

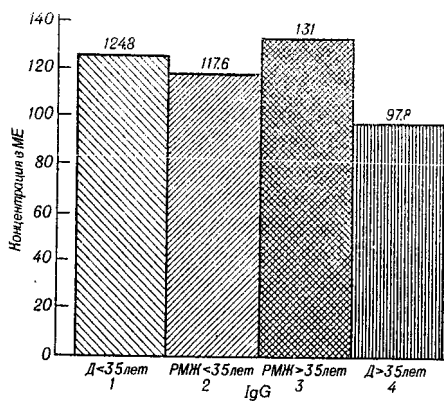


Рис.1

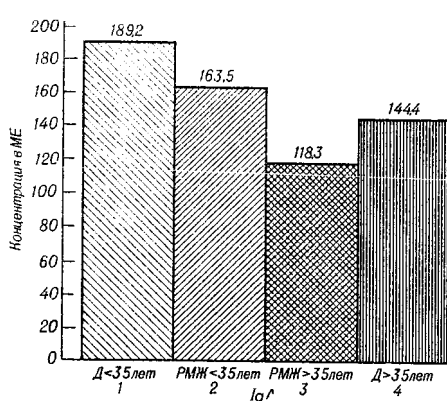


Рис.2

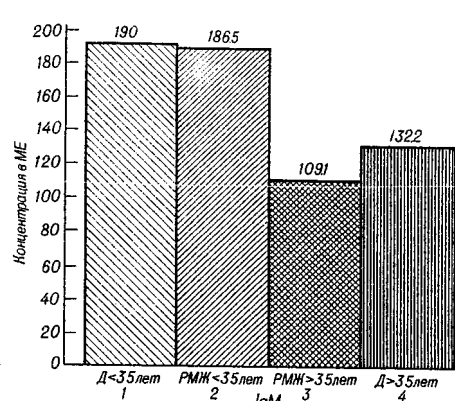


Рис.3

Уровень иммуноглобулинов IgG (рис. 1), IgA (рис. 2) и IgM (рис. 3) в сыворотке крови у больных раком молочной железы (РМЖ) и доноров.

1 — доноры в возрасте до 35 лет; 2 — больные РМЖ в возрасте до 35 лет; 3 — больные РМЖ старше 35 лет; 4 — доноры старше 35 лет. По вертикали — концентрация иммуноглобулинов (в МЕ).

дого возраста было примерно одинаковым ($190,0 \pm 21,3$ и $186,5 \pm 14,3$ соответственно). Вместе с тем у молодых больных наблюдалось достоверное повышение содержания IgM по сравнению с больными среднего возраста ($186,5 \pm 14,3$ и $199,1 \pm 18,5$ соответственно) (см. рисунок, 3).

У больных среднего возраста отмечалось статистически достоверное снижение IgM относительно здоровых лиц среднего возраста ($109,1 \pm 18,5$ и $132,2 \pm 16,6$ соответственно).

Сравнение содержания IgM у здоровых женщин обеих возрастных групп между собой выявило достоверное снижение их у лиц среднего возраста ($190,0 \pm 21,3$ и $132,2 \pm 16,6$; $p < 0,05$).

Проведенный нами анализ содержания сывороточных иммуноглобулинов различных классов у больных раком молочной железы позволил выявить некоторые различия в их уровнях в зависимости от возраста.

1. Уровень IgG у молодых больных раком молочной железы несколько ниже по сравнению с больными среднего возраста и здоровыми молодыми женщинами, тогда как у больных среднего возраста отмечается достоверное повышение IgG относительно доноров своего возраста.

2. Уровень IgA снижен у больных обеих возрастных групп относительно доноров, но у больных молодого возраста содержание IgA выше, чем у лиц среднего возраста.

3. Уровень IgM у больных молодого возраста достоверно выше уровня больных среднего возраста и практически не изменен по сравнению с молодыми здоровыми женщинами. У больных среднего возраста отмечается тенденция к снижению IgM относительно доноров своего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Былинский Б. Т., Ширий А. В., Дукач В. А. и др. // Иммунологическая реактивность в патологии: Тезисы докладов 4-й республиканской конференции. — Киев; Винница, 1979.
2. Былинский Б. Т. // Иммунология опухолей. — Рига, 1980.
3. Григорьева М. П., Космиади Г. А., Говалло В. И. // Вопр. онкол. — 1980. — № 9. — С. 8—11.

