

Т. Г. Николаева, Я. В. Добрынин

**ПЛОИДНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК — ВАЖНЫЙ
ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ НЕКОТОРЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ
ЧЕЛОВЕКА (СОБСТВЕННЫЕ И ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ)**
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ результатов лечения 654 больных раком молочной железы, гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки. Установлено, что среди опухолей гортани, слизистой оболочки полости рта, прямой и ободочной кишки преобладали диплоидные, а среди опухолей молочной железы и легкого — анеуплоидные опухоли. По мере прогрессирования заболевания количество анеуплоидных опухолей нарастало. Диплоидные опухоли характеризовались более благоприятным клиническим течением: при них реже и позже наблюдались рецидивы и метастазы, была выше выживаемость и дольше продолжительность жизни больных. Анеуплоидные опухоли протекали более агрессивно: при них чаще и раньше возникало прогрессирование, а выживаемость была ниже. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при раке гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки, характеризующихся тетраплоидией. Различия отдельных параметров клинического течения диплоидных и анеуплоидных опухолей были статистически значимыми, что указывает на высокую прогностическую ценность этого фактора прогноза. Плоидность опухолевых клеток коррелировала со степенью дифференцировки опухолей. Этот показатель может быть использован также для оценки индивидуальной чувствительности к химио- или лучевой терапии.

Таким образом, плоидность опухолевых клеток позволяет с высокой достоверностью ($p < 0,05$) предсказать клиническое течение рака молочной железы, гортани, слизистой оболочки полости рта, легкого, прямой и ободочной кишки, а также эффективность пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии.

Ключевые слова: плоидность, прогностическая ценность, рак.

Достижения молекулярной биологии существенно расширили наши представления о злокачественной трансформации клеток, поддержании злокачественного фенотипа и механизмах метастазирования. Это позволило выявить ряд новых молекулярных маркеров, которые сейчас активно изучаются в качестве прогностических факторов. Привлекают внимание исследования маркеров пролиферации, дифференцировки и изменений генома опухолевых клеток, поскольку показано, что они коррелируют с биологическими характеристиками опухолей [79].

Методом цитофлюориметрии изучено и затем проанализировано содержание ДНК в опухолевых клетках при раке молочной железы (РМЖ), гортани (РГ), слизистой оболочки полости рта (РСОПР), легкого (РЛ), прямой и ободочной кишки (РПОК). Полученные данные сравнены с морфологическими характеристиками опухолей и данными о течении заболевания. Цель этого исследования — оценка прогностической значимости плоидности опухолевых клеток при перечисленных выше опухолях.

© Николаева Т. Г., Добрынин Я. В., 2006

УДК 616-006.6-037:616-091

Плоидность опухолевых клеток определяли на проточном цитометре «ICP-22». Образцы окрашивали смесью этидиума бромида и митрамицина (1:1) [6].

При РМЖ (280 случаев) анеуплоидными оказались 69,0% опухолей, при РГ и РСОПР (206 случаев) — 39,4%, при РЛ (96 случаев) — 80,4%, при РПОК (72 случая) — 41,7%. Анеуплоидия чаще всего отмечалась при РЛ, реже всего — при РГ и РСОПР. По данным разных авторов, при РМЖ частота анеуплоидии составляет 32—92% [3; 47; 52; 71; 75; 77; 82; 84; 86; 90; 91], при РГ и РСОПР — 19—86% [17; 38; 43; 49; 50; 96], при РЛ — 45—85% [45; 66; 94], при РПОК — 46—89% [5; 37]. По нашим данным, частота анеуплоидии при разных опухолях варьирует довольно широко (39—80%). По данным литературы, разброс еще шире — 19—92%.

Отмеченные расхождения, вероятно, связаны с отсутствием унифицированной методики приготовления материала [18; 62; 80; 85], различной разрешающей способностью проточных цитометров, а также с разными способами математической обработки и стандартизации данных [16; 28; 84]. Кроме того, разную частоту анеуплоидии исследователи объясняют разными клини-

ческой стадией, степенью дифференцировки и возрастом больных [4; 70]. Возможно, расхождения обусловлены также особенностями больных, включаемых в исследования. Из анализа литературы следует, что особенно значительные расхождения наблюдаются при определении пролиферирующих клеток. По данным Французской ассоциации цитометрии, проанализировавшей качество количественных исследований ДНК в 32 лабораториях, возможна унификация математической обработки их результатов при использовании тестирующих программ [28]. Важность корректировки программ для обработки результатов ДНК-цитометрии показана на примере 961 больной РМЖ (данные получены из нескольких лабораторий) [16].

Для обработки ДНК-цитометрических данных мы применили программу «VARX2PC», созданную в лаборатории фармакоцитокинетики ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН для математического анализа ДНК-цитограмм, полученных на проточном цитометре «ICP-22» [6]. Разработанный метод использован нами при изучении образцов опухолей, полученных у 654 больных, находившихся на лечении в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Мы использовали свежезамороженные образцы опухолей, полученные во время хирургического вмешательства [6]. Это позволило накопить однородный материал и получить ДНК-гистограммы хорошего качества, с низким коэффициентом вариации (не более 3–7%). По данным литературы, коэффициент вариации в большинстве случаев превышает 5% и лишь изредка составляет около 3% [49; 61]. Обработка материала одним человеком и строгое соблюдение всех требований методики дали нам возможность получить сравнимые результаты.

Исследование содержания ДНК можно выполнять и на архивном, залитом в парафин, материале [48; 65; 71; 72; 76]. Однако использование свежего или свежезамороженного операционного материала повышает точность выявления анеуплоидных клонов, что подтверждают данные литературы [71; 72; 83].

Анеуплоидия не выявляется при анализе образцов нормального эпителия полости рта, молочной железы, толстой кишки и эндометрия. При злокачественных новообразованиях частота анеуплоидии зависит от вида опухоли. Она особенно высока при инвазивном протоковом РМЖ (61,1%), РПОК (60,0%) и раке дна полости рта (45,5%). Низкая частота анеуплоидных опухолей отмечается при плоскоклеточном раке языка (29,6%) [4]. Наши данные и данные литературы свидетельствуют о том, что частота анеуплоидии специфична для каждой из опухолей. Однако, почему новообразования различаются по содержанию ДНК, пока не известно.

