

10-летняя выживаемость составила 100 %. Следует отметить, что все больные были с поражением одного коллектора лимфатических узлов и с локализацией процесса в подмышечной и паховой областях.

12 больных лечились различными методами. Один больной после химиолучевой и иммунотерапии умер через 14 мес после окончания лечения. 2 больных, у которых хирургическое лечение сочеталось с химиолучевым, умерли в течение первого года. Из 2 больных, получавших химиолучевое лечение, один умер через 6 мес, один жив в течение 8 лет.

Один больной после лучевой терапии умер через 4 мес. 2 больных, которые получали симптоматическое лечение, умерли в течение первого года. 4 больных после оперативного вмешательства и лучевой терапии умерли в течение первых двух лет.

Таким образом, больные с метастазами меланомы в периферические лимфатические узлы без выявленной первичной опухоли не являются «безнадежными» и требуют пристального внимания клиницистов-онкологов.

Выводы

1. Наиболее неблагоприятный прогноз имеют больные с локализацией метастазов меланомы в лимфатических узлах шеи и при поражении нескольких коллекторов лимфатических узлов.

2. Больные со спонтанной регрессией меланомы кожи имеют лучший прогноз по сравнению с больными, у которых никаких признаков спонтанной регрессии, как и признаков самого первичного очага на коже не было.

3. Методом выбора лечения больных с метастазами меланомы в периферические лимфатические узлы без выявленной первичной опухоли является при операбельных формах хирургическое лечение в комбинации с химио- и иммунотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р. И., Анисимов В. В., Пахомов А. Г. // *Вопр. онкол.* — 1982. — № 9. — С. 111—113.
2. Хасанов Ш. Р., Яворский В. В., Демидов Л. В. // *Там же.* — 1987. — № 3. — С. 36—39.
3. Aabo K. // *Ugeskr. laeger.* — 1987. — Vol. 149. — P. 76—79.
4. Abbruzzese J. L., Raber M. N., Frost Ph. // *Cancer Bull.* — 1989. — Vol. 41. — P. 157—161.
5. Baab G. H., Bride C. M. // *Arch. Surg.* — 1975. — Vol. 8. — P. 896—900.
6. Canonico A. N. // *Rev. argent. cancerol.* — 1980. — Vol. 18. — P. 7—13.
7. Chang P., Knapper W. A. // *Cancer.* — 1982. — Vol. 49. — P. 1106—1116.
8. Jungi W. F., Osterwalder B. // *Schweiz. med. Wschr.* — 1990. — Bd 120. — S. 1237—1279.
9. McGovern V. J. // *Pathology.* — 1975. — Vol. 7. — P. 91—99.
10. Spiro R. H., De Ros A., Strong E. W. // *Amer. J. Surg.* — 1986. — Vol. 146. — P. 441—446.

Поступила 06.06.91

Л. С. Бассалык, Н. Е. Кушлинский, З. В. Кузьмина

ПОЛИПЕПТИДНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА В КРОВИ ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ КОСТИ

НИИ клинической онкологии

Рост и развитие скелета, как и различных тканей организма, является комплексным процессом, в котором важная роль принадлежит гормонам и полипептидным факторам роста [1, 5, 19]. В этом процессе особое значение имеют соматомедин-С, инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР), соматотропный гормон (СТГ) [3, 4, 12]. Концентрация этих соединений в крови подвержена колебаниям и зависит от возраста и пола, уровня половых стероидных гормонов (в пубертатном периоде) и ряда других факторов [6, 7, 11]. Значительный интерес представляет ИФР-1, который согласно существующим данным активно участвует в патофизиологии различных расстройств, связанных с ростом, в том числе и новообразованиях костей [4, 14]. Синтезируется этот пептид в основном в печени. Однако различные ткани (кости, почки, легкие, сердце и др.) также обладают способностью синтезировать ИФР-1 [4]. Этот гормон наряду с другими полипептидными факторами [14, 17] действует на остеобластоподобные клетки и является потенциальным стимулятором синтеза гликогена в костях, стимулирует дифференцировку клеток (маркером этого эффекта является повышение активности щелочной фосфатазы), хондроциты и оказывает влияние на гомеостаз и метаболизм глюкозы, взаимодействуя с инсулином [2, 13]. С этих позиций исследования ИФР-1, инсулина и С-пептида у больных саркомами костей представляют значительный интерес. С другой стороны, СТГ, являясь одним из основных факторов, регулирующих синтез ИФР-1, модулирует эффекты этого гормона на клетках и тканях-мишенях, оказывая влияние и на уровень ИФР-1 в крови. ЭФР также участвует в регуляции пролиферации и дифференцирует функции различных тканей. В то же время в нормальных и трансформированных клетках его воздействие различается [4]. Экскреция с мочой ЭФР при различных злокачественных новообразованиях повышена. Следует подчеркнуть, что воздействие всех перечисленных факторов на ткани-мишени неоднозначно у плода, в пубертатном периоде и у взрослого организма. Учитывая чрезвычайную сложность проблемы участия перечисленных выше факторов в стимуляции роста и прогрессии опухолей костей и их сложные и многофакторные взаимодействия на уровне клеток, связанные с их ауто- и паракриной функцией, в задачу настоящего исследования входило сравнительное изучение концентраций полипептидных факторов роста в плазме крови подростков в контроле, у больных первичной остеогенной саркомой, а также доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей.

