

В каждом таком учреждении должен быть как минимум один хирург, прошедший двухлетнюю подготовку в одной из центральных клиник страны, специализирующейся в хирургическом лечении КРР.

Все больные, у которых при обращении в поликлинику, при диспансерном осмотре выявлено подозрение на наличие КРР, должны без дополнительного обследования направляться в клиники, на которые возложено лечение КРР.

Пациенты, перенесшие острую кишечную непроходимость, независимо от ее причины должны в обязательном порядке после устранения непроходимости направляться для дообследования в одну из клиник, на которую возложено лечение КРР.

Общие больницы обязаны всех больных КРР, признанных иноперабельными по данным клинического обследования и при лапаротомии, а также больных, подвергнутых паллиативным и радикальным операциям, тотчас по выписке из стационара направлять в клиники, на которые возложено лечение КРР.

При наличии сомнений в признании иноперабельным больного КРР его следует направлять в центральные проктологические клиники и отделения Москвы и Санкт-Петербурга.

Анализ хирургических коек 44 крупных онкологических диспансеров страны общей мощностью 12 тыс. коек показал, что ни в одном из этих диспансеров нет проктологических отделений, но имеется 25 торакальных, 6 гастроэнтерологических, 4 маммологических и 12 отделений опухолей головы и шеи. И это при том, что в Российской Федерации ежегодное число заболевших КРР (40 тыс.) превышает число больных РМЖ (37 тыс.), опухолей головы и шеи (30 тыс.) и лишь уступает числу заболеваний раком легкого (66 тыс.). В результате в онкологических диспансерах больные КРР лечатся в общехирургиче-

ческих стационарах и гастроэнтерологических отделениях. Поэтому одной из основных задач в повышении качества и эффективности лечения КРР является создание специализированных проктологических отделений в составе областных, краевых и республиканских онкологических диспансеров.

Проктологические отделения необходимы в онкологических диспансерах в связи со значительной заболеваемостью КРР и перспективами ее роста, а также в связи с возрастающей ролью лучевого компонента в лечении КРР.

Создание таких отделений позволит постепенно сконцентрировать лечение КРР в онкологических диспансерах и создать проктологическую онкологическую службу. Сегодня это особенно важно, так как только онкологические диспансеры располагают возможностями комбинированного лечения КРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Двойрин В. В. и др. Злокачественные новообразования в СССР. 1989—2005 гг. — М., 1990.
2. Двойрин В. В. и др. Злокачественные новообразования в СССР. 1989—1990 гг. — М., 1993.
3. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными опухолями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. — М., 1996.
4. Кныш В. И. и др. Рак ободочной и прямой кишки. — М., 1997.
5. Мухаммедаминов Ш. К. Повторные операции при первичном колоректальном раке: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
6. Merd L. // Med. lab. science. — 1992. — N 11. — P. 77—82.
7. Britain 1996. An official handbook. — London, 1996.
8. Ransohoff D. F., Lang Ch. A. // New. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325, N 1. — P. 37—41.
9. Miller A. B. et al. // Int. J. Cancer. — 1990. — Vol. 46. — P. 761—769.

Поступила 04.02.98 / Submitted 04.02.98

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616-006.33.04-037:577.171.6

Н. Е. Кушлинский, Ю. Н. Соловьев, Н. М. Галкина,
М. Д. Алиев, Т. Т. Березов, Н. Н. Трапезников

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРАДИОЛА-17 β В ЦИТОЗОЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ХОНДРОСАРКОМ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Российский университет дружбы народов, Москва

Хондросаркома относится к числу крайне злокачественных и непредсказуемых по клиническому течению опухолей [3]. Полагают, что эти новообразования могут возникать из островков хряща, сохранившегося с периода эмбрионального или раннего постнатального развития кости, а также из

N.E.Kushlinsky, Yu.N.Soloviev, N.M.Galkina,
M.D.Aliyev, T.T.Berezov, N.N.Trapeznikov

CHONDROSARCOMA CYTOSOL ESTRADIOL- 17 β RECEPTORS AND DISEASE PROGNOSIS

N.N.Blokhin RCRC, RAMS; Russian University of Peoples Friendship, Moscow

Chondrosarcoma is a highly malignant tumor with unpredictable clinical course [1]. This tumor is thought to originate from cartilage islets preserved from embryonal or early postnatal bone development as well as from non-differentiated multipotent cells of mesenchymal origin [2].

