

Analysis of radiation treatment results after local hyperthermia and metronidasole in 101 patients with local spread primary non-operable and relapse rectum cancer is presented in this paper. A considerable intensification of antitumor action after radiation in combination with radiomodifiers is detected. Radiation therapy with the local hyperthermia was performed in 40 patients. It gave the opportunity to reach a complete or expressed tumor, regression (more than 50 %) in 25 (62 %) cases, and among them in 9 (24 %) patients radical operations were performed. After radiation therapy with hyperthermia and metronidasole administrated perorally in 20 primary non-operable patients in 18 (90 %) patients we have got tumor regression and this allowed to perform radical surgery. After radiation treatment in 41 patients only 6 (15 %) patients had tumor regression. The rate of general and local reactions in all groups was nearly the same: 49 %, 43 % and 45 %. Patients with relapse rectum cancer after radiation treatment had been alive only for 8 months, after thermoradiotherapy — 15,3 months, after combined treatment (thermoradiotherapy and surgery) — 32,8 months. In 20 patients treated by polyradiomodified radiotherapy 16 patients (80 %) had been alive for more than 2 years. Thus, we can state that the radiomodifiers improve the results of treatment in patients with local spread primary and relapse rectum cancer.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.33-006+616.345/351-006:612.015.348

Г. Н. Зубрихина, О. В. Чистякова, В. И. Роттенберг, А. М. Нечипай

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В ПРОГНОЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА, ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШОК

НИИ клинической онкологии

Метод проточной цитометрии позволяет получить при исследовании одного образца опухоли два важных параметра — показатели пloidности и пролиферативной активности клеток, характеризующих поведение опухоли и скорость ее роста. Ряд авторов отмечают прямую корреляцию этих показателей с выживаемостью больных, выделяя высокую пролиферативную активность клеток опухоли и анеуплоидный характер распределения ДНК как менее благоприятные факторы прогноза и, наоборот, диплоидное распределение ДНК как благоприятный прогностический критерий [2, 3, 5—7, 9, 11].

Задача настоящего исследования — оценить клиническое значение этих показателей при раке желудка (РЖ), толстой и прямой кишок (РТПК).

Обследован 161 больной: 94 больных РЖ, 67 — РТПК. Материалом для исследования служили биоптаты, полученные при гастро- и колоноскопии опухолей. Все больные были оперированы в ВОНЦ АМН СССР. 4 больным РЖ IV стадии произведена пробная лапаротомия и 4 больных умерли в послеоперационном периоде от осложнений, эти больные исключены из анализа выживаемости.

Гистологический вариант РТПК устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ № 15 (1975 г.), а РЖ — гистологической классификацией Японского общества по изучению рака желудка в модификации Н. А. Краевского и В. И. Роттенберг (1979 г.) и классификацией ВОЗ № 18 (1977 г.). Во всех случаях в качестве контроля изучались мазки-отпечатки с опухоли.

Определение содержания ДНК выполняли на проточном цитометре ICP 11 ("Phywe", ФРГ). Исследовали фиксированную этанолом суспензию

клеток с окраской их специфичными для ДНК флюорохромами: Ethidium bromide ("Sigma") и Mithramycin ("Serva") в равных объемах [1].

В качестве контроля положения диплоидного пика на ДНК-гистограмме (2с значение ДНК) использовали лимфоциты здоровых лиц, а также клетки неизменной слизистой оболочки желудка (86 исследований) и кишок (55 исследований), взятые у тех же больных на некотором расстоянии от опухоли. Результат получали в виде ДНК-гистограмм распределения клеток по интенсивности флюоресценции, выраженной в условных единицах. При наличии 1 пика на ДНК-гистограмме в области 2с значения ДНК опухоль расценивали как диплоидную, при наличии 2 или нескольких пиков — как анеуплоидную. Для характеристики положения на ДНК-гистограмме пика анеуплоидных клеток использовали индекс ДНК (ИДНК) — отношение положения (номер канала) анеуплоидного пика к диплоидному, принятому за 1 [4]. Для уточнения пloidности клеток опухоли клеточную суспензию дополнительно обрабатывали гепарином (10 МЕ на 1 мл суспензии клеток) фирм «Weddel, Pharmaceutical Ltd.» (Англия) и «Спофа» (Чехословакия). Расчет доли клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла, осуществляли по принципиальной схеме обсчета кривых, предложенной Т. Lindmo [8], заключающейся в определении площади, занимаемой на ДНК-гистограмме этими клетками. Область между положением клеток в $G_{0/1}$ и G_2+M фазе относили к S-фазе клеточного цикла; граничные зоны между долей клеток в $G_{0/1}$ и S, а также между S и G_2+M фазой цикла (заштрихованные участки, рис. 1, 2) делили поровну между этими долями.