Зависимости между частотой анеуплоидии и развитием органа или ткани из какого-либо зародышевого листка не отмечено. Так, среди новообразований эктодермального происхождения встречаются опухоли как с низкой (плоскоклеточный рак языка), так и с высокой частотой анеуплоидии (РМЖ). Аналогичная ситуация наблюдается и при новообразованиях эндодермального происхождения. Частота анеуплоидии при РПОК — 51,9%, при раке желудка — 55–75%, в то время как при папиллярном раке щитовидной железы преобладают диплоидные опухоли (78–88%). Новообразования репродуктивных орга-

нов, имеющих мезодермальное происхождение, также неоднородны по частоте анеуплоидии. Если эндометриоидная аденокарцинома тела матки, в основном, диплоидная, то рак шейки матки и влагалища оказывается анеуплоидным в 68–73% случаев [56; 97].

Не отмечено прямой зависимости между частотой анеуплоидии и интенсивностью пролиферации. Частота анеуплоидии может быть высокой при опухолях (например, РПОК и РМЖ), развивающихся в органах с относительно низким уровнем пролиферации, и низкой при опухолях (например, плоскоклеточный рак языка), развивающихся в органах с высоким пролиферативным потенциалом [4]. Вероятнее всего, частота анеуплоидии связана с количеством патологических митозов, приводящих к неравномерному распределению хромосом между делящимися клетками (асимметрический и трехполюсный митозы, отставание хромосом и их фрагментов в ана- и телофазе, мосты и др.).

Анеуплоидия связана с изменением содержания ДНК в клетках и сопряжена с изменениями в их геноме, в первую очередь, в наборе и структуре хромосом. Опухолевые клетки несут многочисленные мутации, которые касаются прежде всего генов, регулирующих пролиферацию и апоптоз. Мутации нередко приводят к значительному изменению количества ДНК, регистрируемому проточной цитометрией. Связь геномных перестроек со злокачественным ростом обсуждается не одно десятилетие. Изменения в геноме, несомненно, определяют биологическое поведение опухоли. Параллельное изучение ДНК в клетках солидных опухолей двумя методами — с помощью проточной цитометрии и цитогенетических исследований — выявило совпадение оценки пloidности в 84% случаев. При этом отмечена корреляция между числом хромосом и индексом пloidности. При диплоидном РМЖ выявлена корреляция между числом копий 17-й хромосомы, степенью клеточной атипии и метастазами в лимфатических узлах. Показано, что индекс пloidности отражает прирост числа или утрату хромосом при РГ и РСОПР, а анеуплоидия коррелирует с агрессивностью поведения опухоли [32; 78].

Обнаружено, что при РГ и РСОПР индекс пloidности в первичных опухолях ниже, чем в рецидивных. Авторы считают, что это отражает биологию данных новообразований. Прирост или утрата хромосом связанны с изменением количественного содержания ДНК в клетках плоскоклеточного РГ и РСОПР. Последнее рассматривают как механизм развития анеуплоидных опухолевых клонов из диплоидных клеток [50]. Недавние исследования подтвердили влияние мутаций на сегрегацию хромосом и, следовательно, анеуплоидию при злокачественных опухолях у человека [30].

В соответствии с современными представлениями пloidность опухолевых клеток следует рассматривать как интегральный показатель поведения (способность к инвазивному росту, метастазированию) опухоли. Полученные в результате наших исследований данные подтверждают прогностическое значение пloidности при новообразованиях.

Для ряда солидных опухолей (тела матки, яичников, молочной и предстательной желез и др.) отмечена статистически значимая корреляция между увеличением

содержания ДНК и ухудшением прогноза [3; 8—10; 19; 54; 78]. Согласно нашим данным, увеличение полойдности (гиперполойдия) при РМЖ, РГ, РСОПР, РЛ и РПОК коррелирует с нарастанием агрессивности опухоли. При гиперполойдных (гипердиплоидных, тетраполойдных) опухолях чаще и раньше возникают рецидивы и метастазы, чем при диплоидных. Частота прогрессирования при анеуполойдном (гипердиплоидном и многоклоновом) РМЖ была в 1,5—2 раза выше, чем при диплоидном и тетраполойдном, а безрецидивный период — в 2—2,5 раза короче.

При РГ и РСОПР всех стадий преобладали диплоидные опухоли. Рецидивы и метастазы при них возникали редко и в поздние сроки (более чем через 24 мес). Напротив, при анеуполойдном РГ и РСОПР даже II стадии наблюдались ранние рецидивы и регионарные метастазы (через 6—12 мес). По нашим данным, при анеуполойдном РГ и РСОПР риск прогрессирования в 3 раза выше, чем при диплоидном. Повышение риска прогрессирования касается и опухолей ранних стадий.

Риск прогрессирования анеуполойдного РЛ зависел от стадии. При I стадии он составлял 28,5%, при III стадии — 72,4%. При аденокарциноме легкого даже без регионарных метастазов прогрессирование отмечалось в 71,5% случаев.

Диплоидные опухоли преобладали при РПОК всех стадий. Прогрессирование наблюдалось у 22,8% больных с диплоидными новообразованиями и у 48,1% больных с анеуполойдными. Частота отдаленных метастазов при анеуполойдных опухолях была в 2 раза выше, чем при диплоидных. Частота рецидивов была примерно одинаковой.

По нашим наблюдениям, частота тетраполойдных опухолей составляла 24—25% при РМЖ и РЛ, 37% при РГ и РСОПР, 50% при РПОК. Наибольшее число рецидивов и регионарных метастазов (60%) выявлено среди больных тетраполойдным РГ и РСОПР. Тетраполойдия в 4 раза увеличивала риск гибели больных по сравнению с диплоидией. При РПОК частота прогрессирования при тетраполойдных опухолях была несколько ниже — 46,7% (все опухоли с инвазивным ростом были тетраполойдными), при РЛ — 23,5%.

Тетраполойдный РМЖ отличался меньшей агрессивностью и более благоприятным прогнозом, чем тетраполойдный РГ, РСОПР, РПОК и РЛ. Частота рецидивов и метастазов при тетраполойдном РМЖ не отличалась от таковых при диплоидном РМЖ. Отмечено, что тетраполойдный РМЖ характеризовался наиболее длительным безрецидивным периодом и высокой общей выживаемостью среди анеуполойдных опухолей.