недифференцированных мультипотентных клеток мезенхимального происхождения [2].

Частота выявления хондросарком составляет от 10 до 38% первичных опухолей скелета. Хондросаркома может развиваться как первичная злокачественная опухоль или как вторичная в результате малигнизации доброкачественной хрящевой опухоли или диспластического процесса в кости [1, 3].

Анализ данных литературы свидетельствует об участии половых стероидных гормонов и полипептидных факторов роста в регуляции нормального развития и функционирования костной системы, а также в механизмах бластомогенеза костей [2, 4, 6]. Обнаружены прямые эффекты эстрадиола и тестостерона на нормальные [7] и трансформированные клетки хряща [5, 8].

Цель настоящего исследования — изучение частоты выявления и уровней рецепторов эстрадиола-17 β в цитозольной фракции хондросарком, роли этих факторов в прогнозе заболевания и отборе больных для возможного проведения эндокринной терапии.

Материалы и методы. Обследован 61 больной (36 мужского и 25 женского пола) с хондросаркомой кости. Возраст больных от 10 до 70 лет (в среднем 38,3 года). Число пациентов в каждом десятилетии жизни было практически одинаковым. У большинства (43) пациентов опухоль обнаружена в трубчатых костях скелета, у меньшей части (17) — в плоских костях и только в одном наблюдении выявлена хондросаркома в хряще гортани.

Всем больным было проведено гистологическое исследование опухоли. У преобладающего числа выявлен типичный вариант хондросаркомы различной степени дифференцировки. Преобладали опухоли I или II степени дифференцировки (16 и 21 соответственно). Хондросаркома III степени обнаружена у 9 больных. Мезенхимальная хондросаркома обнаружена у 5, дифференцированная — у 10 пациентов.

Первично-локализованный процесс выявлен у 41 больного, первично-генерализованный — у 4, у 16 больных процесс имел характер рецидива.

16 пациентам ранее было проведено лечение: хирургическое, полихимиотерапия, лучевое или комбинированное, а в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН они поступили с рецидивом заболевания.

С учетом максимального линейного размера хондросаркомы распределились следующим образом: до 8 см (12 наблюдений), от 8,1 до 15 см (21) и более 15 см (16). Следует отметить, что в период установления диагноза хондросаркомы у большинства больных были выявлены опухоли больших размеров.

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН больным проводилось преимущественно хирургическое лечение: 18 больным были произведены сохранные операции, 41 — калечащие. Только двум больным была проведена консервативная терапия.

Рецепторы эстрогенов (РЭ) определяли методом М. Lippman, K. Huff (1976), который основан на осаждении гормонорецепторного комплекса из цитозольной фракции опухоли протамином сульфатом. Общий белок определяли в цитозоле по методу Лоури.

Результаты. РЭ были обнаружены в опухолях у 37 (60,7%) больных. Пределы колебаний уровней РЭ были достаточно широкими и составляли от 14,0 до 396,0 фмоль/мг белка (среднее значение $69,2 \pm 21,3$ фмоль/мг белка).

У пациентов мужского пола РЭ были обнаружены в 55,6% опухолей. У пациенток РЭ⁺-опухоли встречались в два раза чаще по сравнению с РЭ⁻-опухолями (68,0 и 32,0% соответственно).

