

Вид адъювантной системной терапии и динамика появления метастазов в костях у больных РМЖ II стадии с РП-позитивными опухолями

Вид адъювантной терапии	Количество больных	Количество больных с метастазами в костях, %				
		срок наблюдения				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Только ЭТ	8	12,5±11,5	50,0±17,6	50,0±17,6	87,5±11,6	
ХТ по схеме CMF	9	0	22,3±13,8	55,6±16,5	88,9±10,4	88,9±10,4
ХТ по схеме CMF+ЭТ	11	8,2±11,5	45,5±15,0	72,8±13,4	81,9±11,5	
Не проводилась	16	31,3±11,5	56,3±12,4	93,8±6,0	93,8±6,0	93,8±6,0

вается на скорости развития костного метастазирования.

У больных, не получавших адъювантного лечения, уровень РЭ, так же как и уровень РП, в первичной опухоли статистически значимо не влиял на скорость метастазирования в кости. У больных с рецепторонегативными опухолями как по РЭ, так и по РП не наблюдалось замедления костного метастазирования от проведения адъювантной ЭТ. Важно отметить, что проведение ХТ по схеме CMF у этой категории больных также не было эффективным. Табл. 2 характеризует динамику развития костных метастазов у больных с РЭ-позитивными опухолями. Видна тенденция к замедлению метастазирования у больных со всеми анализируемыми видами адъювантной терапии. Сходные тенденции наблюдались и у больных с рецепторопозитивными опухолями по РП (табл. 3).

Таким образом, способы защиты костной системы от метастатического поражения при РМЖ весьма несовершенны, это особенно актуально для больных с рецепторонегативными опухолями по РЭ или РП. У больных с рецепторопозитивными опухолями наблюдается замедление развития метастазов в костях при использовании любого из изученных видов адъювантной терапии, что особенно заметно на первом году после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В. В., Токарева Г. Д. // Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках (Статистический справочник). Ч. 1. — М., 1989. — С. 14—104.
2. Курбанова А. М., Зайченко Н. М. // Там же. — С. 119—140.
3. Кутателадзе Т. О., Морозкин И. Б., Портной С. М. // Сов. мед. — 1989. — № 11. — С. 16—19.
4. Портной С. М. Функциональное состояние и заболевания печени у больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
5. Холдин С. А. // Злокачественные опухоли. — Л., 1962. — Т. 3, ч. 1. — С. 31—167.
6. Breslow N. // Biometrika. — 1970. — Vol. 57. — P. 579—594.
7. Cox D. R. // J. roy. Statist. Soc. — 1972. — Vol. 34-B. — P. 187—220.
8. Cutler S. J., Ederer F. // J. chron. Dis. — 1958. — Vol. 8. — P. 669—713.
9. Mantel N. // Cancer Chemother. Rep. — 1966. — Vol. 50. — P. 163—170.
10. McGuire W. L., Clark G. M., Dressier L. G., Owens M. A. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1986. — Vol. 1. — P. 19—23.
11. Sherry M. M., Greco F. A., Jonson D. H. et al. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 81, N 3. — P. 381—386.

Поступила 14.03.90

EFFICACY OF SOME ADJUVANT THERAPY VARIANTS AND ESTROGEN AND PROGESTERON RECEPTORS LEVEL IN PATIENTS WITH STAGE II BREAST CANCER ACCOR-

DING TO THE ANALYSIS OF METASTAZING DYNAMICS IN THE BONES

T. O. Kutateladze, S. M. Portnoi, I. B. Moroshkin

Retrospective comparison of the efficacy of adjuvant therapy variants in stage IIA and IIB breast cancer without taking into account steroid hormone receptor level in the tumor has revealed that the combination of endocrine and chemotherapy (thiophosphamidum) proved the most effective in inhibiting bone metastases. Taking into consideration the retrospective character of this analysis the conclusions obtained may serve as the basis for prospective randomized trials.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-006.6-07