Увеличение риска прогрессирования и гибели больных тетраполойдными опухолями отмечают и другие авторы [4; 55]. По нашим данным, при РПОК по мере прогрессирования заболевания происходило нарастание тетраполойдных опухолей, что достоверно коррелировало с поражением регионарных лимфатических узлов. При IIIА стадии было 38,5%, а при IIIВ — 63,6% тетраполойдных опухолей. При РПОК IV стадии все опухоли с местным инвазивным ростом были тетраполойдными. Последние характеризовались более агрессивным течением, выраженной потенцией к местному инфильтрирующему росту и ранними регионарными метастазами.

Однако тетраполойдия может сочетаться с благоприятными морфологическими факторами прогноза. Так, отмечена обратная корреляция между частотой тетраполойдии и степенью злокачественности РМЖ: при низкой степени злокачественности (I степень) наблюдалось 60,0% тетраполойдных опухолей, при умеренной (II степень) — 30,0%, при высокой (III степень) — 0%. Аналогичная тенденция отмечена в отношении РПОК с разной распространенностью по Дьюксу: при стадии А тетраполойдия наблюдалась в 50,5% случаев, при стадии В — в 33,3%, при стадии С — в 12,5% ($p < 0,05$) [4]. Некоторые авторы отмечают более благоприятный прогноз при тетраполойдном РМЖ и РПОК по сравнению с гипердиплоидными опухолями данной локализации [40; 54].

Частота прогрессирования при гипердиплоидном и многоклоновом РМЖ была в 1,5—2 раза выше, чем при диплоидном и тетраполойдном. Безрецидивный период при гипердиплоидном и многоклоновом РМЖ был в 2—2,5 раза меньше, а продолжительность жизни больных — в 1,5—2 раза короче.

Частота прогрессирования и смерти больных анеуполойдным РГ и РСОПР III—IV стадий была в 2—3 раза выше аналогичных показателей у больных диплоидными опухолями данной локализации.

Частота анеуполойдии при РЛ не находилась в прямой зависимости от стадии заболевания. Однако при анеуполойдном плоскоклеточном РЛ поздних стадий частота прогрессирования была в 2,5 раза выше, чем при аналогичных опухолях ранних стадий. При аденокарциноме легкого отмечена высокая частота прогрессирования анеуполойдных опухолей даже ранних стадий.

Частота прогрессирования анеуполойдного РПОК была в 2 раза выше, чем диплоидного.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что диплоидный РМЖ, РГ, РСОПР, РЛ и РПОК характеризуется более благоприятным прогнозом, чем анеуполойдные опухоли той же локализации [19; 23; 27; 46; 50; 54; 60; 69; 74; 95].

В литературе нет единого мнения о прогностической значимости полойдности при злокачественных новообразованиях. Большинство авторов полагают, что содержание ДНК в опухолевых клетках является единственным достоверным фактором, позволяющим судить о прогнозе прогрессирования и летального исхода при РМЖ, РГ, РСОПР, РЛ и РПОК [2; 6; 25; 55; 57]. Однако имеются сообщения, не подтверждающие мнение о высокой прогностической значимости полойдности при раке языка. Не обнаружены различия в выживаемости в течение 2,4 года между больными диплоидным и анеуполойдным плоскоклеточным раком языка. При этом отмечено, что в группе умерших в течение 2,5 года после операции индекс ДНК был достоверно выше, чем в группе переживших этот срок. В 3 случаях, когда индекс ДНК превышал тетраполойдный, отмечались высокая степень злокачественности и ранняя гибель больных [4]. Не подтверждена прогностическая значимость полойдности и содержания клеток в S-фазе клеточного цикла при РМЖ IIIА стадии [64; 88]. То же можно сказать и о прогностической значимости полойдности и некоторых других маркеров при немелкоклеточном РЛ [79].

В литературе встречаются данные о том, что повышение индекса ДНК связано с неблагоприятным прогнозом при раке тела матки и РМЖ [1; 9; 67].

Нами выявлены многоклоновые новообразования, содержащие несколько клонов (популяций) опухолевых клеток, различающихся по индексу ДНК. Доля таких опухолей составила 8,8% при РМЖ, 2,5% при РГ и РСОПР, 1% при РЛ и 5% при РПОК. Принято считать, что многоклонность сочетается с неблагоприятными клинико-морфологическими прогностическими факторами. Многоклоновые РМЖ, РГ, РСОПР, РЛ и РПОК характеризовались агрессивным течением, а больные редко переживали 2 года. В литературе встречаются единичные наблюдения, подтверждающие наши данные [4; 8; 29].

При исследовании материала, взятого из соседних с опухолью участков, не имевших видимых изменений, наряду с нормальными диплоидными клетками нами обнаружены клоны анеуплоидных клеток, сходных с клонами в опухолевых образцах. Анеуплоидные клетки в макроскопически не измененных тканях, полученных из органов с опухолевой патологией, выявлены и другими авторами [76; 92]. Можно думать, что появление этих аномальных клеток обусловлено микроинвазией или микрометастазированием злокачественной опухоли. Вероятно, именно они могут быть причиной рецидивов.

В клинической практике для прогнозирования течения злокачественных опухолей давно и небезуспешно применяют такие морфологические критерии, как гистологический тип и степень злокачественности (дифференцировки). При менее дифференцированных опухолях прогноз, как правило, бывает хуже. Мы сопоставили морфологические критерии прогноза и пloidность. Оказалось, что низкодифференцированные РМЖ, РГ, РСОПР и РПОК чаще были анеуплоидными, чем умеренно-нодифференцированные. Кроме того, при анеуплоидии, даже в сочетании с умеренной или низкой степенью дифференцировки, прогрессирование возникало чаще, чем при морфологически неблагоприятных формах диплоидных опухолей. Имеются сведения о том, что частота анеуплоидии повышается по мере увеличения степени злокачественности инвазивного протокового РМЖ, РПОК и рака тела матки [4; 9].

Таким образом, по нашим данным, прогноз прогрессирования РМЖ, РГ, РСОПР, РЛ и РПОК, составленный на основании пloidности опухолевых клеток, не только совпадал с прогнозом, сделанным на основании классических морфологических факторов прогноза, но и превосходил последний по точности и достоверности. Эти данные позволяют ставить вопрос о правомерности популяционной классификации новообразований, дающей возможность более точно прогнозировать развитие опухолевого процесса.

