

нии с другими анеуплоидными новообразованиями [16]. По нашим наблюдениям, наиболее неблагоприятным был прогноз для анеуплоидных рецептороотрицательных ОМЖ. Отмечено также, что динамика изменений доли ДНК-синтезирующих диплоидных опухолевых клеток в ходе противоопухолевой химиотерапии связана с эффективностью проводимого лечения. Успешное медикаментозное лечение, сопровождавшееся снижением доли S-фазных клеток, вдвое увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни оперированных больных с ОМЖ.

Из представленных данных следует, что анеуплоидное (гипердиплоидное) содержание ДНК в клетках ОМЖ и особенно многоклоновый характер популяции опухолевых клеток ухудшают прогноз в отношении возврата опухолевого процесса и срока выживания радикально оперированных больных. Показатель пloidности ДНК (ИДНК) клеток ОМЖ в качестве прогностического критерия, видимо, целесообразно использовать для формирования групп риска для направленно-го противорецидивного лечения.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-036.2

В.Ф. Левшин, А.В. Зеленый, П.А. Теленев,
М.В. Исакова, М.Н. Павлова

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОЛЬПОЦИТОГРАММ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОНТРОЛЯ

НИИ канцерогенеза, Пермский областной онкодиспансер

Рак молочной железы (РМЖ) издавна относят к группе так называемых гормонально зависимых или гормонально обусловленных опухолей. Гипотезы и теории о гормональном генезе РМЖ возникли прежде всего на основании определенной гормональной зависимости самой молочной железы как органа-мишени, в своем развитии и функции контролируемого определенными гормонами. Теория гормонального генеза РМЖ была подкреплена рядом экспериментальных и клинических данных [5], однако до сих пор она остается во многих своих позициях не уточненной и не подтвержденной достаточно убедительными доказательствами. Все это побуждает к новым исследованиям в этом направлении, поиску новых подходов.

Следует отметить, что почти все исследования по изучению роли гормонов в генезе РМЖ основывались на определении уровня тех или иных гормонов и их метаболитов в крови и моче. В то же время, эти показатели могут не отражать истинной биологической активности гормонов на уровне клетки. Последняя мо-

7. Chassevent A., Geslin J., Bertand G. et al. // *Shectra biol.* — 1990. — Vol. 8, № 4. — P. 41—47.
8. Christov K., Milev A., Todorov V. // *Cancer (Philad.)*. — 1989. — № 64. — P. 673—679.
9. Clark G., Dressler L., Owens M. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1989. — № 320. — P. 627—633.
10. Del Bino G., Silvestrini R. // *Cell Tissue kinet.* — 1989. — Vol. 22, № 2. — P. 143.
11. Dressler Z., Seamer L., Owens M. // *Cancer (Philad.)*. — 1988. — № 61. — P. 420—427.
12. Dressler L., Gray B., Eudey L. et al. // *Cell Tissue kinet.* — 1990. — Vol. 23, № 4. — P. 362.
13. Hedley D., Rugg C., Gelber R. // *Cancer (Philad.)*. — 1987. — № 47. — P. 4729—4735.
14. Joensuu H., Toikkanen S., Klemi P. // *Ibid.* — 1990. — № 66. — P. 331—340.
15. Kallioniemi O.-P., Blanco G., Alavaiko M. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — № 62. — P. 2183—2190.
16. Kute N., Gregory B., Galeshaw J. et al. // *Cytometry.* — 1988. — № 9. — P. 494—498.
17. Kute N., Vuss H., Cocher M. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1990. — № 66. — P. 1810—1816.
18. Owainati A., Robins R., Hinton C. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1987. — № 55. — P. 449—454.
19. Stal O., Wingren S., Carstensen J. et al. // *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1989. — № 25. — P. 301—309.
20. Toikkanen S., Joensuu H., Klemi P. // *Brit. J. Cancer.* — 1989. — № 60. — P. 693—700.
21. Volm M. // *Tumor Diagnostic Therapie.* — 1989. — № 10. — P. 229—232.
22. Winchester D., Duda R., August C. et al. // *Arch. Surg.* — 1990. — № 125. — P. 886—889.

Поступила 29.09.92 / Submitted 29.09.92

V.F. Levshin, A.V. Zeleny, P.A. Telenev,
M.V. Isakova, M.N. Pavlova

COLPOCYTOGRAM COMPARATIVE SRUDY IN BREAST CANCER AND CONTROL GROUPS

Research Institute of Carcinogenesis, Cancer Center of the Perm Region

Breast cancer (BC) is traditionally attributed to hormone-dependant or hormone-specific tumors. The hypotheses and theories of BC hormonal genesis mainly arise from the hormonal dependance of the breast as a target organ whose development and functioning are controlled by certain hormones. The theory of BC hormonal genesis has been supported by experimental and clinical data [5], however it still lacks certainty and needs verification in some aspects. All this necessitates new research and novel approaches.

