному або ад'ювантному режимах. Можливості хіміотерапії розширюються завдяки застосуванню специфічних стимуляторів кровотворення, трансплантації стовбурових клітин крові та кісткового мозку, використання кардіопротекторів, антиеметиків, інших засобів підтримувальної терапії.

Онкологія належить до наук, які розвиваються особливо швидко. Дуже важко робити прогнози щодо напрямків подальшого розвитку цієї науки. Ми вважаємо, що найближчі принципові досягнення будуть у сфері цитостатичної терапії і гормонотерапії, у перспективі — успіхи біотерапії, зокрема імунотерапії. Як майбутнє треба розглядати генну хірургію і молекулярно-патогенетичну терапію.

У практичному аспекті ми вважаємо актуальними і реальними такі напрямки:

тісну співпрацю клінічної онкології і сучасної морфології та молекулярної біології, що може дозволити виділити варіанти пухлини, які відрізняються за прогнозом;

застосування нових технологій з метою ранньої діагностики (удосконалення ультразвукової діагностики, допплєрографії, лінійних і комп'ютерних томографів з застосуванням позитронної емісії радіомагнітного резонансу, радіоізотопної й ендоскопічної техніки), впровадження у практику діагностики на рівні молекулярних змін у хромосомах (генні і тканеві мікрочіпи). Пересунення діагностичного процесу з II–III стадії на рівень «cancer in situ» або навіть молекулярних змін принципово змінить підходи до лікування і прогнозу раку.

Мабуть зміниться співвідношення між хірургічним, променевим, медикаментозним методами лікування. Медикаментозні (особливо біологічні) методи займуть провідне місце у лікуванні раку різних локалізацій. Існує багато проблем, пов'язаних з цілеспрямованим синтезом нових цитостатиків із мінімальним пошкодженням здорових тканин.

Вважаємо, що справжній прогрес у лікуванні раку наступить завдяки оволодінню керуванням процесами антиканцерогенезу на усіх рівнях. Зокрема, застосування моноклональних антитіл, імунотоксинів, інгібіторів матричних металопротеаз, інгібіторів ангіогенезу. Ми знаходимося на порозі широкого застосування молекулярно-патогенетичної терапії раку.

Але проблема онкології залишиться й у майбутньому. Це пов'язано з екологією, старінням населення і врешті з самою біологією ракової клітини, яка є мутантом нормальної, і тому має здатність змінюватися і пристосовуватися до умов середовища.

STRATEGY AND TACTICS OF ONCOLOGY FROM THE HISTORICAL PERSPECTIVE

B.T. Bilynsky

Summary. *The paper presents the history of oncology based on radical achievements of biological and natural sciences. The main modern problems of oncology at the molecular, cellular, organ, organismic, and population levels are analyzed and the outlooks for resolving these problems are outlined.*

Key Words: oncology, fundamental research, diagnostics, treatment of cancer patients.

Адреса для листування:
Білинський Б.Т.
79005, Львів, вул. Кирила і Мефодія, 20, кв. 1