Сопоставление пloidности при РМЖ с наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов показало, что анеуплоидный РМЖ, как правило, был рецептороотрицательным и имел неблагоприятный прогноз. Данные литературы о связи пloidности опухолевых клеток с наличием в них рецепторов стероидных гормонов противоречивы. Согласно некоторым публикациям, для анеуплоидных опухолей более характерно отсутствие рецепторов прогестерона [29]. По другим сведениям, пloid-

ность коррелирует с содержанием рецепторов эстрогенов [12]. Некоторые авторы отмечают благоприятный прогноз диплоидного рецептороотрицательного РМЖ [8; 29]. Другие исследователи продемонстрировали гетерогенное распределение рецепторов эстрогенов и прогестерона в РМЖ и связали его с утратой диплоидного статуса опухолевых клеток [62]. При анеуплоидном РМЖ содержание рецепторов стероидных гормонов было статистически достоверно ниже (45%), чем при диплоидном и тетраплоидном (76 и 79% соответственно). Отмечена более высокая эффективность гормонотерапии при тетраплоидных опухолях по сравнению с другими анеуплоидными новообразованиями. По нашим наблюдениям, наиболее неблагоприятным был прогноз при анеуплоидном рецептороотрицательном РМЖ (данные 5-летнего наблюдения). Частота прогрессирования при анеуплоидном рецептороотрицательном РМЖ составила 63,3%, при анеуплоидном рецептороположительном РМЖ — 36,8% ($p < 0,05$) [7].

Нами отмечено, что динамика изменения доли ДНК-синтезирующих диплоидных опухолевых клеток связана с эффективностью проводимой химиотерапии. Медикаментозное лечение, сопровождающееся снижением доли клеток в S-фазе клеточного цикла, вдвое увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни оперированных больных РМЖ.

По нашим данным, статистически достоверно различалась общая выживаемость больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями (выживаемость определяли по методу Мантея—Ханзеля). Пятилетняя выживаемость при диплоидном РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК составила 73,2, 92,9, 74,5 и 70,0%, анеуплоидном РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК — 44,9, 24,0, 45,6 и 53,0%. Десятилетняя выживаемость при диплоидном РМЖ, РГ и РСОПР, РПОК была 63,4, 74,7 и 59,0%, при анеуплоидных новообразованиях этой локализации — 38,2, 8,0 и 28,0% соответственно. Различия 5- и 10-летней выживаемости были статистически достоверны ($p < 0,05$). Продолжительность жизни больных анеуплоидным РМЖ, РЛ и РПОК была в 2 раза, а больных анеуплоидным РГ и РСОПР — в 4 раза короче, чем у больных с диплоидными опухолями.

Пloidность опухолевых клеток коррелировала с классическими клинико-морфологическими факторами прогноза при изученных новообразованиях. Доля анеуплоидных опухолей и индекс пloidности нарастали по мере прогрессирования заболевания. Выраженная анеуплоидия сочеталась с более высокой частотой рецидивов и регионарных метастазов и более ранними летальными исходами. При умеренно- и низкодифференцированных опухолях прогрессирование развивалось чаще, чем при диплоидных.

Полученные нами данные о выживаемости больных РМЖ согласуются с данными литературы [3; 8; 11; 21; 38; 68; 73; 90]. То же можно сказать о больных РГ и РСОПР [19; 42; 43; 49; 50; 57; 100], больных РЛ [15; 31; 45; 51; 58; 59; 65; 81; 94; 99] и о больных РПОК [89; 98].

В литературе имеются сведения о связи пloidности и чувствительности к различным методам лечения (химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация). По нашим данным, больные диплоидными РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК, подвергнутые только хирургическому лечению,

имели более длительный безрецидивный период и более высокую 5- и 10-летнюю выживаемость по сравнению с больными анеуплоидными опухолями данной локализации. Сходные данные были получены при анализе результатов лечения 200 больных, наблюдавшихся в течение 2 лет [33].

Полагают, что высокий индекс пloidности коррелирует с чувствительностью к химиотерапии [33; 44]. Отмечено, что химиотерапия более эффективна при анеуплоидных опухолях [14; 39]. Анеуплоидия с низким индексом ДНК характеризовалась более высокой чувствительностью к химиотерапии, чем анеуплоидия с высоким индексом ДНК.

По нашим наблюдениям, 5-летняя выживаемость больных анеуплоидным РМЖ, РГ и РСОПР, которым проведена химиотерапия с последующей операцией, была хуже таковой при диплоидных новообразованиях (41,7% по сравнению со 100%, $p < 0,05$). Выживаемость больных анеуплоидными опухолями, перенесших операцию с последующей лучевой терапией, была хуже таковой больных диплоидными опухолями.

Наши проспективные исследования, в которые включены больные РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК, подвергнутые комбинированному лечению (пред- и послеоперационная химиотерапия, послеоперационная лучевая терапия), выявили статистически достоверные различия в 5- и порой даже 10-летней выживаемости между больными диплоидными и анеуплоидными новообразованиями. Тем не менее ряд исследователей не обнаружили различий в 5-летней выживаемости больных РГ и РСОПР III—IV стадий, перенесших лучевую терапию, а также корреляции между пloidностью, долей клеток в S-фазе клеточного цикла и выживаемостью больных РГ и РСОПР, подвергнутых химио- и лучевой терапии [95; 97]. Не подтверждена гипотеза о том, что рецидивы РГ после лучевой терапии характеризуются анеуплоидией [87].

На основании полученных нами данных не представлялось возможным дать оценку химио- и лучевой терапии диплоидных и анеуплоидных РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК. Однако можно отметить, что послеоперационная лучевая терапия, в основном направленная на предупреждение рецидивов и регионарных метастазов, существенно не улучшала прогноз при анеуплоидных новообразованиях. Очевидно, что изучение сравнительной чувствительности диплоидных и анеуплоидных опухолей к разным методам лечения требует дальнейшего изучения.