4. Гриневич Ю. А. // Экспер. онкол. — 1982. — № 3. — С. 40—43.
5. Городилова В. В., Боева М. Иммунология опухолевого роста. — М., 1985.
6. Кампова-Полевая Е. Б. Современные возможности иммуномониторинга и иммунокоррекции в процессе лечения рака молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
7. Деревнина Н. А., Полевая Е. Б. // Неспецифические стимуляторы противоопухолевого иммунитета. — Рига, 1983.
8. Дукач В. И. Иммунологический контроль в процессе комплексного лечения больных раком молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1980.
9. Куницына Т. А., Дмитриев Ю. Я., Еремина О. Ф. // Неспецифические стимуляторы противоопухолевого иммунитета. — Рига, 1983.
10. Трапезников Н. Н., Кадагидзе З. Г., Полевая Е. Б. и др. // Иммунология опухолей. — Рига, 1982.
11. Федин Ю. В. Клинико-иммунологические аспекты рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
12. Федин Ю. В., Деревнина Н. А., Полевая Е. Б. Динамика иммунологических показателей у больных раком молочной железы // Всесоюз. конф. «Взаимодействие организма и опухоли». — Киев, 1980. — С. 46—47.
13. Pettingale K. W., Merret T. Y., Tee E. H. // Brit. J. Cancer. — 1977. — Vol. 36. — P. 550—555.
14. Wanebo H. I., Thaler H. T., Hagen J. A. et al. // Cancer. — 1978. — Vol. 41. — P. 84—94.

Поступила 30.05.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.71-006-033.2

Т. О. Кутателадзе, С. М. Портной, И. Б. Морошкин

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТИ С УЧЕТОМ ВИДА АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ И РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛИ

НИИ клинической онкологии

В большинстве наблюдений эффективность лечения рака молочной железы (РМЖ) III стадии и длительность жизни больных связаны с эффективностью подавления микрометастазов путем адьювантной системной терапии. Актуальность проблемы в настоящее время возрастает в связи с ростом заболеваемости [1] и накоплением контингента больных РМЖ в СССР [2].

Одной из наиболее частых локализаций отда-

ленных метастазов РМЖ являются кости [5]. Следует отметить, что наличие рецепторов эстрогенов (РЭ) в опухоли в определенной степени связано с преимущественной локализацией отдаленных метастазов. Так, известно, что рецепторонегативные опухоли чаще метастазируют во внутренние органы (легкие, печень, головной мозг), в то же время поражение костей более характерно для опухолей, содержащих РЭ [7]. В связи с этим необходимо более дифференцированно подходить к проведению адъювантной терапии больным РЭ-положительными и РЭ-отрицательными опухолями молочной железы. Кроме того, может оказаться полезным анализ длительности безрецидивного и безметастатического периодов у больных РМЖ в зависимости от варианта адъювантной терапии с учетом наличия или отсутствия в опухоли рецепторов стероидных гормонов.

В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что реализация микрометастазов в диагностируемые метастазы происходит с разной скоростью и зависит от стадии РМЖ на момент начала лечения [3, 4]. Этот процесс происходит сравнительно медленно при РМЖ I и IIa стадий и быстро при III стадии.

Цель настоящего исследования — ретроспективная оценка метастазирования РМЖ III стадии в кости с учетом вида проводимой адъювантной терапии и наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов.

Исследование основано на анализе историй заболевания 191 больной РМЖ III стадии заболевания, у которых в последующем через разные сроки от начала лечения развилось метастатическое поражение костей. Во всех наблюдениях диагноз и степень распространенности РМЖ подтверждены морфологически. Диагностика метастатического поражения костей основывалась на рентгенологическом и радиоизотопном методах исследования. У 111 больных проведено определение РЭ в опухоли, 58 % из них были рецепторопозитивными. У 98 больных одновременно с РЭ изучался уровень рецепторов прогестерона (РП), из них в 40 % выявлялись рецепторопозитивные опухоли по РП.

Как правило, больным в предоперационном периоде проводилась химио-, лучевая или химиолучевая терапия, после чего выполнялись радикальная мастэктомия или радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы. Больным с неизвестным уровнем рецепторов и с рецепторопозитивными опухолями по РЭ проводилась эндокринная терапия (ЭТ). Пациентам репродуктивного возраста выполняли овариэктомию с последующим приемом кортикостероидов или андрогенов.

