

казатели, как состояние магистрального сосуда, наличие опухолевых сосудов, интенсивность контрастирования опухоли.

Для детального изучения нами выделены ангиограммы 45 больных типичной остеогенной саркомой, которым в последующем была проведена внутриартериальная инфузия одного из препаратов. Выделены два критерия оценки кровоснабжения опухоли — умеренная васкуляризация и гиперваскуляризация. Под умеренной васкуляризацией мы понимаем уровень васкуляризации, не превышающий такового в нормальной ткани, а под гиперваскуляризацией — уровень, превышающий степень васкуляризации нормальной ткани.

Из 45 больных у 14 (31,1%) опухоль кровоснабжалась умеренно, у 31 (68,9%) — обильно. После машинной обработки данных было выявлено, что если у группы больных с умеренно кровоснабжаемой опухолью 3-летняя выживаемость составила 45,4%, то в другой группе этот показатель был равен 56,4%, однако к 5-му году наблюдения он упал до 47,7% (рис. 1). Несколько более существенная разница имела в показателях выживаемости без метастазов. К 3-му году наблюдения показатели были равны соответственно 46,6% и 57,1% (рис. 2).

Как видно из приведенных данных, статистической достоверности не выявлено, и эти цифры имеют только информативную ценность, что, возможно, связано с небольшим количеством материала. Однако при большем кровоснабжении опухоли возможен больший контакт ткани опухоли с внутриартериально вводимым лекарственным препаратом, и в связи с этим прогноз может быть улучшен. Это позволяет рассматривать ангиографические данные не только с диагностической, но и с прогностической целью.

УДК 618.19-006.6-071

*С.М. Портной, Р.И. Габуня, В.П. Годин,
В.П. Летагин, З.В. Кузьмина*

ВЛИЯНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ РАКА, УРОВНЯ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА НА ОТНОСИТЕЛЬНОЕ НАКОПЛЕНИЕ ³²P В ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В работах, в которых дана характеристика первого из применявшихся в онкологии радионуклидов — ³²P, была отмечена его важная биологическая особенность, заключающаяся в том, что интенсивность включения ³²P в опухоль коррелирует со скоростью роста опухоли и с темпом метастазирования [1, 4]. В настоящее время известно множество факторов прогноза при раке молочной железы (РМЖ), из которых нами выделены следующие группы: а) факторы, характеризующие степень распространенности опухоли; б) факторы, определяющие тканевую и клеточную структуру опухоли; в) биохимические и антигенные характеристики опухоли; г) показатели иммунологической реактивности организма; д) факторы, оценивающие скорость роста опухоли. Один из достаточно широко изученных факторов, входящий в последнюю группу, — индекс включения тимидина-3H, не зависит от таких факторов, как стадия рака, уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) [7].

Нами изучался показатель, близкий к индексу включения тимидина-3H по биологической сущности, — относительное накопление радионуклида (³²P) в опухоли (ОНРОп). Их сходство обусловлено тем, что обе метки включаются в процессы синтеза, являясь "строительным материалом" для вновь создающихся клосток. Большой интерес представляет анализ взаимосвязи различных факторов прогноза с уровнем ОНРОп, позволяющий получить более точное представление о биологии опухоли. Такому анализу посвящена настоящая работа.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов 115 исследований по изучению ОНРОп у 112 больных РМЖ I—IV стадий (у 3 больных был двусторонний синхронный РМЖ). У всех больных диагноз подтвержден результатами морфологических исследований. Наблюдавшиеся гистологические формы представлены в табл. 4, у части больных гистологическая форма рака не уточнена из-за выраженного патоморфоза. Гистологические исследования проводили в отделе-

нии патоморфологии НИИКО ОНЦ РАМН (руководитель — акад. РАМН, проф. Ю.Н. Соловьев), определение уровня РЭ и РП в опухоли — в лаборатории клинической биохимии НИИКО ОНЦ РАМН (руководитель — проф. Л.С. Бассалык). Репторопозитивными считали опухоли, уровень РЭ или РП в которых был равен или больше 10 фмоль/мг.