Были выделены три наиболее характерных типа ДНК-гистограмм (рис. 1, а—г): к I типу отнесены ДНК-гистограммы диплоидных опухолей с низкими показателями пролиферативной активности клеток (число клеток в S-фазе клеточного цикла не более 7 %, индекс пролиферативности (ИП) не более 15 %); II тип был представлен диплоидными опухолями с умеренными показателями пролиферации (число клеток в S-фазе 7—11 %, ИП менее 25 %) и анеуплоидными опухолями с умеренными и низкими показателями пролиферации или неопределяемыми из-за небольшого числа (менее 40 %) анеуплоидных клеток; III тип составили ДНК-гистограммы анеуплоидных опухолей с высокими показателями пролиферативной активности клеток (число клеток в S-фазе клеточного цикла более 11 % и ИП более 25 %). В соответствии с установленным типом ДНК-гистограмм проведен сравнительный анализ показателей с морфологическими характеристиками и клиническим течением болезни.

Выживаемость определяли по методу, основанному на составлении таблиц дожития («Life Table») в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Женева, 1979 г.). Статистическую обработку проводили по методу Вилкоксона в модификации к методу «Life Table».

При РЖ в 44 наблюдениях выявлено диплоидное распределение ДНК и в 50 (53,2 %) — анеуплоидное; при РТПК в 24 и 43 (64,2 %) соответственно. Различия в распределении больных по