В. А. Хайленко, М. И. Давыдов, А. М. Новиков, Д. Л. Сперанский

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии

В последние годы активно изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров (антигенов, гормонов, ферментов, липидов, белков, метаболитов) в первичной и дифференциальной диагностике, мониторинге за радикально пролеченными больными и определении прогноза течения рака легкого [1, 2, 8, 10, 14, 19]. В ряде работ указывалось на возможность использования для этих целей циркулирующих липидосвязанных (ЛСК) и общих сиаловых кислот (ОСК). В крови больных раком легкого были обнаружены высокие уровни сиаловых кислот, достоверно превышающие показатели у здоровых доноров и у больных с неопухолевыми заболеваниями легких [6, 7, 11, 13, 15]. С другой стороны, в ряде работ указывалось, что при некоторых неопухолевых заболеваниях легкого также наблюдается повышение уровня циркулирующих сиаловых кислот [5, 12, 16]. Учитывая противоречивый характер этих данных, нами было проведено исследование уровней ЛСК и ОСК в сыворотке крови больных раком легкого и с другой легочной патологией для определения возможности использования этих маркеров в первичной и дифференциальной диагностике, мониторинге и определении индивидуального прогноза течения рака легкого.

Материалы и методы. Было обследовано 222 человека, из них 109 больных раком легкого и различными гистологическими типами (плоскоклеточный, железистый, мелкоклеточный рак) и формой роста (центральный и периферический), I—IV стадии заболевания у 36 больных раком легкого наблюдались в динамике (исследуемая группа); 83 боль-

ных с незлокачественной легочной патологией, из них 32 — хроническим бронхитом, 30 — хронической пневмонией, 10 — саркоидозом Бека, 9 — туберкулезом легких, 2 — аденомой бронхов (1-я контрольная группа) и 30 практически здоровых людей (2-я контрольная группа).

Сиаловые кислоты определяли во взятой натощак сыворотке крови, которая хранилась при -40°C , если не использовалась сразу после получения. ЛСК определяли по методу [9]. ОСК определяли следующим простым и быстрым способом [17]: к 0,2 мл сыворотки добавляли 1,5 мл 5 % HCl , энергично перемешивали и нагревали 5 мин при 100°C . Охлаждали на воздухе, центрифугировали 10 мин при 2500 об/мин и отбирали по 1 мл супернатанта (контроль — 1 мл 5 % HCl). Добавляли по 0,2 мл реактива Эрлиха (0,7 г п-диметиламинобензальдегида растворить в 150 мл концентрированной HCl и добавить 100 мл дистиллированной воды), перемешивали и нагревали 15 мин на кипящей водяной бане. Охлаждали на воздухе, добавляли по 1 мл H_2O и измеряли оптическую плотность при 525 нм на спектрофотометре «Uniscam SP-1700» (Англия). Поскольку этим методом нельзя непосредственно установить содержание ОСК в сыворотке, в 30 образцах различных сывороток определяли ОСК параллельно двумя методами: с тиобарбитуровой кислотой [18] и вышеописанным методом. На основании этих данных была получена экспериментальная формула для определения высокого содержания ОСК с реактивом Эрлиха: $D_{525} \times 426 = \text{ОСК}$ на 100 мл сыворотки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ЭВМ «Искра-1256» методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Во всех исследованных группах выявлена положительная корреляция между уровнями ЛСК и ОСК в сыворотке крови (см. таблицу).

Средние уровни ЛСК и ОСК у больных раком легкого достоверно выше ($p < 0,05$) аналогичных показателей у здоровых лиц и больных с хроническими незлокачественными заболеваниями легких (ХНЗЛ). Чувствительность для ЛСК составила 70,2 %, ОСК — 73,5 %, специфичность для ЛСК — 68,4 %, ОСК — 76,5 %.