Многие авторы считают пloidность опухолевых клеток независимым прогностическим признаком [3; 4; 8; 11; 19; 21; 24; 26; 35; 48; 49; 50; 59; 60; 93]. Однако, по мнению некоторых исследователей, прогностическое значение пloidности опухолевых клеток вторично и отражает лишь воздействие внешних по отношению к опухоли факторов [19; 22; 75].

Несмотря на признанную многими авторами прогностическую значимость пloidности при многих новообразованиях, ее место среди других объективных прогностических факторов оценивается неоднозначно.

По итогам проведенного нами многофакторного анализа (по методу Байеса—Кокса) пloidность оказалась независимым значимым фактором прогноза течения заболевания наряду с общепризнанными клиническими

факторами. Так, при РМЖ пloidность заняла второе место по информативности после стадии заболевания, при РПОК, РГ и РСОПР — первое. Анализ клинических факторов прогноза течения диплоидных и анеуплоидных опухолей показал, что для благоприятного прогноза первых важно позднее появление рецидива, для благоприятного прогноза вторых — ранняя стадия опухоли.

Прогностическая значимость пloidности при РМЖ подтверждена исследованиями других авторов [1; 11; 13; 20; 35; 36; 41; 46; 68; 73; 90]. То же можно сказать о РГ и РСОПР [20; 49; 99] и РЛ [15; 65; 94].

Анализ результатов лечения 654 больных РМЖ, РГ и РСОПР, РЛ, РПОК и литературные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости пloidности опухолевых клеток. Пloidность опухолевых клеток занимает лидирующее положение среди клинических и лабораторных факторов прогноза при злокачественных новообразованиях [24; 49; 60; 65; 75; 81]. Показано, что анеуплоидия с высокой вероятностью сопровождается более ранним и частым прогрессированием и существенно сокращает продолжительность жизни больных [24; 49]. Наиболее прогностически неблагоприятными формами анеуплоидии являются многоклоновые опухоли. Определение прогноза с помощью ДНК-цитометрии позволяет формировать группы высокого риска прогрессирования злокачественных опухолей с целью интенсификации специфической противоопухолевой терапии [14; 33; 74] и планировать менее обширные хирургические вмешательства при диплоидных опухолях. ДНК-цитометрия позволяет также судить о молекулярно-генетических процессах, лежащих в основе биологических особенностей опухолей. Таким образом, содержание ДНК в опухолевых клетках — одно из звеньев, связывающих лабораторные и клинические исследования в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдылдаев Д. К. Редкие формы рака молочной железы (диагностика, клиническое течение, лечение и прогноз): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 40 с.
2. Алферов В. С., Ахундов А. А., Павловская А. И. и др. Морфологические особенности плоскоклеточного рака гортани // Вестн. оторинолар. — 1995. — №6. — С. 27—31.
3. Богатырев В. Н., Портной С. М., Лактионов К. П. и др. Проточная цитометрия при раке молочной железы Т1—2N0M0. Анализ 10-летних наблюдений // Матер. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 1996 г. — С. 482—483.
4. Бычкова Н. В., Мешкова И. Е., Пожарисский К. М. Сравнительное исследование пloidности и пролиферативной активности клеток злокачественных эпителиальных новообразований различного происхождения (проточного-цитометрический анализ) // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №1. — С. 54—59.
5. Бычкова Н. В., Пожарисский К. М. Анеуплоидия и пролиферативная активность рака толстой кишки // Вопр. онкол. — 1996. — Т. 42, №2. — С. 57—62.
6. Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Летягин В. П. и др. Пloidность ДНК опухолевых клеток в прогнозировании течения злокачественных новообразований // Вестн. РАМН. — 1995. — №4. — С. 45—50.
7. Заурбекова З. И., Богатырев В. Н., Летягин В. П. Морфометрические и клинические параметры клеток опухоли как показатели оценки уровня рецепторов гормонов и прогноза рака молочной железы (РМЖ) // Матер. II конгресса онкологов закавказских государств, г. Баку, 2001 г. — С. 166.

8. Зубрихина Г. Н., Кузьмина Э. В., Бассалык Л. С. и др. Изучение содержания ДНК методом проточной цитометрии и рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы // Вопр. онкол. — 1989. — Т. 35, №10. — С. 1179—1186.

9. Нечушкина В. М. Клиническая оценка параметров ДНК-проточной цитометрии при раке тела матки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 176 с.

10. Паниченко И. В., Богатырев В. Н., Жордания К. И. и др. Значение определения количественных параметров клеток опухоли у больных пограничными опухолями яичников // Матер. II конгресса онкологов закавказских государств, г. Баку, 2001 г. — С. 141.

11. Alanen R. F., Lintu M., Joensuu H. Image cytometry of the breast carcinomas that are DNA diploid by flow cytometry: Time to revise the concept of DNA diploidy? // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 1998. — Vol. 20, N 3. — P. 178—186.

12. Al-Alwan N. DNA proliferative index as a marker in Iraqi aneuploid mammary carcinoma // East Mediterr. Health J. — 2000. — Vol. 6, N 5—6. — P. 1062—1072.

13. Andre S., Fonseca I., Pinto A. E. et al. Male breast cancer — reappraisal of clinical and biologic indicators of prognosis // Acta Oncol. — 2001. — Vol. 40, N. 4. — P. 472—478.

14. Arai Y., Tsukuda M., Ito K. et al. Analysis of DNA ploidy using fresh frozen tissue of head and neck squamous cell carcinomas // Auris Nasus Larynx. — 1997. — Vol. 24, N 2. — P. 193—198.

15. Asamura H., Ando M., Matsuno Y. et al. Histopathologic prognostic factors in resected adenocarcinomas: is nucleolar DNA content prognostic? // Chest. — 1999. — Vol. 115, N 4. — P. 1018—1024.

16. Bagwell C., Clark G., Spyros F. et al. Optimizing flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction as independent prognostic markers for node negative breast cancer specimens // Cytometry. — 2001. — Vol. 46, N 3. — P. 121—135.

17. Balzara B. R., Borges A., Pandhan S. et al. Flow cytometric DNA analysis of squamous cell carcinomas of the oral cavity: correlation with clinical and histopathological features // Eur. J. Oncol. — 1994. — Vol. 30. — P. 98—101.

18. Bergers E., van Diest P., Baak J. Comparison of five cycle analysis models applied to 1414 flow cytometric DNA histograms of fresh frozen breast cancer // Cytometry. — 1997. — Vol. 30, N 1. — P. 54—60.

