

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бассалык Л. С. и др. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М., 1987.
2. Вихляева Е. М., Железняк Б. И., Запорожан В. Н. // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — М., 1997. — С. 684—710.
3. Герштейн Е. С., Бассалык Л. С., Летагин В. П. // Вопр. онкол. — 1994. — Т. 40, № 7—12. — С. 266—275.
4. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 1. — С. 145—148.
5. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. // Экспер. клин. фармакол. — 1996. — № 1. — С. 137—143.
6. Кушлинский Н. Е., Костылева О. И., Радченко А. А. и др. // Вестн. ОНЦ АМН России. — 1996. — № 1. — С. 129—135.
7. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. // Маммология. — 1996. — № 3. — С. 15—25.
8. Сергеев П. В., Карева Е. Н. // Вопр. онкол. — 1994. — № 4—6. — С. 145—150.
9. Стрижова Н. В., Сергеев П. В., Лысенко О. Н., Волиова Л. П. // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. — М., 1997. — С. 108—110.
10. Benraad T. J., Foekens J. A. // Ann. clin. Biochem. — 1990. — Vol. 27. — P. 272—273.
11. Carpenter G. // Ann. Rev. Biochem. — 1987. — Vol. 56. — P. 881—914.
12. Klijn J. G., Berns P. M., Schmitz P. I., Foekens J. A. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 3—17.
13. Melpignano M., Merisio C., Catozzi L. et al. // Acta Bio-Med. Ateneo Parm. — 1993. — Vol. 64. — P. 229—234.
14. Murphy L. J., Gong Y., Murphy L. C. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 622. — P. 383—401.
15. Nelson K. G., Takahashi T., Bossert N. L. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 21—25.
16. Norris H. J., Connor M. P., Kurman R. J. // Clin. Obstet. Gynec. — 1986. — Vol. 13. — P. 725—738.
17. Scambia G., Benedetti P. P., Battaglia F. et al. // J. clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 529—535.
18. Schlössinger J. // Biochemistry. — 1988. — Vol. 27. — P. 3119—3123.
19. Sherman A. I., Brown S. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 135. — P. 947—956.
20. Sirbasku D. A., Benson R. H. Hormones and cell culture / Eds. G. H. Sato, R. Ross. — New York, 1979. — P. 477—497.
21. Sporn M. B., Rolerts A. B. Peptide growth factors and their receptors. Vol. 11. — New York, 1990.

Поступила 06.11.97 / Submitted 06.11.97

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.34-006.6-0.37

В. А. Бритвина, З. Ф. Шелапутина, Г. К. Герасимова,
В. В. Пророков

ТЕСТЫ *IN VITRO* ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей,
НИИ клинической онкологии, Москва, областной онкологический
диспансер, Вологда

Огромная значимость проблемы прогнозирования течения колоректального рака не вызывает сомнений. Клинический подход к прогнозированию строится в основном из следующих параметров: классификации опухоли по системе TNM, гистологического типа и степени дифференцировки клеток, инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, числа метастатически поражен-

perplasia development. Our findings concerning increased frequency of EGFR expression in preinvasive endometrial lesions are in agreement with other findings of increased frequency of EGFR detection in endometrium cancer [4]. However, EGFR mean concentration in the patients with endometrial adenoma was the same as compared to the patients without endometrial lesions and much lower than in endometrial cancer as measured by N. E. Kushlinsky and E. S. Gerstein at the same laboratory and by the same technique [4]. This suggests that enhancement of endometrial proliferative activity and development of endometrial adenoma proceed in parallel with increase in frequency of EGFR expression without significant elevation of EGFR concentration characteristic of endometrial cancer.

Both groups demonstrated lower rates of ER and PR expression as compared to other studies [2, 9]. This may be due to long disease duration and multiple hormone therapy cycles that was aimed to normalize menstruation cycle, to cure infertility and endometrial hyperplasia. Although there were no considerable differences in frequency of sex steroid hormone receptor expression between the patients with and without endometrial lesions, PR concentrations in cases with endometrial adenoma was lower as compared to those without endometrial hyperplasia.

Complex analysis of frequency of EGFR and steroid hormone receptor positivity demonstrated that the patients with endometrial adenoma presented with the EGFR+R-ER- pattern threefold as frequently as the patients with normal endometrium which was suggestive of local regulation of the proliferative processes [3, 5, 12]. The EGFR+PR-ER- status is a sign of low hormone sensitivity of some tumors and may be a poor prognostic factor [3-5]. Analysis of disease course in the patients with endometrial lesions with respect to EGFR status discovered some differences. The EGFR+ patients had exchange and endocrine abnormalities less frequently, though their disease course was more severe as confirmed by the larger number of diagnostic abrasions for the same period.