Больные менопаузного возраста лечились зита-бонием. Длительность ЭТ составила 2 года. Химиотерапия (ХТ) тиофосфамидом состояла из 4 курсов (по 120—200 мг каждый) на протяжении 1 года. ХТ по схеме CMF включала 6 послеоперационных курсов. ХТ по модифицированной 4-недельной схеме Соорег проводилась в качестве предоперационного и послеоперационного лечения. Ряд больных (Т4 и/или обширное метастатическое поражение лимфатических узлов) получали комбинированную ХТ, включающую адриамицин (схемы CAF, VCAF, AVM). Следует отметить, что выбор метода адъювантной ХТ существенно зависел от эволюции взглядов, от степени распространенности опухоли по лимфатическим узлам. Накопление контингента больных РМЖ проводилось длительно и по времени период широкого применения тиофосфамида не совпал с периодом, когда было начато определение рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Сравнимые группы больных представлены в таблице.

Можно отметить более длительный безметастатический интервал в группе больных, получавших тиофосфамид, в сравнении с пациентами, не получавшими системной ХТ. Эффект сохраняется в течение 2—3 лет. Сочетание ХТ тиофосфамидом с ЭТ позволяет получить более длительный безметастатический период у этой группы больных. Проведение ХТ по схеме CMF в сочетании с ЭТ или в самостоятельном варианте сочетается с незначительным «замедлением» появления метастазов РМЖ в костях. То же относится и к комбинированной ХТ, включающей адриамицин. Результаты адъювантной ХТ по схеме Соорег несколько лучше, однако следует учитывать, что профилактическая ХТ, включающая адриамицин и ХТ по схеме Соорег, проводилась у больных с наихудшим прогнозом (Т4 и/или обширное метастатическое поражение лимфатических узлов).

Поиск зависимости эффективности схем адъювантной терапии от наличия РЭ и РП в опухоли не относился к группе больных, получавших тиофосфамид, в силу вышеуказанных обстоятельств. Среди прочих схем ХТ у больных с рецепторонегативными опухолями эффект от ХТ по схеме CMF выражался в увеличении свободного от метастазов интервала на протяжении только первого года, дополнительная ЭТ больным с РП-опухолями не давала преимуществ. При проведении ЭТ больным с РЭ-опухолями наблюдалась тенденция к увеличению безметастатического периода на протяжении трех лет. Эти данные согласуются с точкой зрения W. McGuire и соавт. [6] в том, что определение РП с большей достоверностью позволяет предсказать эффект от ЭТ, чем исследование в опу-

Вид адъювантной системной терапии и динамика появления метастазов в костях у больных РМЖ III стадии ($M \pm m$)

Вид адъювантной терапии	Число больных	Больные с метастазами в костях, выявленными в				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Не проводилась	9	44,5±16,5	77,8±13,8	88,9±10,4	88,9±10,4	88,9±10,4
Тиофосфамид	19	16,4±10,1	57,9±11,3	79,0±9,3	84,3±8,3	84,3±8,3
Тиофосфамид+ЭТ	39	15,4±5,7	43,6±7,9	64,1±7,6	69,3±7,3	77,0±6,7
ХТ по схеме CMF	19	26,4±10,1	73,3±10,1	94,8±5,1	—	—
ХТ по схеме CMF+ЭТ	42	35,8±7,3	50,0±7,7	76,2±6,5	85,8±5,4	95,3±3,2
ХТ по схеме Соорег	30	20,0±7,3	46,7±9,1	73,4±8,0	86,7±6,2	90,0±5,4
ХТ, включающая адриамицин	33	33,4±8,2	72,8±7,7	94,0±4,1	—	—

холи РЭ. Эффект от ХТ по схеме Соорег был выражен на протяжении двух лет. Эффективность ХТ, включавшей адриамицин, была несколько ниже по сравнению со схемами CMF и Соорег.

У больных с рецепторопозитивными опухолями по РП можно отметить некоторое замедление появления метастазов в кости при проведении дополнительно к ХТ по схеме CMF ЭТ, чем без нее.

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., Морошкин 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: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
5. Холдин С. А. // Злокачественные опухоли. — Л., 1962. — Т. 3, ч. 1. — С. 31—167.
6. McGuire W. L., Clark G. M., Dressler L. G., Owens M. A. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1986. — Vol. 1. — P. 19—23.
7. Sherry M. M., Greco F. A., Jonson D. M. et al. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 81. — P. 381—386.