Средние уровни РЭ были выше в опухолях у больных мужского пола ($99,9 \pm 27,9$ фмоль/мг белка) по сравнению с женским ($35,1 \pm 4,8$ фмоль/мг белка, $p = 0,05$).

Chondrosarcoma is 10 to 38% of primary bone tumors and may develop as a primary or a secondary tumor as a result of malignization of a benign cartilage tumor or bone dysplasia [1,3].

There are reports demonstrating that regulation of development and functioning of the normal skeleton as well as bone carcinogenesis are mediated by sex steroid hormones and polypeptide growth factors [2,4,6]. Estradiol and testosterone are shown to produce direct effects on normal [7] and transformed [5,8] cartilage cells.

The purpose of this study was to analyze frequency and level of estradiol-17 β receptors in chondrosarcoma cytosol fraction and the role of these factors in disease prognosis and screening of patients for endocrine therapy.

Materials and Methods. The study was performed in 61 patients (36 males and 25 females) with bone chondrosarcoma aged 10 to 70 years (mean 38.3 years). Distribution of the cases by decades of life was practically even. Most (43) patients had long bone and 17 had flat bone tumors; in 1 case the tumor was found in laryngeal cartilage.

Histological study of tumor specimens was performed in all the cases. Most cases had typical chondrosarcoma of different differentiation. Grades I and II (16 and 21) of differentiation were predominating. Grade III chondrosarcoma was found in 9 patients. Mesenchymal chondrosarcoma was detected in 5 and dedifferentiated chondrosarcoma in 10 patients.

41 patients had primary local, 4 primary general and 16 recurrent disease.

A small portion (16) of the cases received previous surgery, polychemotherapy, radiotherapy or combined modality treatment, and were admitted to the N.N.Blokhin RCRC with disease recurrence.

The chondrosarcoma distribution with respect to maximal length was as follows: 12 up to 8 cm, 21 from 8.1 to 15.0 cm, 16 more than 15.0 cm. Most patients presented with large tumors at diagnosis.

At the N.N.Blokhin RCRC most of the patients underwent surgery consisting of preservation (18) or mutilating (41) procedures. Only two cases had conservative therapy.

Estrogen receptors (ER) were measured by the M.Lippman and K.Huff (1976) technique involving hormone-receptor complex precipitation from tumor cytosol fraction with protamine sulfate. Total tumor protein was measured by the Lowry method.

Results. Chondrosarcoma ER was found in 37 (60.7%) cases. ER content demonstrated a large variation from 14.0 to 396.0 fmol/mg protein (mean 69.2 ± 21.3 fmol/mg protein).

ER was found in 55.6% of the male patients. In the females ER⁺ tumors were two-fold as frequent as ER⁻ (68.0% and 32.0% respectively).

Mean ER content was higher in men (99.9 ± 27.9 fmol/mg protein) than in women (35.1 ± 4.8 fmol/mg protein, $p=0.05$).

Chondrosarcomas' histological distribution with respect to ER presence was as follows. ER was detected in 58.8% and 56.5% of grade I and II typical chondrosarcomas; in 3 (66.7%) of 5 grade III chondrosarcoma and in 4 (66.7%) of 6 mesenchymal chondrosarcomas. About 70% dedifferentiated chondrosarcomas were ER⁺, which was somewhat more frequent than in typical well or moderately differentiated tumors.

Analysis of ER content with respect to tumor histology and differentiation discovered the following: the higher the tumor differentiation, the greater the cytosol ER concentration. The difference in ER concentration between grade I and III differentiation chondrosarcomas was statistically significant ($p=0.05$). Grade II

Распределение хондросарком в зависимости от содержания в них РЭ для каждой из гистологических групп опухолей было следующим. В хондросаркомах типичного гистологического строения I и II степеней дифференцировки РЭ были определены в 58,8 и 56,5% опухолей соответственно. В хондросаркомах III степени дифференцировки РЭ были обнаружены в 3 (60%) опухолях из 5, в мезенхимальных хондросаркомах — в 4 (66,7%) из 6. Дедифференцированные хондросаркомы содержали РЭ в 70% наблюдений — несколько чаще, чем в типичных умеренно и высокодифференцированных опухолях.