V. A. Britvina, Z. F. Shelaputina, G. K. Gerasimova,
V. V. Prorokov

IN VITRO TESTS FOR PROGNOSIS OF COLORECTAL CANCER COURSE

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, Vologda Regional Cancer Center

Prognosis of colorectal cancer course is of much importance in clinical practice. Clinical approach to the prognosis is based on the following parameters: TNM disease classification, cell histology and differentiation, blood and lymph vessel invasion, regional lymph node involvement, tumor growth velocity, patient's age and sex [4]. Although these parameters are not enough to

ных регионарных лимфоузлов, темпа роста опухоли, возраста и пола больных [4]. Практика показывает, что использование только этих показателей явно недостаточно для прогноза течения изучаемого заболевания и назначения лекарственного лечения [1, 5, 6, 8]. Очевидно, что послеоперационное течение колоректального рака в значительной степени определяется биологическими особенностями первичной опухоли [2, 7]. Поэтому продолжается поиск дополнительных информативных показателей, характеризующих степень агрессивности опухолевого процесса. В данном исследовании мы включили в число оцениваемых биологических признаков опухоли ряд показателей, определяемых в тестах *in vitro*: пролиферативную активность опухолевых биоптатов, лекарственную чувствительность, рецепторный статус. Впервые были изучены корреляционные связи между ними и дальнейшим течением заболевания после радикального хирургического лечения. На основании проведенного анализа была оценена прогностическая значимость некоторых факторов, характеризующих биологические особенности первичной опухоли.

Материалы и методы. Обследовали 107 больных, радикально оперированных по поводу колоректального рака. 46 пациентам в послеоперационном периоде проводили адъювантную химиотерапию 5-фторурацилом или фторафуром по стандартной схеме. Возраст больных в среднем составил 57 лет. Женщин было 62 (60%), мужчин — 45 (40%). У 64% больных диагностирована IIIa стадия заболевания. В 49% случаев первичная опухоль локализовалась в сигмовидной кишке. 89% опухолей были аденокарциномами с различной степенью дифференцировки. Удаленные во время операции опухоли 97 больных были исследованы на чувствительность к 4 противоопухолевым препаратам: адриамицину, винкристину, метотрексату, 5-фторурацилу. Для определения лекарственной чувствительности злокачественных опухолей толстой кишки в работе был использован метод кратковременного культивирования перживающей опухолевой ткани *in vitro* с оценкой цитотоксического эффекта по изменению включения меченого тимидина (^3H TdR) в ДНК опухолевых клеток.

Цитотоксическое действие 5-фторурацила, учитывая особенности его метаболизма, оценивали как по торможению, так и по стимуляции включения тимидиновой метки в ДНК опухолевых клеток свыше 40%. Препараты или их комбинации считали активными, а опухоли чувствительными к ним, если торможение включения клетками ^3H TdR под влиянием препарата было более 40%.

58 опухолей тех же больных были исследованы на содержание в них рецепторов стероидных гормонов: андрогенов, эстрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов. Рецепторы стероидных гормонов определяли по методу, рекомендованному Eoric Breast Cancer Cooperative Group с небольшими модификациями [1].

Опухоль считали рецепторположительной при обнаружении в ней одного или нескольких видов рецепторов. Содержание рецепторов стероидных гормонов измеряли в фмолях на 1 мг белка цитозоля (фмоль/мг белка). Для всех видов рецепторов границей рецепторположительности считали условный уровень 10 фмоль/мг белка.

Для обработки полученного экспериментального материала и выявления закономерностей использовали методы математической статистики и информатики. Для оценки линейных статистических связей были вычислены значения коэффициента корреляции (r) экспериментальных признаков *in vitro* между собой, а также корреляции этих признаков с другими признаками, изучаемыми в данном исследовании. Показатели 5-летней выживаемости в каждой группе рассчитывали методом построения таблиц дожития. Достоверность различий сравнимых величин оценивали по t -критерию Стьюдента; различия полученных показателей между группами считали статистически значимыми со степенью вероятности $p \leq 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение. Прогностическую значимость изучаемых показателей оценивали по их корреляции между собой, с клинически оцениваемыми

make accurate prognosis and to choose adequate medication treatment for the disease in question [1, 5, 6]. Postoperative course of colorectal cancer is evidently determined by biologic characteristics of the primary [2]. Additional informative characteristics of disease aggressiveness are needed for the prognosis. The purpose of this study was to evaluate biological characteristics of tumors measured *in vitro* tests, such as proliferative activity of tumor biptic specimens, drug sensitivity, receptor status. This study was the first to analyze relationship between these characteristics and disease course after radical surgery. Basing on these findings we attempted evaluation of prognostic value of some factors characterizing biological features of the primary.