Не найдено зависимости уровней сиаловых кислот от гистологического варианта, формы роста и стадии заболевания. Следует отметить, что из 10 больных раком легкого с I стадией уровни ЛСК были повышены у 8, а ОСК — у 7 (средние уровни маркеров соответственно 19,1 и 82,8 мг/дл).

Подобный факт наблюдался и у больных раком яичников [3]. Известно, что общим феноменом для многих злокачественных новообразований является интенсивное сбрасывание сиаловых кислот уже на ранних стадиях опухолевого роста.

На основании вышеизложенного можно заключить, что одновременное определение ЛСК и ОСК в крови при заболеваниях легкого позволяет до известной степени дифференцировать рак и неопухолевые заболевания при неясной клинико-рентгенологической и эндоскопической картине патологии легких. Вместе с тем диагностическое

применение этих маркеров ограничено, главным образом из-за их невысокой чувствительности.

У 36 больных раком легкого определяли уровни ЛСК и ОСК в динамике. Из 9 больных раком легкого с III стадией, которым была выполнена пробная торакотомия в связи с распространенностью опухолевого процесса, у 6 больных средние уровни ЛСК и ОСК оставались повышенными через 2 нед после операции и существенно не отличались от дооперационных уровней; у 1 больного содержание ЛСК было прежним, а ОСК снизилось с 87,5 до 65,9 мг/дл и у 2 больных отмечалось повышение ЛСК с 20,7 до 25 мг/дл и ОСК с 87,0 до 110,6 мг/дл.

Из 7 больных раком легкого с повышенным содержанием ЛСК и ОСК, которым проводилась только лучевая терапия, через 2 нед, 1 и 3 мес после окончания облучения уровни ЛСК и ОСК существенно не изменились.

Из 20 больных раком легкого с I—II стадией заболевания, которые были радикально оперированы, с исходно повышенным содержанием ОСК и ЛСК через 2 нед у 16 больных отмечалось снижение уровня ЛСК (в среднем с 20,8 до 16,1 мг/дл) и у 12 больных — снижение ОСК с 84,9 до 73,6 мг/дл (разница статистически недостоверна).

У 3 больных сохранялись повышенные уровни обоих маркеров и у 1 больного отмечено повышение ЛСК и снижение ОСК.

Через 3 мес после операции у 12 из 20 больных отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) обоих маркеров и еще у 2 больных — ЛСК. У остальных больных содержание сиаловых кислот достоверно не отличалось от исходных. Через 6 мес после операции — уровни маркеров были без дальнейшей динамики.

Из 6 больных, у которых ни один из маркеров не снижался, через полгода после операции, у 2 при контрольном исследовании выявлено прогрессирование заболевания (метастатическое поражение лимфатических узлов средостения у 1, метастазы в кости у 1).

Через 12 мес после операции у 2 больных вновь отмечено повышение содержания ЛСК и ОСК. При контрольном обследовании через 1,5 года у одного из них выявлен рецидив рака легкого. У остальных больных при контрольном динамическом обследовании данных за рецидив и прогрессирование заболевания не получено, наблюдения продолжается. Аналогичные наблюдения отмечены при рецидиве рака прямой кишки [4].

Несмотря на то что сиаловые кислоты не являются органоспецифичными маркерами рака легкого, полученные данные дают основание полагать, что определение ЛСК и ОСК может быть использовано в контроле за радикальностью хирургического лечения рака легкого, в мониторинге для доклинического выявления прогрессирования заболевания и определения индивидуального прогноза течения рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык Л. С., Любимова Н. В., Пашинцева Л. П. // Медицина и здравоохранение. Серия: Онкология. — М., 1989. — С. 1—61.
2. Габуния Р. И., Ткачева Г. А. // Радиомунологический анализ в онкологии. — М., 1984. — С. 1—167.