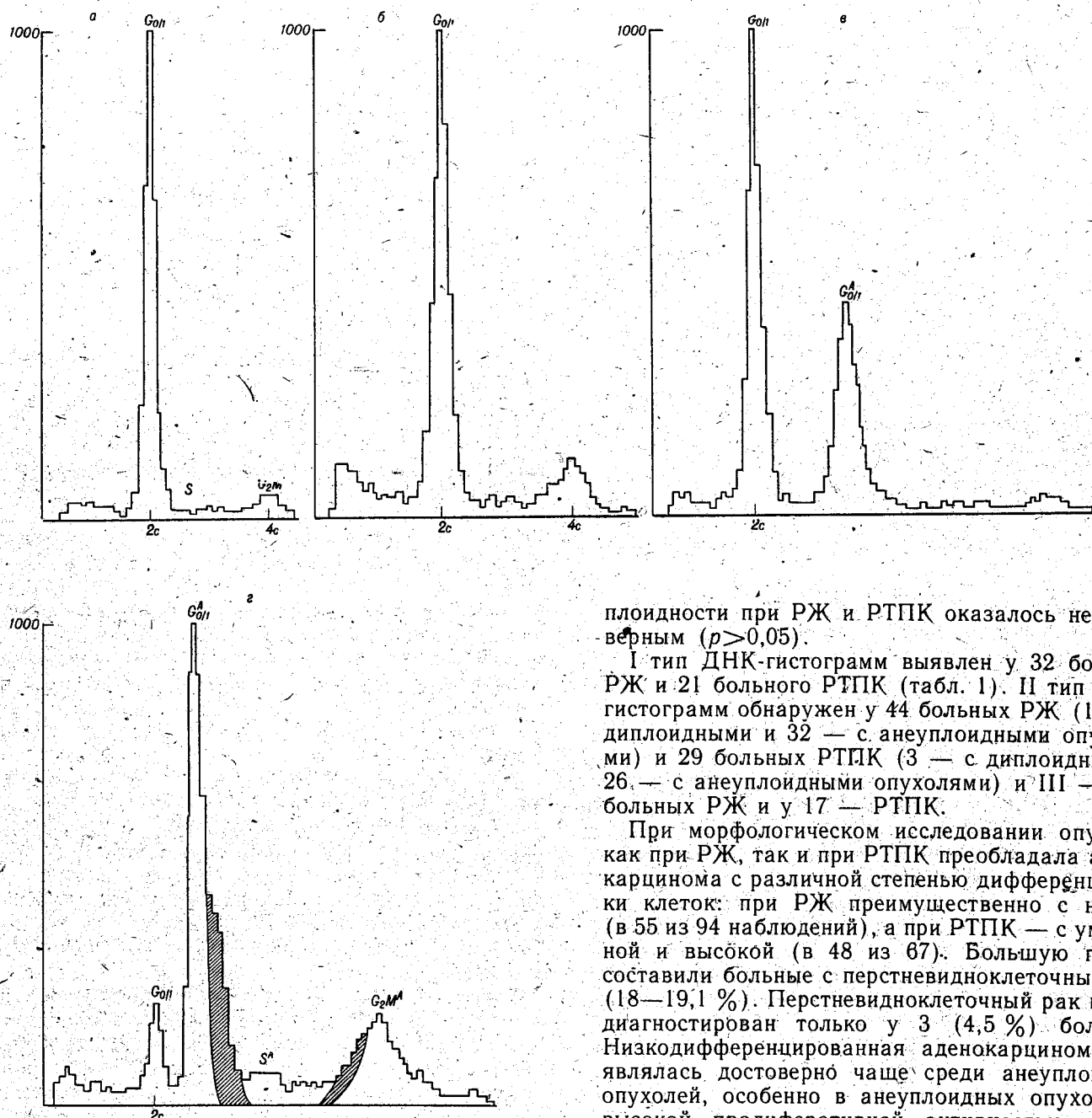


Рис. 1. Типы ДНК-гистограмм при РЖ и РТПК.

а — I тип — диплоидная опухоль с низкой пролиферативной активностью клеток (число клеток в S-фазе 2,0 %, G₂+M — 7,2 %); б — II тип — диплоидная опухоль с умеренной пролиферативной активностью клеток (число клеток в S-фазе 9,7 %, G₂+M — 15,0 %); в — II тип — анеуплоидная опухоль с умеренной пролиферативной активностью (число клеток в S (A)-фазе 9,4 %, G₂+M (A) 8,2 %); г — III тип — анеуплоидная опухоль с высокой пролиферативной активностью клеток (число клеток в S (A)-фазе 19,2 %, в G₂+M (A) 27,4 %). Заштрихованные участки: доли клеток S-фазы клеточного цикла. По оси абсцисс — интенсивность флуоресценции (в усл. ед.); по оси ординат — число клеток на 1 канал.

плоидности при РЖ и РТПК оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

I тип ДНК-гистограмм выявлен у 32 больных РЖ и 21 больного РТПК (табл. 1). II тип ДНК-гистограмм обнаружен у 44 больных РЖ (12 — с диплоидными и 32 — с анеуплоидными опухолями) и 29 больных РТПК (3 — с диплоидными и 26 — с анеуплоидными опухолями) и III — у 18 больных РЖ и у 17 — РТПК.

При морфологическом исследовании опухолей как при РЖ, так и при РТПК преобладала аденокарцинома с различной степенью дифференцировки клеток: при РЖ преимущественно с низкой (в 55 из 94 наблюдений), а при РТПК — с умеренной и высокой (в 48 из 67). Большую группу составили больные с перстневидноклеточным РЖ (18—19,1 %). Перстневидноклеточный рак кишок диагностирован только у 3 (4,5 %) больных. Низкодифференцированная аденокарцинома выявлялась достоверно чаще среди анеуплоидных опухолей, особенно в анеуплоидных опухолях с высокой пролиферативной активностью клеток (III тип ДНК-гистограмм), тогда как высокодифференцированная аденокарцинома — чаще в диплоидных: число аденокарцином с низкой степенью дифференцировки клеток составило при I типе ДНК-гистограмм РЖ 28,1 %, а при III — 88,9 % ($p < 0,001$); при I типе РТПК — 4,8 %, а при II и III — 27,6 и 29,4 % ($p < 0,02$) соответственно (табл. 2). Все случаи перстневидноклеточ-

Таблица 1

Распределение больных РЖ и РТПК в соответствии с типом ДНК-гистограмм и стадией заболевания

Стадия заболевания	РЖ				РТПК			
	всего больных	число больных при разных типах ДНК-гистограмм			всего больных	число больных при разных типах ДНК-гистограмм		
		I тип	II тип	III тип		I тип	II тип	III тип
I—IIIA	35	14	14	7	42 (40)	14 (13)	19 (18)	9
IIIB	37	13	17	7	9	2	4	3
IV	22 (17)	5	13 (10)	4 (2)	16 (15)	5	6 (5)	5
Итого	94 (89)	32	44 (41)	18 (16)	67 (64)	21 (20)	29 (27)	17

Примечание. В скобках — число больных, взятых в анализ выживаемости.