Materials and Methods. The study was performed in 107 patients having undergone radical surgery for colorectal cancer. 46 patients received postoperative adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil or fluorafur by standard schedule. The patients' mean age was 57 years. There were 62 (60%) females and 45 (40%) males in the study group. 64% had stage IIIa disease. 49% had the primary in the sigmoid. 89% of the tumors were adenocarcinomas of various degrees of differentiation. Operative specimens from 97 patients were studied for sensitivity to 4 antitumor drugs: adriamycin, vincristine, methotrexate, 5-fluorouracil. Drug sensitivity of colonic cancers was evaluated by short-term *in vitro* culture of surviving tumor tissue with measurement of cytotoxic effect by labeled thymidine uptake in tumor cell DNA to follow.

Test drugs were considered active and tumor cells sensitive to these drugs if 3HT uptake inhibition under the effect of the drug was more than 40%. Due to particular metabolism of 5-fluorouracil, the drug cytotoxicity was evaluated both by the inhibition and by stimulation of thymidine uptake in tumor cell DNA more than 40%. 58 tumors from the same patients were studied for steroid hormone receptors, such as androgens, estrogens, progesterone, glucocorticoids. Steroid hormone receptors were determined by the method recommended by Eoric Breast Cancer Cooperative Group with minor modifications [1].

Tumors were treated as receptor-positive if they had one or more receptor types. Steroid hormone receptors were measured in fmol per mg cytosol protein (fmol/mg protein). Receptor-positiveness cut-off was 10 fmol/mg protein for all receptor types.

Experimental findings were processed by methods of mathematical statistics and informatics. Linear correlations between individual *in vitro* characteristics as well as between the characteristics in question and other parameters were assessed by correlation coefficient (r). Five-year survival in every group was calculated by life tables. Analysis of differences was performed using Student's t -test at $p \leq 0.05$ [3].

Results and Discussion. Prognostic significance of the characteristics studied was assessed by their reciprocal correlation, by correlation with clinically evaluated objective characteristics of disease course and treatment outcomes.

None of the biological characteristics of the primary depended on patient's sex, age, disease stage, tumor histology. Of most significance for assessment of prognostic value of the *in vitro* factors were rates of 5-year survival.

The following parameters were evaluated to measure relative proliferation rate of colorectal cancer: initial proliferative activity of cells in tumor biptic specimens (K_0) and proliferative activity of the cells after 4-hour incubation (K_4). The 98 tumors under study were divided into 3 groups depending upon K_4 value as follows: slow proliferating cells (group 1), cells proliferating at medium rate (group 2) and fast-proliferating cells (group 3).

To evaluate prognostic value of the proliferative activity of tumor biptic specimens we compared this pa-

объективными показателями течения опухолевого заболевания и результатами лечения больных.

Проведенный анализ показал, что ни один из показателей, характеризующих биологические особенности первичной опухоли, не зависит от пола, возраста больного, степени заболевания, гистологического типа опухоли. Наибольший интерес для решения вопроса о целесообразности использования параметров, определяемых *in vitro* в качестве факторов прогноза, представляют данные о выживаемости больных в течение 5 лет после проведенного лечения.

Для оценки относительной скорости пролиферации злокачественных опухолей толстой кишки были оценены: показатель исходного уровня пролиферативной активности клеток опухолевых биоптатов (K_0) и показатель пролиферативной активности клеток биоптатов опухоли через 4 ч инкубации (K_4). В зависимости от значения показателя K_4 98 изучаемых опухолей были разделены на 3 группы: медленнопролиферирующие (1-я группа), со средней скоростью пролиферации (2-я группа) и быстропролиферирующие (3-я группа).

Для того чтобы оценить прогностическую значимость показателя пролиферативной активности опухолевых биоптатов, мы провели сопоставление его с выживаемостью больных в течение 5 лет после проведенного лечения (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, средние показатели выживаемости несколько расходятся только на 5-м году наблюдения: выживаемость ниже в группе пациентов, чьи опухолевые биоптаты обладали высокой пролиферативной активностью *in vitro*.