Материалы и методы. Обследовано 45 подростков, больных первичной остеогенной саркомой кости, 10 подростков с добро-

качественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей (все мужского пола). Контрольную группу составили 15 здоровых мальчиков пубертатного периода. Обследованные больные были разделены на 3 группы. Средний возраст больных 1-й группы $17,7 \pm 0,7$ года, 2-й группы — $17,5 \pm 0,7$ года, 3-й группы — $16,5 \pm 0,6$ года, контрольной — $15,7 \pm 0,2$ года.

В 1-ю группу вошли 25 подростков с впервые выявленной остеогенной саркомой кости без метастазов в легких. При этом у большинства из них (92 %) опухоль локализовалась в длинных трубчатых костях конечностей. Клинико-рентгенологический диагноз опухоли у всех подтвержден данными морфологического исследования согласно классификации [9]. Все больные имели типичный вариант остеогенной саркомы и до исследования полипептидных факторов роста в крови никакого лечения не получали.

2-ю группу составили 20 подростков, больных остеогенной саркомой с метастазами в легких, первичный очаг опухоли у которых был удален ранее, все они получали в послеоперационном периоде курсы адъювантной химиотерапии — монохимиотерапию адриамицином или полихимиотерапию по схеме CAP (указанные схемы химиотерапии применяются в лечении больных остеогенной саркомой в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата). Исследование полипептидных факторов роста во 2-й группе больных проводилось на фоне обнаружения метастазов опухоли в легких. Однако следует отметить, что генерализация опухолевого процесса у больных этой группы наступила на разных этапах заболевания. Так, у 10 подростков метастазы остеогенной саркомы в легких выявлены в первые 2—7 мес от начала лечения на фоне проводимой химиотерапии, а у остальных 10 больных — через 4—9 мес после ее окончания.

В 3-й группе полипептидные факторы роста определяли до проведения лечения у 10 подростков с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей (хондробластома — 2, энхондрома — 1, остеохондрома — 2, остеоид-остеома — 1, косто-хрящевой экзостоз — 1, доброкачественная фиброзная гистиоцитома — 1, аневризальная костная киста — 1, оссифицирующая гематома — 1).

Следует отметить, что группы обследованных больных и контроля не отличались достоверно друг от друга по основным антропометрическим показателям (линейной длине и массе тела), а также по степени выраженности полового развития, определение которого проведено по методу [6].

Концентрации полипептидных факторов роста измеряли в пробах плазмы крови, собранных натощак с 8.00 до 9.00 ч (ЭДТА добавляли в концентрации 7,5 мг на 5,0 мл цельной крови) с помощью радиоиммунологических наборов различных фирм: СТГ ("International CIS", Франция), ИФР-1 и ЭФР ("Amersham", Великобритания), инсулин (ИБОХ АН БССР), С-пептид ("Mallinckrodt Diagnostica", ФРГ).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что уровень ИФР-1 у больных остеогенной саркомой без отдаленных метастазов был достоверно увеличен в сравнении с контрольной группой в 1,5 раза, а по сравнению с пациентами в стадии диссеминации опухоли — в 2,1 раза (см. таблицу). Отмечена также положительная корреляционная зависимость между концентрацией ИФР-1 и инсулином, особенно выраженная в группе с метастатическим поражением легких. Уровень СТГ в плазме крови распределялся аналогично ИФР-1, а именно, наиболее высокий — у больных остеогенной саркомой с метастазами и без метастазов в легких, достоверно превышал его концентрацию в контроле. В то же время в соответствующей группе больных доброкачественными опухолями и

опухолеподобными поражениями костей содержание СТГ было только в 2 раза выше в сравнении с его уровнем, наблюдаемым в контрольной группе подростков. Не обнаружено существенных различий в уровне ЭФР между группами больных подростков и в контроле. Следует отметить только тенденцию к повышению содержания ЭФР в крови подростков при метастазах остеогенной саркомы в легких.