Анализ распределения уровней РЭ с учетом гистологического строения и степени дифференцировки хондросарком выявил следующее: чем выше степень дифференцировки опухолей, тем больший уровень РЭ обнаруживался в их цитозольной фракции. При этом различие в концентрации РЭ в хондросаркомах I и III степеней дифференцировки ($125,5 \pm 41,7$ и $20,0 \pm 1,5$ фмоль/мг белка соответственно) было достоверным ($p = 0,05$), уровень РЭ в хондросаркомах II степени анаплазии ($77,0 \pm 27,9$ фмоль/мг белка) занимал промежуточное положение, а уровни РЭ в дедифференцированных ($25,6 \pm 3,2$ фмоль/мг белка) и мезенхимальных ($24,5 \pm 3,7$ фмоль/мг белка) хондросаркомах были сравнимы с таковым в хондросаркомах III степени дифференцировки (различия уровней РЭ между типичными хондросаркомами I степени дифференцировки и мезенхимальными хондросаркомами могут быть расценены как тенденция).

При анализе наличия РЭ в зависимости от вида пораженной кости было обнаружено, что в трубчатых костях скелета РЭ⁺-опухоли встречались с частотой 55,8%. Распределение для плоских костей носило несколько иной характер: РЭ⁺-хондросаркомы были обнаружены в 70,6% наблюдений, а РЭ⁻-опухоли являлись почти в два раза реже (29,4%).

Среднее содержание РЭ в хондросаркомах, локализованных в трубчатых костях, составило $69,9 \pm 21,2$ фмоль/мг белка, в плоских костях — $73,9 \pm 26,2$ фмоль/мг белка. Эти данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в концентрации РЭ в хондросаркомах в зависимости от вида поражений кости. В единственном наблюдении поражения хондросаркомой хрящей гортани опухоль содержала РЭ в количестве $27,0$ фмоль/мг белка.

Соотношение РЭ⁺- и РЭ⁻-хондросарком в группах больных с различным характером процесса было следующим. При первично-локализованном процессе РЭ были обнаружены в 58,5% опухолей. В 4 наблюдениях при генерализации процесса РЭ⁺- и РЭ⁻-образования распределились поровну. При рецидивах заболевания РЭ в опухолях обнаружены в 68,7% наблюдений.

Содержание РЭ в хондросаркомах при первично-локализованном опухолевом процессе в среднем составило $70,4 \pm 19,1$ фмоль/мг белка, при рецидивах — $64,0 \pm 33,3$ фмоль/мг белка. При первично-генерализованной форме у двух пациентов разброс значений РЭ

хондросаркомы had a mid ER level ($77,0 \pm 27,9$ фмоль/мг белка); dedifferentiated ($25,6 \pm 3,2$ фмоль/мг белка) and mesenchymal ($24,5 \pm 3,7$ фмоль/мг белка) chondrosarcomas had ER levels compatible with grade III differentiation tumors (the difference in ER concentration between grade I typical and mesenchymal chondrosarcomas was assessed as a tendency).

Analysis of ER with respect to affected bone type discovered that 55.8% of the long bone chondrosarcomas were ER⁺. As to flat bones the ratio of ER⁺ to ER⁻ tumors was 70.6% to 29.4%.

Mean ER content was $69,9 \pm 21,2$ фмоль/мг белка in long bone and $73,9 \pm 26,2$ фмоль/мг белка in flat bone chondrosarcomas. Thus, there was no statistically significant difference in chondrosarcoma ER content with respect to bone type. ER content in the only case of chondrosarcoma in laryngeal cartilage was 27.0 фмоль/мг белка.