Анализ корреляционной матрицы для этих показателей также выявил обратную корреляцию показателя K_4 и продолжительности жизни больных ($r = -0,17$).

Таким образом, выявлена обратная корреляция между скоростью пролиферации биоптатов злокачественных опухолей толстой кишки *in vitro* и продолжительностью жизни больных, что свидетельствует о большей агрессивности опухолевого процесса у пациентов с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток *in vitro*. Однако степень корреляционной зависимости этих признаков слабая, поэтому данный показатель не рассматривался нами как самостоятельный прогностический фактор.

Наибольший интерес для решения вопроса о целесообразности использования показателя лекарственной чувствительности опухолей *in vitro* в качестве фактора прогноза представляют данные о выживаемости больных в течение 5 лет после проведенного лечения. При изучении характера течения заболевания было установлено, что у больных, опухоли которых в тестах *in vitro* были чувствительными к противоопухолевым препаратам и к 5-фторурацилу в частности, чаще возникали рецидивы и метастазы (29%), чем у больных с резистентными опухолями (5%). При этом вид проведенного лечения (хирургический или комбинированный) не имел значения. При анализе сроков возникновения рецидивов или метастазов установлено, что средняя продолжительность «свободного промежутка» у больных с резистентными опухолями была значительно больше (44 мес), чем у больных с чувствительными опухолями (25 мес). Результаты выживаемости больных в зависимости от лекарственной чувствительности первичной опухоли представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, начиная с 4-го года наблюдения выживаемость больных, опухоли которых резистентны

Таблица 1

Table 1

Показатели выживаемости больных колоректальным раком в зависимости от пролиферативной активности опухолевых биоптатов *in vitro* за 5-летний период наблюдения
Survival of patients with colorectal cancer with respect to *in vitro* proliferative activity of tumor bioptic specimens for 5 years of follow-up

Период наблюдения	Показатель выживаемости, %		
	пролиферативная активность (K_4)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1 год / 1 year	100 ± 0,5	92 ± 6,8	94,6 ± 5,3
2 года / 2 years	93,1 ± 3,8	85,8 ± 6,8	89,0 ± 5,3
3 года / 3 years	90,6 ± 2,4	78,3 ± 7,1	76,3 ± 8,3
4 года / 4 years	88,0 ± 2,6	78,3 ± 0,5	76,3 ± 0,3
5 лет / 5 years	88,0 ± 0,5	78,3 ± 0,5	66,7 ± 8,9
Follow-up time	group 1	group 2	group 3
	proliferative activity (K_4)		
	% of survival		

Примечание. Различия сравниваемых результатов во всех группах недостоверны ($p > 0,05$).

Note. The differences in all groups are not statistically significant ($p > 0.05$).

parameter with 5-years survival of the patients after radical treatment (table 1).

As seen mean survival rates show some difference only during the fifth year of follow-up: the survival is lower in groups with higher proliferative activity of cells *in vitro*.

Analysis of correlation matrix for these parameters also demonstrated inverse correlation of K_4 values and patients' life time ($r = -0.17$).

Thus, the *in vitro* proliferation velocity of cells from colonic tumor bioptic specimens is found to be inversely correlated to patients life time which is evidence of higher disease aggressiveness in patients with high *in vitro* proliferative activity of tumor cells. However, degree of this correlation is rather low, therefore we do not consider this parameter a significant prognostic factor.

Prognostic value of tumor drug sensitivity was assessed in comparison with 5-year survival. As appeared patients with tumors demonstrating *in vitro* sensitivity to antitumor drugs in general and to 5-fluorouracil in particular relapsed and developed metastases more frequently (29%) than patients with resistant tumors (5%). Treatment modality (surgery or combination treatment) was of no importance. Disease-free survival in patients with resistant tumors was much longer (44 months) than in cases with sensitive tumors (25 months). Rates of patients' survival with respect to drug sensitivity of the primary are presented in table 2.

As seen survival of patients with resistance to all antitumor drugs tested was significantly higher than in cases with *in vitro* drug sensitivity.

Thus, the drug sensitivity of colonic cancer is inversely correlated to disease course. This proves that drug sensitivity of the primary is an autonomous factor of poor prognosis of disease course.

ко всем тестируемым противоопухолевым препаратам, была достоверно выше, чем пациентов с опухолями, обладающими лекарственной чувствительностью *in vitro*.