Одной из основных патофизиологических особенностей остеогенной саркомы является интенсивный местный рост и дистантное метастазирование опухоли преимущественно в легкие. Согласно существующим представлениям [15], регуляция пролиферации, вероятно, медируется двумя различными путями: связыванием таких факторов роста, как СТГ, ИФР-1 или инсулина, ЭФР — специфическими рецепторами и активацией тирозин-специфических киназ. Другие факторы роста, такие полипептиды, как бомбезин, тромбин, PDGF и др., дополнительно медируют митогенные сигналы вышеуказанных полипептидных факторов роста. Кроме того, быстропролиферирующие клетки сами продуцируют ИФР-1, ЭФР и другие факторы роста, что подтверждает их аутокринный пролиферативный эффект [4, 10]. Результаты, полученные нами в группе больных остеогенной саркомой, согласуются с исследованиями авторов [2, 13], также обнаружившими увеличение активности соматомединов в крови у большинства больных остеогенной саркомой. При этом исследователями установлена способность клеток саркомы кости синтезировать соматомедины [2], что подтверждает возможность паракринного воздействия полипептидных факторов роста опухолевых клеток на рост и пролиферацию этих новообразований. Заслуживают внимания обнаруженные нами прямые корреляционные взаимоотношения между повышением уровня СТГ, ИФР-1, инсулина и С-пептида у больных остеогенной саркомой и интенсивностью пролиферативных процессов при метастазировании. Так, повышение уровня ИФР-1 может быть обусловлено интенсивной деятельностью пролиферирующих клеток саркомы. При этом ИФР-1 может стимулировать синтез гликогена в остеобластах и ДНК, а также усиливать пролиферацию хондроцитов [20]. Следовательно, само увеличение ИФР-1 в сыворотке крови может явиться фактором, обладающим не только паракринным, но и аутокринным эффектом.

Мы попытались также объяснить повышение уровня инсулина и С-пептида у больных остеогенной саркомой в стадии диссеминации процесса без выраженных клинических и лабораторных признаков синдрома гипогликемии. Вполне возможно, что синтезируемый и секретируемый инсулин и С-пептид функционально малоактивны. По-

Концентрация полипептидных факторов роста в плазме крови подростков, больных остеогенной саркомой, доброкачественными опухолями и опухолеподобными процессами костей

Исследуемый показатель	Остеогенная саркома (нелеченные больные)	Остеогенная саркома (в стадии диссеминации)	Доброкачественные опухоли, опухолеподобные поражения костей	Контроль
ИФР-1	$54,4 \pm 1,5$	$82,0 \pm 4,8$	$24,5 \pm 6,0$	$38,4 \pm 5,1$
Инсулин	$0,114 \pm 0,026$	$0,215 \pm 0,65$	$0,110 \pm 0,025$	$0,088 \pm 0,01$
С-пептид	$0,78 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,23$	$0,95 \pm 0,18$	$0,78 \pm 0,18$
ЭФР	$1,69 \pm 0,42$	$2,65 \pm 0,54$	$1,89 \pm 1,29$	$2,41 \pm 0,94$
СТГ, мкг/л	$8,7 \pm 1,1$	$12,9 \pm 1,6$	$5,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,4$

добная ситуация наблюдается в период внутриутробного развития плода [10]. Следует также указать, что ИФР-1 и 2 вместе с фактором роста нервов имеют структурное сходство с биологически неактивным проинсулином.

И, наконец, выявленное нами значительное увеличение уровней СТГ и ИФР-1 заслуживает особого внимания. Согласно существующим представлениям, СТГ является одним из главных гормонов, регулирующих концентрацию ИФР-1 в сыроворотке крови. Число фактов, подтверждающих этот феномен, вполне достаточно. Так, у больных с недостаточностью СТГ уровень ИФР-1 значительно снижен, повышение уровня СТГ при акромегалии сопровождается гиперсекрецией ИФР-1 [8]. В то же время в условиях эксперимента *in vitro* ИФР-1 стимулировал рост клеток и при отсутствии СТГ. Вместе с тем СТГ является одним из наиболее важных регуляторных факторов синтеза ИФР-1 и модуляции его эффектов на клетках-мишенях, в том числе и опухолевых. Таким образом, следует полагать, что аутокринный и паракринный эффекты СТГ и ИФР-1 могут иметь важное значение в развитии и прогрессии остеогенной саркомы. В перспективе определение рецепторов СТГ и ИФР-1 в остеогенных саркомах костей представит возможность определять чувствительность опухолей к аналогам соматостатина, а их использование (с целью блокирования действия полипептидных факторов роста на опухолевые клетки-мишени) может быть применено в патогенетической терапии этих заболеваний. Это особенно важно, так как в настоящее время уже синтезирована группа антагонистов полипептидных факторов роста (аналогов соматостатина), которые с успехом применяются в лечении онкологических больных [16, 18].