19. Beerman Y., Kluin H., Hermans J. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in a serial of 690 primary breast cancer patients // Int. J. Cancer. — 1990. — Vol. 45. — P. 34 — 39.

20. Bracko M., Us-Krasovec M., Cufer T. et al. Prognostic significance of DNA ploidy determined by high-resolution flow cytometry in breast carcinoma // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 2001. — Vol. 23, N 1. — P. 56—66.

21. Bueno R., Glias N., Deldado M. et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the oral cavity and tongue base // J. Head Neck. — 1998. — Vol. 20, N 3. — P. 232—239.

22. Chassevent A., Jourdan M. L., Romain S. et al. S-phase fraction and DNA ploidy in 633 T1T2 breast cancers: a standartized flow cytometric study // Clin. Cancer Res. — 2001. — Vol. 7, N 4. — P. 909—917.

23. Clark G. M., Dressler L. G., Owens M. A. et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320, N 10. — P. 709—715.

24. Cosimelli M. D., Agnano I., Tedesco M. et al. The role of multiploidy as unfavorable prognostic variable in colorectal cancer // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18, N 3B. — P. 1957—1965.

25. Costello F., Hason B., Collius R. et al. A clinical and flow cytometric analysis of patients with nasopharyngeal cancer // Cancer. — 1990. — Vol. 66. — P. 1789—1795.

26. Dalquen P., Moch H., Feichter G. et al. DNA aneuploidy, S-phase fraction, nuclear p53 positivity and survival in non-small cell lung carcinoma // Wirschous Arch. — 1997. — Vol. 431, N 3. — P. 173—179.

27. De-Lene M., Romero A., Rabinovich M. et al. Metastatic pattern and DNA ploidy in stage IV breast cancer at initial diagnosis. Relation to response and survival // Am. J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 16, N 3. — P. 245—249.

28. Dhautcourt J. L., Spiratos F., Chassevent A. Quality control study by the French Cytometry Association on flow cytometric DNA content and S-phase fraction (%). The Association Francaise de Cytometry // Cytometry. — 1996. — Vol. 26, N 1. — P. 32—39.

29. Dressler L. G., Seamer L. C., Owens M. A. et al. DNA flow cytometry and prognostic factors in 133 frozen breast cancer specimens // Cancer (Philad.). — 1988. — Vol. 61. — P. 420—427.

30. Duesberg P., Rausch C., Rasnick D. et al. Genetic invariability of cancer cells is proportional to their degree of aneuploidy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95, N 23. — P. 13 692—13 697.

31. Dyszkiewicz W., Kasprzyk M., Piwkowski C. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in squamous cell lung carcinoma: is it really worth it? // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70, N 5. — P. 1629—1633.

32. El-Naggar A. K., Dinh M., Luna M. A. et al. Genotypic analysis of primary head and neck squamous carcinoma by combined fluorescence in situ hybridization and DNA flow cytometry // Am. J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 105, N 1. — P. 102—108.

33. Ensley J. F. The clinical application and kinetic parameters in the treatment of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck // Cancer Metastasis Rev. — 1996. — Vol. 15, N 1. — P. 133—141.

34. Eskelinen M., Nordling S., Puittinen J. et al. The flow cytometric analysis of the DNA content and S-phase fraction (SPF) of human breast cancer // Pathol. Res. Pract. — 1989. — Vol. 185, N 5. — P. 694—697.

35. Ewers S., Attewell R., Balldetorp B. et al. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis and estrogen receptor content in breast carcinomas. A 10 years survival study // Breast Cancer Treat. — 1993. — Vol. 24, N 2. — P. 115—126.

36. Ferno M., Balldetorp B., Borg A. et al. Flow cytometric DNA index and S-phase fraction in breast cancer in relation to other prognostic variables and to clinical outcome // Acta Oncol. — 1992. — Vol. 31, N 2. — P. 157—165.

37. Flyger H., Larsen J., Nielsen H. et al. DNA ploidy in colorectal cancer, heterogeneity within and between tumors and relation to survival // Cytometry. — 1999. — Vol. 38, N 6. — P. 293—300.

38. Fu K., Hammond E., Bajak F. et al. Flow cytometric quantification of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in advanced head and neck cancers: result of RTOG 91-08 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 29, N 4. — P. 661—674.

39. Fyukushima T. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in oral and pharyngeal carcinomas // Nippon. Jibinkoka. Gakkai. Kaino. — 1997. — Vol. 100, N 8. — P. 870—879.

40. Giaretti W., Danova M., Giedo E. et al. Correlation of flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction with clinical outcome in colorectal ADK patients // Basic Appl. Histochem. — 1991. — Vol. 35, N 3. — P. 284.

41. Gnant M., Blijham G., Reiner A. et al. DNA ploidy and other results of DNA flow cytometry as prognostic factors in operable breast cancer: 10 year results of randomized study // Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28, N 2—3. — P. 711—716.

42. Goldsmith M., Cresson D., Arnold I. et al. DNA flow cytometry as a prognostic indicator in head and neck cancer // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1987. — Vol. 96, N 4. — P. 307—318.

43. Gomez R., El-Naggar A., Byers R. et al. Squamous carcinoma of oral tongue: prognostic significance of flow cytometric DNA content // Mod. Pathol. — 1992. — Vol. 5. — P. 141—145.

44. Gregg C., Beals T., Clatchy M. et al. DNA content and tumor response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1993. — Vol. 108. — P. 731—737.

45. Janfaivre T., Chassevent A., Gelsin J. et al. Prognostic value of flow cytometry in squamous cell bronchogenic cancer. A retrospective study of 61 cases // Bull. Cancer. — 1997. — Vol. 84, N 6. — P. 597—602.

46. Jonsuu H., Toikkanen S., Klemi P. DNA index and S-phase fraction and their combination as a prognostic factors in operable ductal breast carcinoma // Cancer. — 1990. — Vol. 66, N 2. — P. 331—340.

47. Hatschek T., Wingren S., Carstensen J. et al. DNA content and S-phase fraction in male breast carcinomas // Acta Oncol. — 1994. — Vol. 33, N 6. — P. 609—613.