Analysis of ER⁺ and ER⁻ chondrosarcoma distribution with respect to disease type demonstrated the following. ER was found in 58.5% of primary local disease. The ER⁺ and ER⁻ chondrosarcomas were distributed equally among 4 cases with generalized disease and 68.7% of recurrent chondrosarcomas were ER⁺.

Mean chondrosarcoma ER content was $70,4 \pm 19,1$ фмоль/мг белка in primary local and $64,0 \pm 33,3$ фмоль/мг белка in recurrent disease. There was a large difference in ER content between two cases with primary generalized disease (15.0 vs. 184.0 фмоль/мг белка). The differences in ER content with respect to disease type were not statistically significant.

ER was found in 72.7% of chondrosarcomas with a maximal linear dimension up to 8.0 cm (mean concentration $62,8 \pm 34,1$ фмоль/мг белка), in 66.7% of 8.1 to 15.0 cm tumors (mean concentration $74,9 \pm 26,9$ фмоль/мг белка) and in 56.2% of chondrosarcomas more than 15.1 cm (mean concentration $98,3 \pm 41,3$ фмоль/мг белка).

Of note that the rate of ER⁺ chondrosarcomas among large tumors was somewhat lower and ER concentration was higher than in the remaining two groups.

Follow-up results were evaluated in 58 patients with bone chondrosarcoma.

ER status in the male patients was found not to relate to frequency of and time to metastasis or recurrence of chondrosarcoma. Within 96 months of follow-up 57.1% of 14 ER⁻ cases and 60.0% of ER⁺ cases developed metastases or recurrence. Thus, ER status in men with chondrosarcoma had no effect on time to metastasis or local recurrence.

More interesting results were obtained in the females. It was found that ER negativity was a good prognostic factor (with a high statistical significance) as to metastasis or local recurrence and ER positivity meant a poor prognosis in the women with chondrosarcoma. During a follow-up (132 months) metastases or recurrence were detected in 37.5% of 8 ER⁻ versus 68.8% of 10 ER⁺ chondrosarcoma cases.

был велик (15,0 и 184,0 фмоль/мг белка). Достоверных различий между концентрациями РЭ в хондросаркомах при разных формах процесса не выявлено.

Хондросаркомы с максимальным линейным размером опухоли до 8 см содержали РЭ в 72,7% наблюдений, а их средний уровень составил $62,8 \pm 34,1$ фмоль/мг белка. Среди опухолей размером от 8,1 до 15 см обнаружено 66,7% РЭ⁺-хондросарком, средний уровень РЭ был равен $74,9 \pm 26,9$ фмоль/мг белка. РЭ⁺-хондросаркомы размером более 15,1 см составили 56,2% опухолей этой группы ($98,3 \pm 41,3$ фмоль/мг белка).

Следует отметить, что среди опухолей больших размеров РЭ⁺-хондросаркомы встречались несколько реже, чем в двух других группах, а уровни РЭ в них были выше.

У 58 больных хондросаркомой кости проведен анализ отдаленных результатов лечения.

При оценке связи между частотой и сроками появления метастазов или рецидива хондросаркомы и наличием РЭ в опухоли у пациентов мужского пола никакой зависимости выявить не удалось.

У 14 больных в опухолях РЭ не были обнаружены. У 57,1% из них за время наблюдения (до 96 мес) были выявлены метастазы или рецидивы. У пациентов с РЭ⁺-опухолями этот показатель составил 60,0%. Можно заключить, что наличие или отсутствие РЭ в хондросаркомах у больных мужского пола не влияет на сроки появления метастазов или локального рецидива болезни.