Выводы

1. У подростков, больных остеогенной саркомой, отмечено значительное повышение в плазме крови инсулиноподобного фактора роста I и соматотропного гормона по сравнению с контролем и подростками, больными доброкачественными новообразованиями и опухолеподобными процессами костей.

2. Наиболее высокие концентрации инсулиноподобного фактора роста I, соматотропного гормона и инсулина обнаружены при диссеминации остеогенной саркомы в легких независимо от того, когда выявлены метастазы: на фоне проводимой комбинированной терапии или после ее окончания.

3. Установлено, что значительное повышение уровня инсулина и С-пептида в крови больных остеогенной саркомой не сопровождалось синдромом гипогликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Секрция гормона роста в норме и патологии. — М., 1979.
2. Васильева И. А., Ионов А. А., Бородин А. Ф. // Вопр. онкол. — 1982. — № 7. — С. 38—41.
3. Касаткина Э. П., Матковская А. Н., Волкова Т. Н. и др. // Дифференциальная диагностика и терапия задержки роста у детей: Сборник научных трудов «Гормон роста человека». — Пушкино, 1988. — С. 41—45.
4. Кусень С. И., Стойка Р. С. // Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. — М., 1985.
5. Сельверова Н. Б. // Возрастные особенности физиологи-

- ческих систем детей и подростков. — М., 1977. — Т. 2. — С. 129—130.
6. Жуковский М. А. // Нарушения полового развития. — М., 1989.
7. Bucher H., Zapf J., Forresani T. et al. // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 209. — P. 1142—1146.
8. Clemmons D., Underwood L. // J. Clin. Endocr. Met. — 1986. — Vol. 16. — P. 629—653.
9. Dahlin D., Unni K. // Bone Tumors: general aspects and date on 8 542 cases. — 4-th ed. — Springfield. — Illinois. — USA. — Thomas Ch. C., 1986.
10. Daughaday W., Heath E. // J. Clin. Endocr. — 1984. — Vol. 13. — P. 207—211.
11. D'Eroole A. // J. Development Physiol. — 1987. — Vol. 9. — P. 481—495.
12. Furlanetto R. W., Cara T. F. // Hormone Res. — 1986. — Vol. 24. — P. 177—184.
13. Goodman M. A., McMaster T. H., Drash A. L. et al. // Cancer. — 1979. — Vol. 42. — P. 602—610.
14. Heldin C.-H., Westermark B. // Europ. J. Biochem. — 1989. — Vol. 184. — P. 487—494.
15. Koop R., Pfeiffer A. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 6490—6496.
16. Parmar H., Bogden A., Mollard M. et al. // Cancer Treat. Rev. — 1989. — Vol. 16. — P. 95—115.
17. Pfeilschifter T., D'Souza S., Mundy G. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121. — P. 212—218.
18. Reubi J. // Acta endocr. (Kbh). — 1989. — Vol. 109. — P. 108—114.
19. Van Wyk J. // The biology of normal human growth / Ed. F. Ritren. — New York, 1983.
20. Zapf J., Froesch E. // Hormone Res. — 1986. — Vol. 24. — P. 121—130.

Поступила 28.02.91

© Е. Б. ПОЛЕВАЯ, В. И. КУПИН, 1991

УДК 615.322:582.892[.03:616-006].015.46

Е. Б. Полевая, В. И. Купин

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕУТЕРОКОККА В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей

Экспериментальные работы, посвященные изучению неспецифического действия элеутерококка при лучевой болезни, а также снижение токсического действия цитостатиков помогли определить группы больных для клинического испытания препарата.

Проведено рандомизированное клиническое исследование по изучению иммуномодулирующего, антиоксидантного и протекторного действия элеутерококка у 134 больных местнораспространенным раком молочной железы III стадии (T2—4N2—3M0) в возрасте 45—57 лет. Больные были разделены на контрольные (66 больных) и опытные (68) группы.

Больные 1-й контрольной группы (16) получали в предоперационном периоде лучевую терапию в режиме крупного фракционирования (по 5 Гр в течение 4 дней, СОД 20 Гр) с последующей радикальной мастэктомией, выполняемой на следующий день после завершения лучевой терапии; 2-й контрольной (20) — лучевую терапию в режиме мелкого фракционирования (по 2 Гр в течение 20 дней, СОД 40 Гр) с последующей радикальной мастэктомией через 3 нед после окончания лучевой терапии; 3-й контрольной (10) — лучевую терапию по радикальной программе, проводив-