ОНРОп определяли с помощью иговидного полупроводникового бета-детектора [2], представленного для испытаний сотрудниками Физико-технического института им. А.Ф. Иоффе РАН. Больному внутривенно вводили двузамещенный фосфат натрия, меченный ^{32}P радиоактивностью 37—185 КБк/кг. Через 4—168 ч измеряли фоновую радиоактивность (а). Под местной анестезией *in vivo* или на операционном препарате проводили инвазивные исследования: измеряли радиоактивность нормальной ткани молочной железы (b) и опухоли (с). ОНРОп вычисляли в процентах по формуле:

$$\text{ОНРОп} = \frac{(c - a) \cdot 100}{b - a}$$

Результаты и обсуждение. В 115 первичных опухолях у 112 больных РМЖ до начала противоопухолевого лечения определяли ОНРОп: его средние величины составили $1477 \pm 174\%$ (табл. 1).

Можно отметить тенденцию к повышению среднего уровня ОНРОп у больных, обследованных в лютеиновую фазу овариально-менструального цикла, когда уровень эстрогенов и прогестерона в крови повышен, по сравнению с больными, обследованными в фолликулиновую фазу. У мужчин средние значения ОНРОп несколько выше, чем у женщин.

Как видно из табл. 2, средние величины ОНРОп не зависят от размера опухоли, что наиболее убедительно видно при анализе величин, полученных при исследованиях на операционном препарате. Средние величины ОНРОп у больных с размером опухоли меньше 2 см, установленные при исследованиях *in vivo*, имеют тенденцию к снижению по

Т а б л и ц а 2. Уровень ОНРОп в зависимости от варианта внутритканевого исследования и размеров опухоли

Размер опухоли, см	ОНРОп (в процентах) при разных вариантах исследования ($M \pm m$)		
	<i>in vivo</i>	на препарате	всего
< 2	593 ± 171 (4)	1453 ± 245 (16)	1281 ± 213 (20)
2—5	1654 ± 393 (24)	1054 ± 287 (20)	1381 ± 256 (44)
> 5	1767 ± 376 (39)	1630 ± 630 (5)	1751 ± 352 (44)
В с е г о	1656 ± 270 (67)	1280 ± 184 (41)	1513 ± 185 (108*)

Примечание: в скобках указано количество исследований, в 7 случаях размер опухоли не уточнен. Различия статистически не значимы.

сравнению со средними величинами ОНРОп как в опухолях больших размеров, так и в опухолях таких же размеров, но полученными при исследованиях на операционном препарате. Мы связываем такое различие с недостаточно точным попаданием чувствительной части бета-зонда в опухоли малых размеров при исследованиях *in vivo*.

У больных с обширным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (N2) и с отдаленными метастазами (M1) средние значения ОНРОп были больше, чем у больных, у которых не обнаружены отдаленные и регионарные метастазы (NOMO) или имелись одиночные метастазы в подмышечных лимфатических узлах (N1MO: табл. 3).

У больных с различными морфологическими формами рака не обнаружено закономерных различий в величинах ОНРОп, однако, так же как и в предшествовавших исследованиях [6], отмечена тенденция к снижению ОНРОп при слизистом раке (табл. 4). Корреляция уровня ОНРОп с одной из двух наиболее частых форм РМЖ — протоковым и дольковым раком — не прослеживается. Интересны случаи выявления высокого уровня ОНРОп при редких формах РМЖ — медуллярном и папиллярном раке, для которых характерно относительно благоприятное течение [3], однако небольшое число наблюдений не позволяет считать такое сочетание закономерностью.

Т а б л и ц а 3. Уровень ОНРОп (в процентах) в зависимости от вариантов N и M ($M \pm m$)

NOMO	N1MO	N2MO*	NO—3M1
1252 ± 215 (37)	1202 ± 185 (41)	2331 ± 609 (23)	2161 ± 1424 (4)

Примечание: в скобках указано число больных, * статистически значимые различия в сравнении с группами больных NOMO и N1MO ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 1. Уровень ОНРОп в зависимости от пола, а у женщин — от репродуктивного статуса и фазы овариально-менструального цикла

Группа обследуемых	Число исследований	ОНРОп, % ($M \pm m$)
Женщины репродуктивного возраста	59	1469 ± 291
в том числе в фолликулиновой фазе*	18	1105 ± 341
в том числе в лютеиновой фазе**	30	1611 ± 473
Женщины в менопаузе	52	1398 ± 205
Мужчины	4	2742 ± 1228
В с е г о	115	1477 ± 174

* Со 2-го по 10-й день цикла.