Таблица 2

Гистологический вариант при разных типах ДНК-гистограмм у больных РЖ и РТПК

Гистологический вариант	РЖ			РТПК		
	тип ДНК-гистограмм					
	I	II	III	I	II	III
Аденокарцинома:						
низкодифференцированная	9 28,1 %	30 68,2 %	16 88,9 %	1 4,8 %	8 27,6 %	5 29,4 %
умереннодифференцированная	2	4	2	2	16	12
высокодифференцированная	5	4	0	11	4	0
со слизеобразованием	1	3	0	5	0	0
Перстневидноклеточный рак	15	3	0	2	1	0
Всего . . .	32	44	18	21	29	17

ного рака, за исключением одного, оказались диплоидными по содержанию ДНК.

Большее половины опухолей (57—61,3 %) имели значение ДНК, близкое к тетраплоидному (ИДНК 1,51—2,20). Однако при РЖ достоверно больше ($p < 0,05$) опухолей располагалось в околодиплоидной области (ИДНК 1,10—1,50) и с ИДНК больше 2,20 (рис. 2). Не выявлено различий по ИДНК между больными со II и III типом ДНК-гистограмм в каждой нозологической форме опухоли.

Анализ выживаемости больных показал, что как при РЖ, так и при РТПК выживаемость больных зависела от стадии заболевания (табл. 3), а в каждой стадии — от плоидности и пролиферативной активности клеток опухоли (типа ДНК-гистограмм). 3- и 5-летняя выживаемость больных РЖ при I—III стадии заболевания с I типом ДНК-гистограмм составила 100 и 83,3 %; а с III типом — всего 36,3 и 18,2 % соответственно ($p < 0,005$). При РТПК 3- и 5-летняя выживаемость больных с I типом ДНК-гистограмм была равна 93,1 и 72,5 %, а с III — 32,4 и 10,2 % соответственно. Выживаемость больных со II типом ДНК-гистограмм при I—III стадии хотя и была несколько ниже, чем у больных с I типом, однако статистически не отличалась от выживаемости больных этой группы, занимая как бы промежуточное положение между больными с I и III типом ДНК-гистограмм (рис. 3, а). При IIIB и

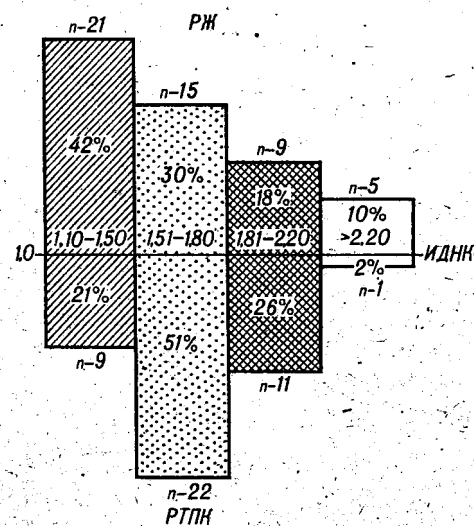


Рис. 2. Распределение анеуплоидных опухолей по индексу ДНК (ИДНК) при РЖ и РТПК.

IV стадии заболевания наблюдался аналогичный характер распределения кривых выживаемости (рис. 3, б, в), однако при РТПК выживаемость больных со II типом ДНК-гистограмм приближалась к выживаемости больных с III типом, статистически достоверно отличаясь от кривой выживаемости больных с I типом ДНК-гистограмм, возможно, за счет относительно большого числа больных с IV стадией заболевания (15) в этой группе.

При анализе 5-летней выживаемости медиана длительности жизни при I—III стадии заболевания больными с I и II типами ДНК-гистограмм не достигнута, а с III типом составила при РЖ $26,4 \pm 6,9$ мес, при РТПК — $29,5 \pm 5,2$ мес и была лишь несколько выше медианы длительности жизни больных при IIIB и IV стадии ($20,0 \pm 3,9$ мес при РЖ IIIB стадии и $18,0 \pm 8,2$ мес — при РТПК IIIB—IV стадии).