Наиболее интересные результаты получены при изучении зависимости между частотой и сроками появления метастазов или рецидива и содержанием РЭ в хондросаркомах у пациентов женского пола. С высокой степенью достоверности следует указать, что отсутствие РЭ в опухолях этой категории пациентов является благоприятным прогностическим фактором в отношении появления метастазов или локального рецидива заболевания. Наличие РЭ в опухолях у пациентов женского пола ухудшает прогноз заболевания. Так, у 8 больных с РЭ⁺-хондросаркомой за время наблюдения (до 132 мес) метастазы или рецидивы были выявлены у 37,5%. Из 10 больных, опухоли которых содержали РЭ, метастазы или рецидивы диагностированы у 68,8%.

Для пациентов мужского пола зависимости между обнаружением в опухоли РЭ и прогнозом заболевания выявить не удалось.

Выводы. 1. В опухолях большинства больных хондросаркомой обнаружены РЭ (60,7%), их среднее значение в опухолях было равно $69,2 \pm 21,3$ фмоль/мг белка.

2. У пациентов мужского пола РЭ выявлены примерно в половине исследованных опухолей. У пациентов женского пола РЭ⁺-хондросаркомы можно было обнаружить в два раза чаще, чем РЭ⁻-опухоли. Абсолютные показатели уровней РЭ были выше в опухолях у пациентов мужского пола, чем у пациентов женского пола ($99,9 \pm 27,9$ и $35,1 \pm 4,8$ фмоль/мг белка соответственно).

3. Для уровней РЭ выявлена корреляционная зависимость от степени дифференцировки и гистологи-

There was no correlation between ER status and disease prognosis in the male patients.

Conclusions. 1. Most (60.7%) chondrosarcomas were ER⁺, mean ER content reaching 69.2 ± 21.3 fmol/mg protein.

2. About half the tumors in male patients were ER⁺. In female patients ER⁺ chondrosarcomas were two-fold as frequent as ER⁻ tumors. ER absolute values in males were higher than in females (99.9 ± 27.9 vs. 35.1 ± 4.8 fmol/mg protein, respectively).

3. ER concentration was found to correlate with chondrosarcoma differentiation and histology: the higher the tumor differentiation, the greater cytosol ER concentration.

4. ER concentration was not related to chondrosarcoma bone type, lesion size or character, previous treatment.

5. ER negativity was a good prognostic factor in female patients (the difference being statistically significant), while the presence of ER meant a poor prognosis. In men ER status had no effect on disease prognosis.

ческого варианта хондросаркомы: чем выше степень дифференцировки опухоли, тем более высокий уровень РЭ можно было обнаружить в их цитозольной фракции.

4. Не выявлено связи между локализацией и размерами хондросаркомы, характером процесса, наличием в анамнезе лечения и уровнями РЭ в опухоли.

5. С высокой степенью достоверности необходимо отметить, что отсутствие РЭ в хондросаркомах пациентов женского пола является благоприятным прогностическим фактором в отношении развития метастазов и локального рецидива опухоли. Наличие РЭ в опухолях у пациенток ухудшает прогноз заболевания. Для пациентов мужского пола связи между обнаружением в опухоли РЭ и прогнозом заболевания выявить не удалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека / Под ред. Л. С. Бассалык. — М., 1987.
2. Соловьев Ю. Н. // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. — М., 1982. — С. 397—414.
3. Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т., Синюков П. А. Опухоли костей. — М., 1986.
4. Benz D. J., Haussler M. R., Thomas M. A. et al. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 128, N 6. — P. 2723—2730.
5. Ernst M., Heath J. K., Rodan G. A. // Ibid. — 1989. — Vol. 124. — P. 925—933.
6. Franchimont P., Bassleer C. // J. Rheumatol. Suppl. — 1991. — Vol. 27. — P. 68—78.
7. Han S., He B., Peng Z. et al. // Hua. Hsi. I. Ko. Ta. Hsueh. Pao. — 1993. — Vol. 24, N 2. — P. 160—172.
8. Komm B. S., Terpening C. M., Benz T. J. et al. // Science. — 1988. — Vol. 241. — P. 81—90.

Поступила 27.01.99 / Submitted 27.01.99