Таким образом, была выявлена обратная связь между показателем лекарственной чувствительности злокачественных опухолей толстой кишки и характером течения заболевания. Это свидетельствует о том, что лекарственная чувствительность опухолей является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза за дальнейшего течения данного заболевания.

Для выявления прогностической значимости рецепторного статуса опухоли мы изучили характер течения заболевания в наблюдаемой группе больных за 5-летний период. В результате проведенного анализа было установлено, что частота обнаружения рецепторов в опухолях у больных, находящихся после операции в стойкой ремиссии (77%), значительно превышает аналогичный показатель у больных, погибших в результате прогрессирования заболевания (44%). Также было выявлено, что частота возникновения рецидивов или метастазов у больных с рецепторположительными опухолями ниже (12%), чем у больных с рецепторотрицательными опухолями (36%).

Данные сопоставления рецепторного статуса опухолей больных, радикально оперированных по поводу рака толстой кишки, с показателями 5-летней выживаемости представлены в табл. 3.

В течение первых 3 лет наблюдения различия показателей выживаемости в сравниваемых группах достоверны. К 4-му году наблюдения выявляются достоверные различия показателей выживаемости, т. е. выживаемость больных с рецепторположительными опухолями была достоверно выше, чем больных с рецепторотрицательными опухолями.

Таким образом, наличие рецепторов стероидных гормонов в опухолях данной локализации положительно коррелирует с благоприятным течением заболевания и 5-летней выживаемостью больных после радикального хирургического лечения, что указывает на информативность показателя в качестве фактора прогноза.

Для установления информативности каждого определяемого *in vitro* параметра в качестве самостоятельного прогностического фактора мы изучили корреляционные связи между ними.

Слабые корреляционные связи показателя пролиферативной активности *in vitro* с другими параметрами и отрицательная корреляция с показателем продолжительности жизни больных свидетельствуют о необходимости использования его в качестве фактора прогноза в совокупности с другими параметрами, характеризующими биологические особенности опухолей данной локализации.

Показатель морфологически оцениваемой степени дифференцировки коррелирует только с рецепторным статусом опухоли, подтверждая общепринятое мнение о том, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов является признаком дифференцировки опухолевых клеток.

Проведенный анализ показал, что среди опухолей, чувствительных к 5-фторурацилу *in vitro*, преобладающими являются рецепторотрицательные опухоли (65%). Максимальное количество рецепторположительных опухолей (59%) было выявлено среди нечувствительных к 5-фторурацилу опухолей. Аналогичная корреляционная

Таблица 2

Table 2

Результаты выживаемости больных раком толстой кишки и лекарственная чувствительность опухолей
Survival of colorectal cancer patients with respect to tumor drug sensitivity

Период наблюдения	Лекарственная чувствительность				p
	опухоли, чувствительные к противоопухолевым препаратам		опухоли, нечувствительные к противоопухолевым препаратам		
	число больных	выживаемость, %	число больных	выживаемость, %	
1 год 1 year	48	95,8 ± 2,9	31	100 ± 0,5	> 0,05
2 года 2 years	45	85,5 ± 4,5	29	100 ± 0,3	> 0,05
3 года 3 years	40	76,0 ± 4,3	26	100 ± 0,2	> 0,05
4 года 4 years	30	73,3 ± 2,5	23	100 ± 0,5	≤ 0,05
5 лет 5 years	27	70,5 ± 2,7	22	100 ± 0,5	≤ 0,05
Follow-up time	No. of cases	% of survival	No. of cases	% of survival	p
	of tumors sensitive to antitumor drugs		of tumors non-sensitive to antitumor drugs		
	Drug sensitivity				

Prognostic value of tumor receptor status was also evaluated by comparison with 5-year survival of patients. Rate of receptor-positive tumors in patients in stable remission after treatment (77%) was much higher as compared with fatal cases due to disease progression (44%). Rate of recurrence and metastasis development was lower in patients with receptor-positive tumors (12%) as compared to receptor-negative cases (36%).

Table 3 presents comparison of receptor status and 5-year survival of patients having undergone radical surgery for colonic cancer.