Таким образом, анализ 5-летней выживаемости больных РЖ и РТПК выявил четкую корреляцию при каждой стадии заболевания от комплексной характеристики опухоли, сочетающей в себе показатели плоидности и степень пролиферативных процессов в клетках (тип ДНК-гистограмм): 5-летняя выживаемость больных с диплоидными опухолями с низкими показателями пролиферации клеток (I тип ДНК-гистограмм) была наивысшей при всех стадиях заболевания, а самыми неблагоприятными в прогностическом отношении являются анеуплоидные опухоли с высокими показателями пролиферативной активности клеток (III

Таблица 3

5-летняя выживаемость больных РЖ и РТПК в зависимости от стадии заболевания

Показатель	РЖ			РТПК			
	стадия заболевания						
	I—IIA	IIIB	IV	I—IIIA	IIIB	IV	IIIB—IV
Число больных	35	37	17	40	9	15	24
Выживаемость (% больных):							
1 год	94,1	81,1	26,8	97,5	66,7	46,6	58,3
3 года	71,6	51,4	0	82,5	54,5	17,7	31,8
5 лет	64,4	42,8	0	65,3	54,5	0	25,4
Медиана, мес	Не достигнута	38±14	7±4	Не достигнута		11±3	18±6

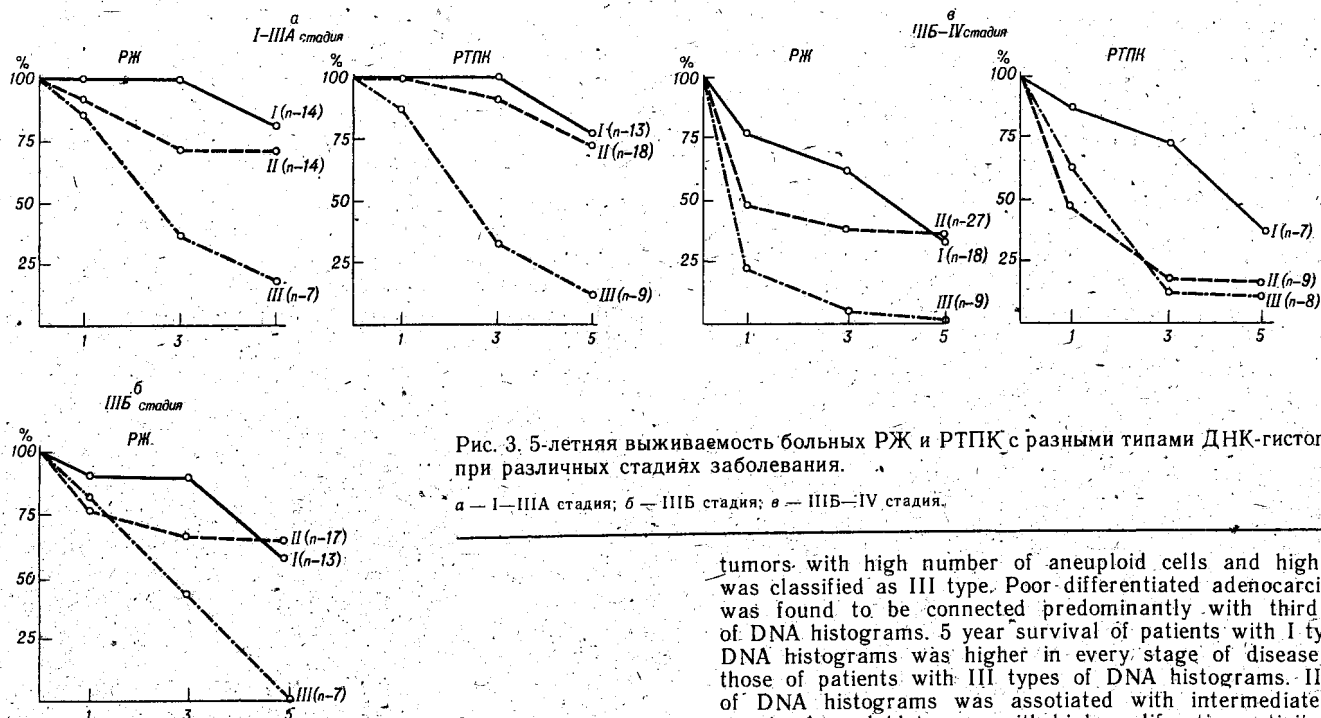


Рис. 3. 5-летняя выживаемость больных РЖ и РТПК с разными типами ДНК-гистограмм при различных стадиях заболевания.

а — I—III стадия; б — III—IV стадия; в — III—IV стадия.