** С 14—15-го по 28—30-й день цикла. Различия статистически не значимы.

Таблица 4. ОНРОп в зависимости от гистологической формы рака

Формы инфильтративного рака	Число обследованных	ОНРОп, %	
		M±m	диапазон
Протоковый	62	1482±222	94—9540
Дольковый	13	1289±389	157—4630
Медуллярный	2	3425±1758	1667—5183
Слизистый	2	467±163	304—629
Тубулярный	1	100	
Папиллярный	1	3936	

Примечание: статистически значимых различий уровня ОНРОп не обнаружено.

Тенденция к более высоким средним значениям ОНРОп наблюдалась у больных с рецепторонегативными опухолями как по РЭ, так и по РП. Отсутствие РЭ и РП в опухоли — прогностический признак, свидетельствующий о быстром возврате болезни [5]. По нашим данным (табл. 5), существует взаимосвязь этих признаков, однако более точно это может быть установлено при анализе связи этих факторов с безрецидивной выживаемостью.

Выводы. 1. Средние величины исходного относительного накопления ^{32}P в опухоли у больных с обширным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов выше по сравнению с больными, у которых такое поражение отсутствует или имеются одиночные метастазы.

2. Отмечена тенденция к повышению исходного относительного накопления ^{32}P в опухоли у больных с рецепторонегативными по рецепторам эстрогенов опухолями по сравнению с больными с рецепторопозитивными опухолями и у больных с рецепторонегативными по рецепторам прогестерона опухолями по сравнению с больными с рецепторопозитивными опухолями.

3. Установлена тенденция к повышению средних величин исходного относительного накопления ^{32}P в опухоли у больных, обследованных в

Таблица 5. Уровень ОНРОп в зависимости от наличия РЭ и РП

Наличие РЭ и РП	Число обследованных	ОНРОп, %	
		M±m	диапазон
РЭ+*	33	1034±205	94—6119
РЭ-	57	1758±301	135—10565
РП+*	36	1272±235	94—6119
РП-	47	1852±349	135—10565
РЭ+ РП+	18	1082±335	94—6119
РЭ- РП+ и РЭ+ РП-	30	1327±215	188—4630
РЭ- РП-	35	2110±455	135—10565

* Уровень рецепторов равен или больше 10 фмоль/мг. Различия средних величин статистически не значимы.

лютеиновую фазу овариально-менструального цикла, по сравнению с больными, обследованными в фолликулиновую фазу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агранат В.З. Радиоизотопная диагностика злокачественных опухолей. — М., 1967. — С. 228.
2. Афанасьева Н.Н., Еремин В.К., Строганов И.Б., Тархин Д.В. Полупроводниковые детекторы для внутритканевой и внутритканевой радиофосфорной диагностики рака // Мед. радиология. — 1983, № 9. — С. 62—64.
3. Крылова М.О. Редкие формы рака молочной железы (клинико-морфологические особенности и факторы прогноза): Дис. канд. — М., 1989.
4. Albaum H., Goldfeder A., Eisler L. Incorporation and Turnover of Radiophosphorus in Mouse Mammary Tumors (dbfB and C3H) // Cancer Res. — 1952. — Vol. 12, № 3. — P. 188—191.
5. McGuire W.L., Tandon K., Allred C. et al. How to use prognostic factors in axillary node—negative breast cancer patients // J. Nat. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82. P. 1001—1015.
6. Low-Beer B.V.A., Bell H.G., McCordle H.J. et al. Measurement of Radioactive Phosphorus in Breast Tumors in situ: a Possible Diagnostic Procedure. Preliminary Report // Radiology. — 1946. — Vol. 47. — P. 492—493.
7. Meyer J.S., Province M. Proliferative index of breast carcinoma by thymidine labelling: prognostic power independent of stage, estrogen and progesterone receptors // Breast Cancer Res. Treat. — 1988. — Vol. 12. — P. 191—204.

Поступила 03.03.92.