Таблица 3

Table 3

Выживаемость радикально оперированных больных раком толстой кишки с рецепторположительными и рецепторотрицательными опухолями в течение 5 лет наблюдения
Survival of patients having undergone radical surgery for colorectal cancer with receptor-positive and receptor-negative tumors over 5 years of follow-up

Период наблю- дения	Выживаемость больных, %		p
	рецепторотрица- тельные	рецепторположи- тельные	
1 год 1 year	92,6 ± 6,8	97,2 ± 2,8	> 0,05
2 года 2 years	85,8 ± 6,8	82,9 ± 5,9	> 0,05
3 года 3 years	63,5 ± 10,8	79,9 ± 2,9	> 0,05
4 года 4 years	63,5 ± 0,3	79,9 ± 0,5	≤ 0,05
5 лет 5 years	52,9 ± 9,6	79,9 ± 0,5	≤ 0,05
Follow-up time	receptor-positive	receptor-negative	
	% of survival		

связь выявлена в сравниваемых по морфологической оценке дифференцировки группах опухолей.

Таким образом, выявленная совокупность двух показателей, определяемых *in vitro* (лекарственной чувствительности и экспрессии рецепторов стероидных гормонов) и коррелирующих между собой и с показателем 5-летней выживаемости больных, является наиболее информативной для прогноза течения колоректального рака.

Выводы. 1. Чувствительность злокачественных опухолей толстой и прямой кишки к 5-фторурацилу в тестах *in vitro* и отсутствие рецепторов стероидных гормонов в опухоли являются неблагоприятными факторами прогноза. Резистентность к 5-фторурацилу, наличие рецепторов стероидных гормонов являются благоприятными прогностическими факторами.

2. Прогноз характера дальнейшего течения колоректального рака должен быть индивидуальным у каждого больного. Наряду с известными клиническими показателями в него рекомендуется включать два из изученных нами показателя, определяемых *in vitro*: лекарственную чувствительность и рецепторный статус опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бассалык Л. С., Короткова Т. В., Пророков В. В. //Вопр. онкол. — 1987. — № 9. — С. 43—46.
2. Белоусова А. К. Молекулярно-биологические подходы к терапии опухолей. М., 1993. — С. 143—147.
3. Двойрин В. В. Статистическая оценка эффективности лечения онкологических больных методом построения таблиц дожития при клинических испытаниях: Метод. рекомендации. — М., 1985.
4. Пророков В. В., Ожиганов Е. Л., Абрамова Н. А. //Вопр. онкол. — 1985. — № 5. — С. 10—14.
5. Теплоухова И. М., Введенская Н. А., Папиш Е. А. //Там же. — 1991. — № 6. — С. 651—655.
6. Шеланутица З. Ф., Пророков В. В., Мороз Л. В. //Всесоюз. совещание «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей», 4-е: Материалы. — Черноголовка, 1987. — С. 285.
7. Harrison Y. D., Morris D. L. et al. //J. Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 1007—1010.
8. Wolmark N. //Can. J. Surg. — 1985. — Vol. 28, N 5. — P. 416—419.

Поступила 18.06.97 / Submitted 18.06.97

The differences in the survival during the first three years are not statistically significant. By the 4th years of follow-up the differences became significant, i. e. survival of receptor-positive patients became significantly greater as compared to receptor-negative cases.

Thus, the presence of steroid receptors in tumors of the site in question correlates with favorable disease course and 5-year survival after radical surgery which proves the parameter informative as concerns disease prognosis.

To establish informative value of each *in vitro* parameter for the prognosis we studied correlations between these parameters.

Proliferative activity *in vitro* demonstrated weak correlation with other parameters and negative correlation with patients' life-time and should therefore be used in combination with other characteristics of tumor biology.

Degree of differentiation as assessed morphologically correlates with tumor receptor status only, thus confirming the common opinion that steroid hormone receptor expression is a sign of tumor cell differentiation.

Receptor-negative tumors predominated (65%) among lesions sensitive to 5-fluorouracil. Maximal number of receptor-positive tumors (59%) were found among lesions non-responsive to 5-fluorouracil. Similar correlation was discovered in tumor categories with respect to differentiation.

Thus, the combination of two *in vitro* parameters (drug sensitivity and steroid hormone receptor expression) that demonstrate correlation between themselves and with 5-year survival is the most informative characteristics for prognosis of colorectal cancer course.

Conclusions. 1. Colorectal cancer sensitivity to 5-fluorouracil *in vitro* and steroid receptor negative status of the tumors are poor prognostic factors. Resistance to 5-fluorouracil and expression of steroid hormone receptors are favorable prognostic factors.

2. Prognosis of colorectal cancer course should be made individually in each case. We recommend to use in the prognosis besides clinical parameters two characteristics determined *in vitro*, i. e. drug sensitivity and tumor receptor status.