Содержание сиаловых кислот (в мг/дл) в сыворотке крови здоровых доноров и больных с различной легочной патологией ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число обследованных	ЛСК	ОСК
1-я — больные раком легкого	109	$21,3 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$86,4 \pm 2,5$ $p < 0,05$
2-я — больные ХНЗЛ	83	$14,8 \pm 0,8$	$71,4 \pm 3,1$
3-я — здоровые лица	30	$10,4 \pm 0,4$	$61,9 \pm 3,3$

Примечание. p — достоверность различий с 2-й и 3-й группами.

3. Махова Е. Е., Новиков А. М., Бассалык Л. С. // Акуш. и гин.—1985.—№ 3.—С. 54—55.
4. Ожиганов Е. Л., Новиков А. М., Бассалык Л. С. // Лабор. дело.—1987.—№ 3.—С. 204—207.
5. Сурина А. Г., Токарская Э. Б. // Там же.—1986.—№ 8.—С. 470—473.
6. Dnistrian A. M., Schwarz M. K. // Clin. Chem.—1981.—Vol. 27.—P. 1737—1739.
7. Hirshaut Y., Katopodis N., Stock C. C. // Proc. Amer. Ass. Cancer Res.—1981.—Vol. 22.—P. 186.
8. Iwahashi N., Tamura S., Fujii J. et al. // Lung Cancer.—1987.—Vol. 27, N 6.—P. 625—631.
9. Katopodis N., Hirshaut Y., Stock C. C. // Proc. Amer. Ass. Cancer Res.—1980.—Vol. 21.—P. 182.
10. Patel P. S., Baxi B. K., Balar D. B. // Neoplasma.—1989.—Vol. 36, N 1.—P. 53—59.
11. Prignitz R., Rainer K. // Krebskongress "Solide Tumoren und Metastasier", 15th.—München, 1980.—P. 362.
12. Raynes J. G. // Biomed. Pharmacother.—1983.—Vol. 37.—P. 136—138.
13. Santamaria L. et al. // Med. biol. Environ.—1984.—Vol. 12.—P. 595—598.
14. Schmid L., Lamerz K. // Nuklearmedizin.—1988.—Vol. 11, N 1.—P. 27—34.
15. Shamberger K. T. // J. clin. Chem., clin. Biochem.—1984.—Vol. 22.—P. 647—651.
16. Steffenelli N. et al. // J. Cancer Res. clin. Oncol.—1985.—Vol. 109.—P. 55—59.
17. Sydow G. // Biomed. Biochem. Acta.—1985.—Vol. 44.—P. 1721—1723.
18. Warren L. // J. biol. Chem.—1959.—Vol. 234.—P. 1971—1975.
19. Yasuda S. et al. // Lung Cancer.—1988.—Vol. 28, N 4.—P. 433—439.

Поступила 24.12.89

CLINICAL VALUE OF SIALIC ACIDS IN LUNG CANCER PATIENTS

V. A. Khailenko, M. I. Davidov, A. M. Novikov, D. L. Speransky

Levels of lipid-associated (LSK) and common sialic acids (OSK) were determined in serum in 109 lung cancer patients, from which 36 patients were observed — in dynamics, 83 patients — with benign lung pathology and 30 healthy persons. The mean levels of LSK and OSK in lung cancer patients (21,3 & 86,4 mg/dl, respectively) were reliably greater ($p < 0,05$) than similar indexes in control groups. Sensitivity for LSK was 70,2 %, OSK — 73,5 %; specificity for LSK was 68,4 %, OSK — 76,5 %. The basic limitation of sialic acids utilization as markers in the diagnosis of lung cancer is their low sensitivity. Determination of LSK & OSK may be used in controlling radicality of surgical treatment in monitoring and determination of individual (or personal) prognosis in lung cancer treatment course.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616.24-006.6:616.36

Г. А. Богуш, С. М. Ситдикова, Б. Е. Полоцкий, А. Е. Золотарев, А. Локшин, М. И. Давыдов, Н. М. Аль-Ансари

АКТИВНОСТЬ МОНООКСИГЕНАЗ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей и НИИ клинической онкологии

Большинство лекарственных препаратов, в том числе и противоопухолевых, метаболизируются монооксигеназами печени (МОП). При этом в ходе метаболизма может изменяться биологическая активность исходного соединения: снижаться или усиливаться токсичность, увеличиваться или уменьшаться специфическое действие [1, 10]. Иными словами, активность МОП наряду с чувствительностью опухолевых клеток к препарату является важным фактором, регулирующим эффективность действия цитостатика.