About all studies of hormone contribution to BC genesis involve determination of various hormones or their metabolites in blood and urine. However, these characteristics do not allow true interpretation of hormonal activity at the cellular level. This activity may depend upon local sensitivity of tissues to hormones and peculiarities of their metabolism in breast tissues and cells rather than upon the hormone level in the blood. Therefore, tests for evaluation of cellular and

Таблица 1

Table 1

Состав обследованных женщин по возрасту и продолжительности менопаузы
Distribution of cases by age and menopause duration

Distribution of cases by age and menopause duration					
Возраст, годы	Число женщин		Продолжительность менопаузы, годы	Число женщин	
	абс.	%		абс.	%
40—49	39	9	< 5	124	28,7
50—59	204	47,2	5—9	102	23,6
60—69	140	32,4	10—14	84	19,4
≥ 70	49	11,3	≥ 15	122	28,2
Всего... Total	432	100		432	100
Age, years	No	%	Menopause duration, years	No	%
	Cases			Cases	

жет зависеть не столько от уровня гормонов в крови, сколько от местной чувствительности к ним тканей и особенностей метаболизма гормонов в тканях и клетках молочной железы. В этом отношении особый интерес представляют тесты и показатели, характеризующие непосредственно гормональный эффект на тканевом и клеточном уровне. Такими, в частности, являются тесты функциональной диагностики, используемые в гинекологической практике [1, 3].

Учитывая, что из всех эндогенных гормонов наиболее выраженное действие на развитие молочной железы, митотическую активность ее эпителия оказывают эстрогены, в настоящем исследовании был использован один из широко применяемых в клинической практике тестов на степень эстрогенизации организма — определение кариопикнотического индекса (КПИ) в кольпоцитogramмах.

КПИ определяется путем подсчета доли ороговевающих клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток в кольпоцитogramме. При этом цитологическая картина влагалищного мазка отражает сумму гормональных влияний в организме женщины и является одним из наиболее четко выраженных критериев функционального состояния женской половой системы [1].

В связи с тем, что значения КПИ могут существенно меняться в разные периоды менструального цикла, а у женщин в менопаузе приобретают более стабильные значения, в настоящем исследовании мы ограничились обследованием только женщин в менопаузе. Всего КПИ был определен у 99 первичных больных РМЖ с операбельными стадиями заболевания (до начала лечения) и у 333 женщин контрольной группы без патологии в молочных железах. В контрольную группу женщины подбирались в женских смотровых кабинетах и женских консультациях, соответствующих месту жительства больных РМЖ. К каждой больной РМЖ было подобрано 2—4 контрольные женщины с учетом одинакового места жительства, возраста и продолжительности менопаузы.

В табл. 1 показано распределение всех обследованных женщин (больные и контрольная группа) соответственно возрасту и продолжительности менопаузы.

В табл. 2—4 представлены данные о средних значениях КПИ в подгруппах женщин разного возраста и

tissular hormonal effect are of great importance, e.g. functional diagnosis tests used in the gynecological practice [1, 3].

Among all endogeneous hormones estrogens have the greatest effect on development of the breast and mitotic activity of its epithelium. Therefore our investigation employed a common test for evaluation of body estragenation, i.e. karyopyknotic index (KPI), by colpocytograms.

The KPI is a ratio of the number of keratinous cells with pyknotic nuclei to the total number of cells in a colpocytogram. The cytologic pattern of vaginal smears reflects the sum of hormonal effects and is the most clear criterium of functioning of the female sex system.

Since KPI values may vary considerably within the menstrual cycle to become more stable in menopausal women we restricted ourselves to examination of the latter cohort in our investigation. KPI was determined in a total of 99 primary BC cases with operable disease (before treatment) and in 333 control females free from breast pathology. For each BC patient we selected 2—4 control women from those undergoing gynecological examination at the same place of residence. The control and test groups were well balanced with regard to place of residence, age and menopause duration.

Table 1 presents distribution of all women examined (patients and control) by age and menopause duration.

Tables 2—4 show KPI mean values respective of age, menopause duration and disease stage.

The tabulated data support the expected decrement in the KPI mean values with age and menopause duration. However there is no correlation of the KPI mean values and BC stage.

We attempted analysis of KPI values in relation to BC risk using two approaches. The first approach consisted in comparison of KPI of a patient and averaged KPI of the 2—4 controls selected for this particular patient. Of 99 comparisons performed the KPI in the BC patients were higher than in the controls in 35, lower — in 5 and equal to them in 14 cases. Thus, the KPI in the BC patients was not higher than in the controls in a vast majority (74, 74.7%) of the comparisons.