Поступила 05.06.91

© Л. Д. СТИХАНОВСКАЯ, Ю. А. РОВЕНСКИЙ

УДК 616.24-006.6:612.11294-076.4

Л. Д. Стихановская, Ю. А. Ровенский

ОСОБЕННОСТИ МИКРОРЕЛЬЕФА КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

НИИ канцерогенеза, НИИ клинической онкологии

Одной из актуальных проблем современной онкологии является совершенствование диагностики и лечения рака легкого. На уровне современных знаний существенный прогресс в этой области может быть достигнут при интеграции новейших исследований клинической и экспериментальной иммунологии [6, 9, 15, 16].

Изучение процессов регуляции иммунного ответа при опухолевом росте может осуществляться с помощью разного рода иммунологических тестов, позволяющих оценить состояние Т- и В-систем иммунитета, в том числе и функциональную гетерогенность отдельных субпопуляций лимфоцитов [5—8, 14, 19]. Однако, помимо иммунологических методов, весьма полезным может оказаться также морфологическое изучение состояния поверхности лимфоцитов. Основанием для такого предположения являются следующие факты. Во-первых, иммунологический ответ организма на опухоль включает в себя изменение функционального состояния лимфоцитов (повышение или снижение их активности), что, вероятно, находит свое отражение на морфологии их поверхности [3, 12, 14]. Во-вторых, развитие опухоли сопровождается появлением в крови больного опухолевых антигенов, связывающихся с рецепторами поверхности активированных лимфоцитов, что позволяет предположить изменения в ее морфологии [1, 4, 7, 10, 11, 13]. Нельзя исключить также воздействия на лимфоциты определенных изменений в химизме крови, связанные с нарушениями обмена в организме боль-

ного при опухолевом росте [18]. Необходимо отметить при этом, что клеточная поверхность обладает высокой реактивностью: изменения функционального состояния клетки, а также разного рода воздействия на нее извне вызывают выраженные изменения в морфологии клеточной поверхности (особенно высокая реактивность присуща поверхности лейкоцитов) [3].

Целью данной работы являлось изучение микрорельефа поверхности лимфоцитов периферической крови больных раком легкого с помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ).

Материал и методы. Лимфоциты были получены из периферической крови 34 больных раком легкого II и III стадий заболевания, а также из крови 34 пациентов с доброкачественными новообразованиями легких и средостения (контрольная группа).

Гистологические формы рака представлены в табл. 1.

Доброкачественные новообразования легких представляли собой дермоидные кисты, липомы, нейрофибромы.

Лимфоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови больного до начала лечения и получали обогащенную популяцию лимфоцитов. Полученную взвесь фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида на 0,15 М растворе фосфатного буфера, после чего лимфоциты готовили для РЭМ по методу, описанному для РЭМ суспендированных клеток [2]. Клетки обезвоживали в водных растворах ацетона восходящей концентрации (до абсолютного ацетона), высушивали методом перехода критической точки и покрывали слоем золота — палладия путем ионной бомбардировки [3]. При просмотре препаратов в растровом электронном микроскопе исследовали характер микрорельефа поверхности лимфоцитов, а также подсчитывали процентное содержание отдельных типов микрорельефа (на 100 клеток).

Результаты и обсуждение. Как показала РЭМ, популяция лимфоцитов периферической крови у больных раком легкого неоднородна по характеру микрорельефа клеточной поверхности. Это подтверждается также данными литературы [3, 17].

В зависимости от характера наблюдаемых на поверхности лимфоцитов морфологических образований можно условно выделить несколько типов микрорельефа.

I тип — микроворсинчатый. Рельеф представлен исключительно микроворсинками, покрывающими всю видимую поверхность клетки. Длина микроворсинок может значительно варьировать от весьма коротких (приближающихся по форме к сферическим) до длинных, нитевидных, извитых (диапазон колебаний длины от 0,2 до 1,3 мкм). Толщина микроворсинок составляет 0,1—0,3 мкм. Плотность расположения микроворсинок на 100 мкм² клеточной поверхности колеблется от 360 до 1800 (в среднем около 900 микроворсинок на 100 мкм²) (см. рисунок, а).

II тип — складчатый. Микрорельеф клеточной

Таблица 1
Частота распределения гистологических форм рака легкого

Гистологическая форма	Частота распределения, %
Полиморфноклеточный недифференцированный рак	3,2
Плоскоклеточный рак с ороговеением	56,2
Плоскоклеточный неороговевающий рак	10,1
Аденокарцинома	8,1
Низкодифференцированный рак	22,4