48. Headley D. W., Rugg C. A., Gelber R. D. Association of DNA index and S-phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 17. — P. 4729—4735.

49. Hemmer J., Nagel E., Kraft K. DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma of the oral cavity // Anticancer Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 1419—1422.

50. Hemmer J., Prinz K. Comparison of DNA flow cytometry and fluorescence in situ with a set of 10 chromosome-specific DNA probes in four head and neck carcinomas // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1997. — Vol. 97, N 1. — P. 35—38.

51. Huang M. S., Colby T. V., Thirneau T. M. et al. DNA ploidy and protein content in bronchioloalveolar carcinoma multi-variable flow cytometry // *Cytometry*. — 1996. — Vol. 26, N 4. — P. 253—259.

52. Hupperts P., Blijham G., Volvics L. et al. The prognostic value of flow cytometry (FCM) in node-positive cancer patients // *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 13. — Abs. 147.

53. Imamoto S., Akajima R., Ryo T. et al. Detection of chromosomal aberration using fluorescence in situ hybridization on breast cancer // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* — 1995. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 192—196.

54. Kallioniemi O. P., Blanco G., Alavaiko M. et al. Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S-phase fraction // *Cancer*. — 1988. — Vol. 63, N 3. — P. 2183—2190.

55. Kearsley J., Bryson G., Battistutta D. et al. Prognostic importance of cellular DNA content in head and neck squamous cell cancer. A comparison of retrospective and prospective series // *Int. J. Cancer*. — 1991. — Vol. 47, N 1. — P. 31—37.

56. Kenter G., Cornelisse C., Aartsen E. et al. DNA ploidy level as prognostic factor in low stage carcinoma of uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 39. — P. 181—185.

57. Kokal W., Gardine R., Khalil S. et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region // *Am. J. Surg.* — 1988. — Vol. 156, N 4. — P. 276—280.

58. Kolodziejki L., Niezabitowski A., Gasinska A. Clinical and flow cytometric prognostic factors in surgically treated squamous cell lung cancer // *Lung Cancer*. — 1997. — Vol. 16, N 2—3. — P. 172—182.

59. Konaka C., Hafu H., Sato M. et al. Significance of lymph nodes dissection of lung cancer treatment // *Kyoba. Geka.* — 1994. — Vol. 47, N 1. — P. 45—48.

60. Lanza G., Gafa R., Santini A. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study // *Cancer*. — 1998. — Vol. 82, N 1. — P. 49—59.

61. Lee G., Ryu K., Rha J. et al. Multiparametric flow cytometric analysis in a breast cancer cell line (MCF-7) // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2002. — Vol. 28, N 3. — P. 141—148.

62. Leers M., Nap M. Steroid heterogeneity in relation to DNA index in breast cancer: a multiparameter flow cytometric approach paraffin-embedded tumor samples // *Breast J.* — 2001. — Vol. 7. — P. 249—259.

63. Mandar A., Denoux Y., Herlin P. et al. Prognostic value of DNA cytometry in 281 premenopausal patients with lymph node negative breast carcinoma randomized in a control trial: multivariate analysis with Ki-67 index, mitotic count, and microvessel density // *Cancer*. — Vol. 89, N 8. — P. 1748—1757.

64. Mirza A., Mirza N., Vlastos G. et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer a review studies with sample size more than 200 and follow up more than 5 years // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235, N 1. — P. 10—26.

65. Muguerza J., Diez M., Torres A. Prognostic value of flow cytometric DNA analysis in non small cell lung cancer: rationale of sequential processing of frozen and paraffin-embedded tissue // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21, N 3. — P. 323—329.

66. Nagai S., Chiba W., Ikeda S. et al. Flow cytometric analysis of the DNA content of resected non-small cell lung cancer with reference to long term follow-up // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* — 1996. — Vol. 23 (suppl. 2). — P. 130—134.

67. Newbuth R., Shutrich C., Goodspeed N. et al. DNA content as a prognostic factors in endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 76. — P. 251—257.

68. Noguchi M., Ota N., Koyazaki N. et al. Prognostic significance of internal mammary node metastases in breast cancer patients // *Nippon. Geka. Gakkai. Lasshi.* — 1992. — Vol. 93, N 3. — P. 295—299.

69. Nori O., Merimsky O., Somola E. et al. Tumor ploidy as risk factor for disease recurrence and short survival in surgically treated Dukes B colon cancer patients // *J. Oncol.* — 1995. — Vol. 59, N 4. — P. 239—242.

70. Ottensen G., Christensen I., Larsen J. et al. DNA analysis of in situ ductal carcinoma of the breast via flow cytometry // *Cytometry*. — 1995. — Vol. 22, N 3. — P. 168—176.

71. Ottensen G., Christensen I., Larsen J. et al. DNA ploidy analysis in breast carcinoma. Comparison of unfixed and fixed tissue analyzed by image and flow cytometry // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 1997. — Vol. 19, N 5. — P. 413—422.

72. Overton W., Catalano E., McCoy J. Method to make paraffin-embedded breast and lymph tissue mimic fresh in DNA analysis // *Cytometry*. — 1996. — Vol. 26, N 2. — P. 161—171.

73. Piera J., Tugues D., Badia F. et al. Flow cytometric DNA analysis in breast cancer: prognostic value and correlation with histologic grade and mitotic activity // *Ann. Oncol.* — 1992. — Vol. 3 (suppl.). — P. 92.

74. Pietra N., Sarli L., Themassen B. et al. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study // *Hepatogastroenterology*. — 1998. — Vol. 45, N 23. — P. 1573—1578.

75. Pinto A., Andre S., Soares J. Short-term significance of DNA ploidy and cell proliferation in breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic markers in a series of 308 patients // *J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 52, N 8. — P. 604—611.

76. Porchen R., Remy U., Bevers G. et al. Prognostic significance of DNA ploidy in adenocarcinoma of the pancreas. A flow cytometric study of paraffin-embedded specimens // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 12. — P. 3846—3850.

77. Prasad A., Divine G., Zabro R. Two-color cytokeratin labeled DNA flow cytometric analysis of 332 breast cancer: lack of prognostic value with 12 year follow-up // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125, N 3. — P. 364—374.