Это определяет необходимость оценки состояния МОП у онкологических больных, с тем чтобы при разных патологиях выявить группы пациентов со сниженной активностью МОП, которым для индивидуальной оптимизации цитостатической терапии перед началом лечения следует проводить корректирующую стимуляцию этой ферментной системы печени.

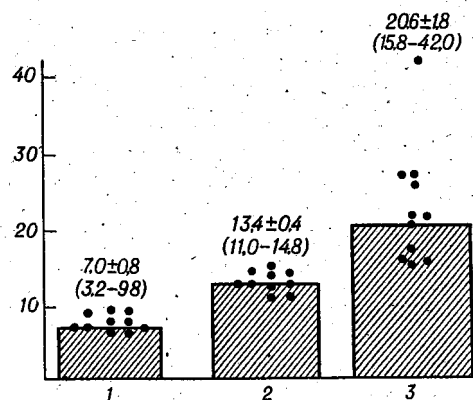
В настоящей работе с этой целью оценена активность МОП у больных с локорегиональным распространением рака легкого до начала проведения специфического лечения.

Методика исследований. Обследовано 34 больных с локорегиональным распространением рака легкого в возрасте 45—68 лет. У 27 больных — плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки, у 6 — аденокарцинома и у 1 — недифференцированный рак.

Об активности МОП судили по периоду полужизни в слюне не модельного препарата антипирина ($T_{1/2}$ АП). АП больные получали натощак перорально в дозе 15 мг/кг. Накануне и в день обследования исключался прием других лекарств. Перед приемом АП, а также через 3, 6, 9, 12 и 24 ч больные собирали по 3 мл слюны. Концентрацию АП в слюне определяли спектрофотометрически [6].

Статистическую обработку результатов проводили методом Фишера — Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Данные оценки активности МОП и $T_{1/2}$ АП представлены на рисунке. Средний $T_{1/2}$ АП по всей группе обследованных больных составил $13,9 \pm 1,4$ ч, что практически совпадает со средними значениями $T_{1/2}$ АП, полученными при обследовании взрослых здоровых добровольцев [1, 6, 10, 11]. Обращает на себя внимание, однако, огромный индивидуальный разброс значений этого показателя — от 3,2 до 42 ч. Именно это и побудило нас по результатам обследования разделить больных на 3 группы: с высокой, умеренной и низкой активностью МОП. По аналогии с терминологией, предложенной G. Kellerman и соавт. [8], это группы активных, умеренных и медленных метаболизаторов. Разделение на группы проводили с учетом среднего «нормального» уровня метаболизма у здоровых взрослых добровольцев, который, по данным разных авторов, колеблется в пределах значений $T_{1/2}$ АП 11,0—12,5 ч [1, 6, 10, 11]. Больные с близ-



$T_{1/2}$ АП в слюне у больных раком легкого.

По оси абсцисс — группы больных: 1 — активные метаболизаторы; 2 — умеренные метаболизаторы; 3 — медленные метаболизаторы; по оси ординат — $T_{1/2}$ АП, ч. Точками отмечены индивидуальные значения $T_{1/2}$ АП. Заштрихованные столбцы — средние значения $T_{1/2}$ АП в группе. Над столбцами указаны средние значения $T_{1/2}$ АП + стандартное отклонение, в скобках — минимальные и максимальные индивидуальные значения $T_{1/2}$ АП в группе. Различия $T_{1/2}$ АП между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группой статистически достоверны ($p < 0,001$). Суммарно по всем обследованным больным $T_{1/2}$ АП = $13,9 \pm 1,4$ ч