тип ДНК-гистограмм). Больные со II типом ДНК-гистограмм, который представлен в основном анеуплоидными опухолями с низкими и умеренными показателями пролиферации, жили достоверно дольше, чем больные с III типом ДНК-гистограмм. Выявленные различия свидетельствуют, что выживаемость больных зависит в большей степени не столько от пloidности опухоли, сколько от активности в ней пролиферативных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чистякова О. В., Зубрихина Г. Н., Роттенберг В. И. и др. // Арх. пат. — 1986. — Т. 48, вып. 2. — С. 41—47.
2. de Aretxabala X., Yonemura Y., Sugiyama K. et al. // Cancer (Philad.) — 1989. — Vol. 63, N 4. — P. 791—798.
3. Ballantyne K. S., James P. D., Robins R. A. et al. // Brit. J. Cancer. — 1987. — Vol. 56, N 1. — P. 52—54.
4. Barlogie B., Drewnio B., Schumann J. et al. // Amer. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 195—203.
5. Bauer K. D., Lincoln S. T., Vera-Roman J. M. et al. // Lab. Invest. — 1987. — Vol. 57, N 3. — P. 329—385.
6. Kokal W., Sheibani K., Harada J. R. // J. A. M. A. — 1986. — Vol. 285. — P. 3123—3127.
7. Kraemer K.-L., Feichter G. E., Hopker W. W. et al. // Aspekte der klinische Onkologie: 17. Dtsch. Krebskongress. — München, 1984.
8. Lindmo T. // Cell Tiss. Kinet. — 1982. — Vol. 15. — P. 197—211.
9. Macartney J. C., Camplejohn R. S., Powell G. // J. Path. — 1986. — Vol. 148. — P. 273—277.
10. Schutte B., Reyniers M., Wiggers Th. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 10. — P. 5494—5496.
11. Wolley R. C., Schreiber K., Koss L. G. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1982. — Vol. 69. — P. 15—22.

Поступила 24.04.90

FLOW CYTOMETRY IN THE PROGNOSIS OF GASTRIC AND COLORECTAL CARCINOMA

G. N. Zubrikhina, O. V. Tchistjakova, V. I. Rottenberg, A. M. Nechipay

Tumor DNA distribution on ploidy and proliferative activity was studied in 161 cases of gastric (94) and colorectal carcinoma (67) by flow cytometric analysis. By combining DNA ploidy and S-phase fraction of cells (SPF) there were defined three types of DNA histograms: diploid tumors with low SPF of cells (I type); diploid tumors with relatively high (SPF 7%) and aneuploid tumors with intermediate or unvaluable SPF were classified as type II; and aneuploid

tumors with high number of aneuploid cells and high SPF was classified as III type. Poor-differentiated adenocarcinoma was found to be connected predominantly with third type of DNA histograms. 5-year survival of patients with I type of DNA histograms was higher in every stage of disease than those of patients with III types of DNA histograms. II type of DNA histograms was associated with intermediate prognosis. Aneuploid tumors with high proliferative activity have an unfavorable prognosis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 618.14-006.6-033.2:618.13

В. И. Пескова, В. П. Козаченко, В. В. Баринков

МЕТАСТАЗЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ В ПРИДАТКИ

НИИ клинической онкологии

В последние годы во многих странах мира отмечается рост заболеваемости раком тела матки. В ряде развитых стран рак эндометрия переместился на первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости, что связано с увеличением продолжительности жизни женского населения, с ростом частоты и выраженности развития обменно-эндокринных нарушений, ведущих к ановуляции, гиперэстрогении, ожирению, нарушению функции печени.

Подавляющее большинство больных раком эндометрия (около 70%) выявляется на ранних стадиях заболевания, около трети пациенток приходится на долю распространенных форм рака.

Течение заболевания тесно связано с биологическими свойствами опухоли эндометрия, особенностями ее роста и распространения.

Опухоль, прорастая миометрий, серозный покров матки, нарушает целостность лимфатического сплетения, расположенного субсерозно, и способствует лимфогенному метастазированию.

Наличие метастазов рака эндометрия в большом сальнике, по париетальной и висцеральной брюшине, по брюшине позадибрюшного пространства предполагает имплантационное распространение опухоли.

Частота метастатического поражения придатков матки при раке эндометрия, по данным различных авторов, колеблется от 0,8% [2] до 7,5% [1, 3, 4].

По данным гинекологической клиники ВОНЦ АМН СССР, включающим результаты радикаль-