78. Rapil S., Caldini A., Fanelli A. et al. Flow cytometric measurement of DNA content in human solid tumors: a comparison with cytogenetics // *Cytometry*. — 1996. — Vol. 26, N 3. — P. 192—197.

79. Reinmuth N., Brandt B., Kunze W. et al. Ploidy, expression of erbB1, erbB2, p53 and amplification on erbB1, erbB2 and erbB3 in non-small cell lung cancer // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16, N 5. — P. 991—996.

80. Risberg B., Baldetorp B., Ferno M. et al. Inter-institutional reproducibility of flow cytometric DNA analysis in breast carcinomas // *Anal. Cell Pathol.* — 1994. — Vol. 6, N 1. — P. 23—36.

81. Roberts H., Komaki R., Allen P. et al. Prognostic significance of DNA content in stage I adenocarcinoma of the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 573—578.

82. Rzymovska J., Skierski I., Kurylcio L. et al. DNA index as a prognostic factor in breast cancer // *Neoplasma*. — 1995. — Vol. 42, N 5. — P. 239—242.

83. Sato T., Chiba M., Kamiyama T. et al. Cytofluorometric nuclear DNA content analysis of breast tissue after frozen section diagnosis // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 2000. — Vol. 22, N 1. — P. 70—75.

84. Silvestrini R. Relevance of DNA ploidy as a prognostic instrument for solid tumors // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11, N 3. — P. 259—261.

85. Sinn Y., Haag D., Elemann V. et al. DNA cytometry in breast carcinoma. Review of method and value in assessing prognosis // *Pathologica*. — 1997. — Vol. 18, N 1. — P. 19—26.

86. Stomper P., Bloom J., Winston J. et al. Flow cytometric DNA analysis of specimen mammography-guided fine-needle aspirates of ductal carcinoma in situ // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 19, N 3. — P. 309—315.

87. Struikmans H., Hordijk J., Kal H. DNA ploidy of primary and recurrent irradiated laryngeal tumors // *Strahlenther. Onkol.* — 2002. — Vol. 178, N 1. — P. 32—35.

88. Tolentino R., Ang S., Cajacama C. et al. The prognostic significance of the S-phase fraction and DNA ploidy in node-negative estrogen receptor positive breast cancer // *Philipp. J. Surg. Spec.* — 1998. — Vol. 53, N 1. — P. 25—30.

89. Tomoda H., Baba H., Saito T. et al. DNA index as a significant predictor of recurrence in colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 286—290.

90. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in primary metastatic and recurrent breast cancer // *Oncol. Rep.* — 2002. — Vol. 9, N 4. — P. 793—799.

91. *Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al.* Prognostic value of DNA ploidy in 653 Japanese women with node-negative breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 6, N 4. — P. 177—182.

92. *Van Dam P., van Bockstaele D., Keersmaeckers G.* Flow cytometric detection of multifocal DNA aneuploid cell population in mastectomy specimens containing a primary breast carcinoma // *Cytometry*. — 1990. — Vol. 11. — P. 300—307.

93. *Volm H.* Prognostic applications of DNA aneuploidy and proliferative activity in solid human tumors // *Tumor Diagnostic Therapie*. — 1989. — Vol. 10. — P. 229—232.

94. *Wang D., Liao S., Gao Z.* Multivariate analysis of prognostic factors in non-small cell lung cancer // *Chung. Hua. J. Hsuen. Tsa. Clin.* — 1997. — Vol. 77, N 7. — P. 497—500.

95. *Wenz F., Lohr F., Flentje M. et al.* Predictive value of the DNA cytometric PCNA assay (proliferating cell nuclear antigen) in head and neck tumors after accelerated-hyperfractionated radiochemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37, N 4. — P. 771—776.

96. *Wolf G., Fischer S., Truelson J. et al.* DNA content and regional metastases in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma // *Laringoscope*. — 1994. — Vol. 104. — P. 479—483.

97. *Wong G., Stidley C., Dressler L. et al.* Predictive value of flow cytometric analysis in DNA content in patients with locally advanced head and neck carcinoma // *J. Laryngol. Otol.* — 1996. — Vol. 110, N 3. — P. 243—248.

98. *Yamamoto T., Matsumoto K., Iriyama K.* Prognostic significance of the DNA index in a colorectal cancer // *Surg. Today*. — 1998. — Vol. 28, N 8. — P. 792—796.

99. *Yu J., Ahaeffer J., Zhu A. et al.* Flow cytometric DNA content and clinical outcome in patient with non-small cell lung cancer given postoperative radiation therapy // *Cytometry*. — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 428—432.

100. *Zhao F., Lui S., Yu S.* Flow cytometry analysis of 67 squamous cell carcinoma of the tongue // *Chung. Hua. Kou. Chiang. Hsuen. Tsa. Clin.* — 1995. — Vol. 67, N 9. — P. 127.

Поступила 01.03.2004

T. G. Nikolayeva, Ya. V. Dobrynin

**TUMOR CELL PLOIDY IS AN IMPORTANT FACTOR OF PROGNOSIS IN
SOME HUMAN EPITHELIAL CANCER TYPES (THE AUTHORS' OWN AND
LITERATURE FINDINGS)**

*Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin
RCRC, RAMS, Moscow*

Analysis of treatment outcomes in 654 patients with colorectal, breast, laryngeal, oral and lung cancer demonstrated that most colorectal, laryngeal and oral neoplasms were diploid while majority of breast and lung tumors were aneuploid. Percentage of aneuploid tumors was increasing with disease progression. Diploid cancers demonstrated a more favorable course with a less frequent and later metastasis, a higher survival and a longer lifetime. Aneuploid tumors had a more aggressive course with a more frequent and earlier progression, and a lower survival. Tetraploid cancers of the larynx, oral mucosa, lung and colorectal cancers demonstrated the poorest course. Differences between individual parameters of clinical course for diploid versus aneuploid tumors were statistically significant which suggested this factor to be of much prognostic value. Tumor cell ploidy correlated with tumor differentiation. This factor may also be used to assess individual tumor sensitivity to chemo- and radiotherapy.

Tumor cell ploidy can therefore predict with a high degree of statistical significance ($p < 0.05$) clinical course in cancer of the breast, larynx, oral mucosa, lung and colorectal cancer as well as response to pre- and postoperative chemo- and radiotherapy.

Key words: ploidy, prognostic value, cancer.