The second approach involves regression analysis with calculation of BC risk in relation to KPI values

Таблица 2

Table 2

Средние значения КПИ в разных возрастных группах женщин
Age-specific KPI mean values

Возраст, годы	Число женщин	Среднее значение КПИ	Среднее квадратичное отклонение
40—49	38	8,2	±10,1
50—59	204	6,9	±10,2
60—69	140	4,6	±5,5
≥ 70	49	5,6	±9,0
Age, years	No of cases	KPI mean value	Mean square deviation

Таблица 3

Table 3

Средние значения КПИ в группах женщин с разной продолжительностью менопаузы
KPI mean values respective of menopausal duration

Продолжительность менопаузы, годы	Число женщин	Среднее значение КПИ	Среднее квадратичное отклонение
< 5	124	10,2	±14,3
5—9	102	4,3	±6,0
10—14	84	4,7	±5,6
≥ 15	122	5,2	±7,4
Menopause duration, years	No of cases	KPI mean values	Mean square deviation

Таблица 4

Table 4

Средние значения КПИ в группах больных РМЖ с разной стадией заболевания
KPI mean values in BC cases respective of disease stage

Стадия РМЖ	Число больных	Среднее значение КПИ	Среднее квадратичное отклонение
I	12	6,1	±8,1
IIa	34	4,5	±5,7
IIb	30	7,2	±14,7
IIIa	10	3,1	±3,6
IIIb	8	11,4	±18,2
BC stage	No of cases	KPI mean values	Mean square deviation

Таблица 5

Table 5

Показатели относительного риска РМЖ в зависимости от значений КПИ (стандартизованы по возрасту и продолжительности менопаузы)
BC risk in relation to KPI (standardized by age and menopause duration)

Значение КПИ	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
0—3	1	—	—
4—7	0,96	0,5—1,7	0,89
8—12	0,57	0,3—1,3	1,18
> 12	0,82	0,4—1,6	0,58
KPI values	Relative risk	95% confidence interval	p

разной продолжительности менопаузы, а также в группах больных РМЖ с разной стадией заболевания.

Представленные данные показывают закономерное уменьшение средних значений КПИ по мере увеличения возраста больных, еще более отчетливо выраженное при возрастании сроков менопаузы. В то же время, какой-либо зависимости средних значений КПИ от стадии РМЖ не выявляется.

При оценке связи значений КПИ с риском развития РМЖ было использовано два аналитических подхода. При первом было проведено сравнение значений КПИ между каждой больной и подобранными к ней 2—3 контрольными случаями (для контроля определялось среднеарифметическое значение КПИ). Из 99 подобных сравнений в 35 случаях значения КПИ у больных РМЖ были выше, чем среднее значение КПИ для подобранных к нему контрольных случаев, в 50 — ниже и в 14 — равны. Таким образом, в явном большинстве сопоставлений 74 (74,7%) значения КПИ у больных РМЖ не превышали таковых в контрольной группе.

При втором подходе был использован регрессионный анализ с расчетом для всей совокупности больных и контрольной группы относительного риска РМЖ в зависимости от значений КПИ при стандартизации по возрасту и продолжительности менопаузы. Стандартизованные показатели относительного риска с доверительными интервалами были подсчитаны для следующих 4 интервалов значений КПИ: 0—3, 4—7, 8—12, больше 12. Относительный риск РМЖ при минимальных значениях КПИ (0—3) был принят за 1, и по отношению к нему рассчитывался относительный риск РМЖ при других значениях КПИ. Соответствующие данные представлены в табл. 5. Они показывают отсутствие какого-либо существенного изменения относительного риска РМЖ в зависимости от значений КПИ.

Таким образом, результаты обоих подходов в анализе полученных данных свидетельствуют об отсутствии заметной связи между значениями КПИ и развитием РМЖ. Рассматривая КПИ как показатель степени эстрогенизации организма женщины, можно сделать вывод об отсутствии влияния эстрогенов на риск развития РМЖ. Отсутствие убедительных научных данных, подтверждающих гипотезу о роли избыточного содержания эстрогенов в развитии РМЖ, уже неоднократно отмечалось в литературе [2, 4, 5]. Проведенное исследование еще раз свидетельствует о несостоятельности этой гипотезы.

standardized by age and menopause duration for the entire patient and control cohorts. The standardized relative risks with confidence intervals were calculated for the following KPI groups: 0—3, 4—7, 8—12, 12 and greater. The BC relative risk at the minimal (0—3) KPI values was taken for 1 with the risks in the other 3 groups being determined in relation to this value. Table 5 presents BC relative risks respective of KPI. As is seen the tabulated data show the BC relative risk not to change considerably with respect to KPI.

So, our findings show no marked correlation of KPI and BC. As KPI is considered a factor characterizing the degree of body estrogenation in women the conclusion may be made that estrogens have no effect on BC risk.

Many publications [2, 4, 6] report the lack of convincing scientific support of the fact that escalated estrogen promotes BC development. Our investigation is another evidence against this hypothesis.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинекологическая эндокринология/Под ред. К.Н. Жмакина. — М., 1980.
2. Зумофф Барнет // Эндокринная система и рак молочной железы. — М., 1984. — С. 11—50.
3. Крымская М.Л. Климактерический период. — М., 1989.
4. Цырлина Е.В., Бобров Ю.Ф., Остроумова М.Н., Моисеенко В.М. // Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей. — Л., 1983.
5. Эндокринная система и рак молочной железы/Под ред. Б.А. Столла. — М., 1984.
6. Brooks Ph. // J. Reprod. Med. — 1984. — Vol. 29, № 7. — Suppl. — P. 535—538.

Поступила 02.07.92 / Submitted 02.07.92

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba