

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА И НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

В. М. Нечушкина, В. Н. Богатырев, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева,
К. Ю. Морхов, Т. И. Захарова

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

Повышенное внимание к проблемам диагностики и лечения рака тела матки объясняется ростом заболеваемости этой опухолью. В статье представлено сопоставление клиничко-морфологических факторов прогноза и некоторых параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии – плоидности, индекса ДНК и содержания анеуплоидных клеток в опухоли – при раке тела матки. Показано, что у больных раком тела матки наблюдались преимущественно анеуплоидные опухоли (64,7 %), половина из них содержала более 60 % анеуплоидных клеток и имела $\text{идНК} = 1,1-1,7$. Кроме того, анеуплоидный рак тела матки статистически достоверно чаще наблюдался у больных старше 70 лет, выявлялся на поздних стадиях, имел умеренную или низкую степень дифференцировки, поражал более половины толщины миометрия, распространялся на шейку матки, по лимфатическим щелям и брюшине, метастазировал в яичники и лимфатические узлы.

COMPARISON OF CLINICAL AND PATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS AND SOME FLOW CYTOMETRY PARAMETERS IN ENDOMETRIAL CANCER

V.M. Nechushkina, V.V. Kuznetsov, V.N. Bogatyrev, N.I. Lazareva, K.Yu. Morkhov, T.I. Zakharova

Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Great attention paid to diagnosis and treatment of endometrial cancer is due to increase in its prevalence. This paper is devoted to comparison of classic clinical and pathological prognostic factors and some flow cytometry parameters (ploidy, DNA index, aneuploid cells quantity) in this cancer. Endometrial tumors were predominantly aneuploid (64,7 %), half of them contained more than 60 % aneuploid cells. Most patients with aneuploid tumors had DNA index 1,1-1,7. Aneuploid endometrial cancer was diagnosed significantly more often in patients older than 70 years, in advanced cases, grade 2-3 tumors, tumors with deep ($>1/2$) myometrial invasion, cervical and intraperitoneal involvement, adnexal and lymph node metastasis, and lymph-vascular space invasion.

Раком тела матки (РТМ) заболевают примерно 2–3 % женщин. Заболеваемость РТМ выше в развитых странах и значительно ниже в развивающихся. В настоящее время в России это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов, прочно удерживающая 4-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин [3]. Увеличение заболеваемости РТМ объясняется ростом средней продолжительности жизни населения, распространенностью ожирения, сахарного диабета и нарушений менструального цикла, обусловленных ановуляцией [6]. У 85–90 % больных РТМ распространенность опухоли соответствует I–II стадиям по классификации FIGO [11], что создает объективные предпосылки к улучшению результатов лечения. Однако, по мнению многих ав-

торов, классические клиничко-морфологические факторы прогноза не всегда позволяют судить о течении РТМ и, следовательно, тактике лечения больных [12]. Все изложенное заставляет искать новые факторы прогноза при РТМ, которые должны отражать биологические особенности опухоли, позволяющие судить о риске прогрессирования при небольшой распространенности опухолевого процесса [7].

В последнее время в клинической онкологии широко используется ДНК-проточная цитофлуорометрия. Безусловными преимуществами этого метода являются прекрасная воспроизводимость и объективная оценка сразу нескольких индивидуальных биологических характеристик опухоли, отражающих степень ее злокачественности: плоидности, индекса ДНК

(иДНК) и ряда параметров клеточного цикла. Уже доказано более благоприятное клиническое течение диплоидных злокачественных опухолей мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы, яичников, легкого [1, 4, 5, 8, 9]. Имеющиеся в литературе данные о прогностической роли плоидности и распределения клеток по фазам клеточного цикла при РТМ противоречивы [2, 10, 13]. Все это делает исследование, посвященное клинической оценке параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии при РТМ, актуальным и своевременным.

Целью данной работы было сопоставление клинко-морфологических факторов и некоторых параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии: плоидности, индекса ДНК (иДНК) и содержания анеуплоидных клеток в опухоли при РТМ.

Материал и методы

В исследование включены 102 больные РТМ I–IV стадий, получавшие лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1997 по 2000 г. Средний возраст больных составил $59,7 \pm 0,8$ года (34–78 лет). В возрасте до 51 года были 12 (11,8 %) больных, 51–60 лет – 47 (46,0 %), 61–70 лет – 32 (31,4 %), старше 70 лет – 11 (10,8 %) больных. Стадии РТМ определялись по результатам послеоперационного гистологического исследования по классификации FIGO (1988): IA стадия была диагностирована у 9 (8,8 %) больных, IB – у 56 (54,9 %), IC – у 17 (16,6 %), IIA – у 2 (2,0 %), IIB – у 6 (5,9 %), IIIA – у 4 (3,9 %), IIIB – у 1 (1,0 %), IIIC – у 6 (5,9 %) и IVB – у 1 (1,0 %) больной. При послеоперационном гистологическом исследовании у 68 (66,7 %) пациенток была выявлена аденокарцинома эндометрия, у 23 (22,5 %) – аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией. У 11 (10,8 %) женщин диагностированы прогностически неблагоприятные гистологические типы РТМ: папиллярный серозный, плоскоклеточной и светлоклеточный рак. Первый патогенетический вариант РТМ наблюдался у 69 (67,6 %) больных, II патогенетический вариант – у 33 (32,4 %).

Методика ДНК-проточной цитофлуорометрии. Плоидность, индекс ДНК и содержание анеуплоидных клеток в опухоли определены у всех больных, включенных в исследование. Диагноз у всех больных

подвергался двойному морфологическому контролю: цитологическому и гистологическому.

Ткань, предназначенную для исследования, измельчали в чашке Петри в небольшом объеме (0,5 мл) трис-НСl-буфера (рН = 7,4) или физиологического раствора, предварительно профильтрованных через фильтр с порами диаметром 0,45 мкм. Приготовленную клеточную суспензию в течение 3 мин тщательно перемешивали автоматической пипеткой до получения однородной взвеси клеток. Эту взвесь затем фильтровали в градуированную центрифужную пробирку сначала через фильтр с порами диаметром 500–600 мкм («E-C Apparatus Corp.», США), затем через стандартный нейлоновый фильтр с порами диаметром 100–130 мкм. При необходимости полученную суспензию клеток фиксировали 70 % этиловым спиртом в течение 24 ч при температуре 15–20°C.

Фиксированную взвесь перед проведением ДНК-проточной цитофлуорометрии дважды отмывали: сначала в фосфатном буфере (рН = 7,4), затем в физиологическом растворе. Взвесь центрифугировали со скоростью 1000 об/мин в течение 5 мин. Клеточный состав и гомогенность суспензии контролировали под микроскопом. Материал готовили по методике «Cytospin» («Shandon Co.», Великобритания). Концентрацию клеток в суспензии доводили до 12×10^6 мл⁻¹. Затем к 0,2 мл суспензии добавляли 0,4 мл холодного (4°C) раствора пропидиума йодида, полученную смесь несколько раз встряхивали.

Исследование проводили на проточном цитофлуорометре «EPICS-XL» («Coulter», США). Диплоидным стандартом служили лимфоциты здоровых доноров. Полученные данные записывали в виде гистограмм и затем анализировали с помощью компьютерных программ «System II TM» (версия 3.0, «Coulter», США) и «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США). Если на ДНК-гистограмме имелся один пик, соответствующий нормальному содержанию ДНК в ядрах, опухоль считали диплоидной. Если ДНК-гистограмма содержала пик, отличающийся от диплоидного, опухоль считали анеуплоидной. Чтобы оценить степень анеуплоидии, определяли иДНК. Он вычислялся автоматически с помощью компьютерной программы «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США) как отношение интенсивности флуоресценции пика анеуплоидных клеток к интенсив-

ности флюоресценции пика диплоидных клеток: иДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0, иДНК анеуплоидных клеток был больше или меньше 1,0.

Статистическая обработка данных. Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием критерия Стьюдента) выполнялись с помощью пакета программ для компьютерного анализа «SAS». Параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии в большинстве наблюдений подчинялись нормальному распределению, что позволило использовать для статистического анализа параметрический критерий Стьюдента. При числе наблюдений более 30 применялся и непараметрический анализ по Колмогорову – Смирнову. Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета «Statistica» (версия 5.0, «Statsoft Inc.», США).

Результаты и обсуждение

Нами были сопоставлены классические клинко-морфологические факторы прогноза, плоидность, иДНК и содержание анеуплоидных клеток в опухоли при РТМ. К классическим факторам прогноза относятся возраст больных, стадия, степень дифференцировки и гистологический тип опухоли, глубина инвазии миометрия, переход опухоли на шейку матки, наличие метастазов в яичниках, лимфатических узлах и по брюшине, размеры опухоли, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях и опухолевых кле-

ток в смывах из брюшной полости, уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли.

У 36 (35,3 %) больных опухоли оказались диплоидными (иДНК = 1,0), у 66 (64,7 %) – анеуплоидными. У 14 (13,7 %) больных иДНК опухоли был меньше 1,0, т. е. наблюдалась анеуплоидия с потерей генетического материала. У 52 (51,0 %) больных отмечена анеуплоидия в пределах митотического цикла: у 41 (40,2 %) больной иДНК = 1,1–1,5 и еще у 11 (10,8 %) этот показатель превышал 1,5 (рис. 1). У 34 (51,5 %) из 66 больных опухоли содержали более 60 % анеуплоидных клеток, у 23 (34,9 %) – менее 40%, у 9 (13,6%) – 40–60 % анеуплоидных клеток (рис. 2). У 11 (16,7 %) из 66 больных анеуплоидными были все опухолевые клетки. Многоклоновые опухоли в нашем исследовании отсутствовали.

Сопоставление классических клинко-морфологических факторов прогноза при РТМ и плоидности опухолевых клеток позволило выявить некоторые особенности клинического течения диплоидного и анеуплоидного РТМ. Диплоидные опухоли наблюдались в основном у больных 51–60 лет. В возрасте старше 70 лет преобладали анеуплоидные опухоли ($p < 0,05$, при сравнении этих возрастных групп). Диплоидные опухоли несколько чаще встречались при I патогенетическом варианте РТМ. По мере увеличения стадии РТМ по классификации FIGO статистически достоверно уменьшалось число диплоидных и увеличивалось число анеуплоидных опухолей. Так, при IA стадии анеуплоидные опухоли выявлены у 33,3 %, при IB – у 58,9 %, при IC – у 76,5 %, при II–

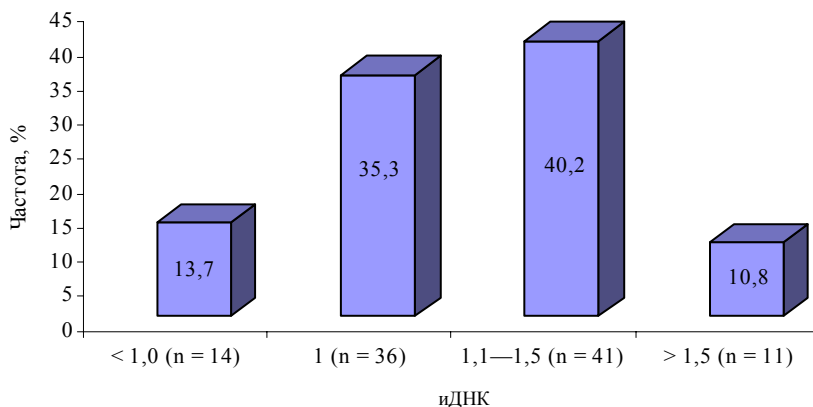


Рис. 1. Распределение больных РТМ в зависимости от иДНК опухоли

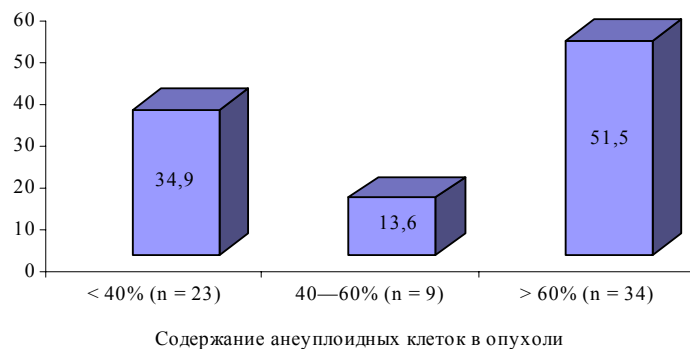


Рис. 2. Распределение больных анеуплоидным РТМ в зависимости от содержания анеуплоидных клеток в опухоли

IV стадиях – у 85,0 % больных (различия между IA и IC, IA и II–IV, а также между IB и II–IV стадиями статистически достоверны, $p < 0,05$).

При прогностически неблагоприятных гистологических типах РТМ (плоскоклеточном, папиллярном серозном и светлоклеточном раке) мы наблюдали анеуплоидные опухоли несколько чаще, чем при аденокарциноме эндометрия и аденокарциноме эндометрия с плоскоклеточной метаплазией (72,7 % по сравнению с 64,7 % и 60,9 % соответственно). Отсутствие статистически достоверных различий объясняется, по-видимому, небольшим числом наблюдений в группе больных РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов.

Дедифференцировка идет параллельно с изменением количества генетического материала в опухоли. Более частое выявление анеуплоидии при низкодифференцированном РТМ подтверждает его более агрессивное течение по сравнению с высокодифференцированными опухолями. У больных высокодифференцированным РТМ чаще встречались диплоидные опухоли (62,5 %). В остальных группах больных преобладали анеуплоидные опухоли. Они отмечены у 64,3 % больных умереннодифференцированным РТМ, у 76,2 % больных низкодифференцированным РТМ и у 88,9 % больных РТМ разной степени дифференцировки ($p < 0,05$, при сравнении этих групп с группой больных высокодифференцированным РТМ).

У больных РТМ без инвазии миометрия преобладали диплоидные опухоли (70 %), у больных РТМ с

инвазией миометрия – анеуплоидные ($p < 0,05$, при сравнении больных РТМ без инвазии миометрия с больными РТМ с инвазией менее половины и более половины толщины миометрия). Кроме того, анеуплоидные опухоли статистически достоверно чаще наблюдались при РТМ с инвазией более половины толщины миометрия по сравнению с РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия (82,8 % и 61,9 % соответственно, $p < 0,05$).

Анеуплоидия статистически достоверно чаще встречалась при распространении опухоли на шейку матки (92,3 % по сравнению с 60,7 % в отсутствие поражения шейки матки, $p < 0,05$). Анеуплоидия отмечена у всех больных РТМ с метастазами в яичниках и лимфатических узлах, а также с диссеминацией по брюшине и распространением по лимфатическим шлям ($p < 0,05$, по сравнению с больными, не имеющими такого распространения). Если при цитологическом исследовании смывов из брюшной полости определялись опухолевые клетки, то опухоль чаще оказывалась анеуплоидной. Отсутствие статистически достоверных различий между группами объясняется небольшим числом больных, которым проводилось такое исследование.

Диплоидными несколько чаще были опухоли диаметром менее 2 см (43,5 % по сравнению с 32,9 % при опухолях диаметром более 2 см), однако статистически достоверных различий между группами по этому признаку в нашем исследовании не получено. Частота диплоидных опухолей не зависела от рецеп-

торного статуса опухоли. Она составляла 31,9 % при наличии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли и 30,0 % в их отсутствии.

При анализе иДНК опухоли у больных разных возрастных групп отмечено следующее. Опухоли с иДНК менее 1,0 несколько реже встречались у больных 5–60 лет (10,6 % по сравнению с 16,7 % у больных до 51 года, 15,6 % у больных 61–70 лет и 18,2 % у больных старше 70 лет). У больных старше 70 лет несколько чаще наблюдались опухоли с иДНК = 1,1–1,5 (45,4 % по сравнению с 41,6, 38,3 и 40,6 % в остальных возрастных группах соответственно) и заметно чаще опухоли с иДНК более 1,5 (27,3 % по сравнению с 16,7, 8,5 и 6,3 % соответственно). Отсутствие статистически достоверных различий связано с небольшим числом больных РТМ старше 70 лет в нашем исследовании.

Тенденция к увеличению числа больных с иДНК опухоли, равным 1,1–1,5, отмечена при II патогенетическом варианте РТМ (51,5% больных). У больных РТМ II–IV стадий не было опухолей с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$, при сравнении с группой больных РТМ IC стадии). Кроме того, при РТМ II–IV стадий статистически достоверно чаще наблюдались опухоли с иДНК более 1,5. Они отмечены у 50,0 % больных по сравнению с 6,0 % больных РТМ IC стадии ($p < 0,05$). При IA и IB стадиях такие опухоли не выявлены.

У больных РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов отсутствовали опухоли с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$, при сравнении с группой больных аденокарциномой эндометрия) и чаще встречались опухоли с иДНК более 1,5 (27,3 % по сравнению с 10,3 % при аденокарциноме эндометрия и 4,4 % при аденокарциноме эндометрия с плоскоклеточной метаплазией). Отсутствие статистически достоверных различий в частоте опухолей с иДНК более 1,5 мы связываем с небольшим числом наблюдений папиллярного, серозного, плоскоклеточного и светлоклеточного РТМ в нашем исследовании.

По мере снижения степени дифференцировки отмечена тенденция к увеличению частоты опухолей с иДНК более 1,5: при высокой степени дифференцировки они отсутствовали, при умеренной наблюдались у 4,7 %, при низкой – у 19,0 %, при разной – у 33,3 % больных. У больных РТМ без инвазии миометрия иДНК опухоли не превышал 1,5, в то время как при инвазии более половины толщины миометрия высокий иДНК наблюдался у 24,1 % больных

($p < 0,05$). У больных РТМ с распространением на шейку матки отсутствовали опухоли с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$, при сравнении с группой больных без поражения шейки матки) и статистически достоверно чаще встречались опухоли с иДНК более 1,5 ($p < 0,05$). Они наблюдались у 46,2 % больных с переходом опухоли на шейку матки и у 5,7 % больных без перехода опухоли на шейку матки.

При наличии метастазов в яичниках отсутствовали опухоли с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$). В нашем исследовании у 1 (33,3 %) больной РТМ с метастазами в яичниках иДНК опухоли составил 1,5; у 2 (66,7 %) был более 1,5. У больных РТМ с распространением по париетальной или висцеральной брюшине не встречались опухоли с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$). По нашим данным, у 1 (33,3 %) больной иДНК опухоли составил 1,5; у 2 (66,7 %) был более 1,5. Сходство параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии при распространении опухоли по брюшине и метастазах в яичниках объясняется, по-видимому, частым сочетанием этих неблагоприятных факторов прогноза. По нашим данным, такое сочетание наблюдалось у 66,7 % больных каждой из этих групп.

У больных РТМ с метастазами в лимфатических узлах не встречались опухоли с иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$). В нашем исследовании у 1 (33,3 %) больной иДНК опухоли составил 1,1, у 2 (66,7 %) – 1,7. Все опухоли с иДНК более 1,5 оказывались больше 2 см ($p < 0,05$). Высокий иДНК статистически достоверно чаще встречался при наличии раковых эмболов в лимфатических щелях. Так, иДНК более 1,5 наблюдался у 62,5 % больных РТМ с распространением по лимфатическим щелям и у 6,4 % больных без такого распространения ($p < 0,05$).

Следует отметить, что если опухолевые клетки в смывах из брюшной полости не определялись, то иДНК опухоли составлял 1,0–1,5. При наличии опухолевых клеток в смывах возможна как анеуплоидия с потерей генетического материала (иДНК менее 1,0), так и анеуплоидия в пределах митотического цикла с иДНК более 1,5. Рецептороположительные опухоли статистически достоверно чаще имели иДНК менее 1,0 ($p < 0,05$). Такие опухоли наблюдались у 19,1 % больных. Рецептороотрицательные опухоли с таким иДНК не встречались. Между тем рецептороотрицательные опухоли чаще имели иДНК более 1,5 (30,0 % по сравнению с 10,6 %).

При анализе литературы отмечено, что при РТМ мало изучено прогностическое значение такого параметра ДНК-проточной цитофлуорометрии, как содержание анеуплоидных клеток в опухоли. В нашем исследовании было показано следующее. При II патогенетическом варианте РТМ статистически достоверно чаще, чем при I патогенетическом варианте, встречались анеуплоидные опухоли, содержавшие до 40 % анеуплоидных клеток (39,4 % по сравнению с 19,1 %, $p < 0,05$). У пациенток в возрасте до 51 года, 51–60 лет и 61–70 лет наблюдалось сходное распределение содержания анеуплоидных клеток в опухоли: примерно у половины больных анеуплоидные опухоли содержали более 60 % анеуплоидных клеток. Совершенно иная картина отмечалась в группе больных старше 70 лет. Здесь у 50,0 % больных анеуплоидные опухоли содержали менее 40 % анеуплоидных клеток.

Анеуплоидный РТМ IC стадии несколько чаще содержал менее 40 % анеуплоидных клеток: 61,5 % больных по сравнению с 33,3 % при IA стадии, 39,4 % при IB стадии и 29,4 % при II–IV стадиях ($p < 0,05$, при сравнении IC и II–IV стадий). Анеуплоидные опухоли прогностически неблагоприятных гистологических типов содержали преимущественно более 60 % анеуплоидных клеток: 62,5 % по сравнению с 43,1 % при аденокарциноме эндометрия и 57,1 % при аденокарциноме эндометрия с плоскоклеточной метаплазией. У больных низкодифференцированным РТМ преобладали опухоли, содержавшие более 60 % анеуплоидных клеток (62,5 %), и реже встречались опухоли, содержавшие менее 40 % анеуплоидных клеток (37,5 % по сравнению с 50,0 % при высокодифференцированным опухолям). Достаточно высокая частота опухолей, содержавших более 60 % анеуплоидных клеток, у больных высокодифференцированным РТМ объясняется, по-видимому, небольшим числом наблюдений в этой группе, а также высокой частотой анеуплоидии при РТМ вообще.

Анеуплоидные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия реже содержали 40–60 % анеуплоидных клеток: 5,1 % по сравнению с 33,3 % в отсутствие инвазии миометрия и 16,7 % при инвазии более половины толщины миометрия, и чаще – более 60 % анеуплоидных клеток: 56,4 % по сравнению с 33,3 % и 37,5 % соответственно. При РТМ с метастаза-

ми в яичниках не встречались опухоли, содержавшие более 60 % анеуплоидных клеток. Для сравнения в отсутствие метастазов в яичниках такие опухоли наблюдались у 50,8 % больных ($p < 0,05$). Все опухоли с метастазами в лимфатических узлах содержали более 60 % анеуплоидных клеток ($p < 0,05$, по сравнению с опухолями без лимфогенной диссеминации).

У больных РТМ с распространением по лимфатическим щелям несколько чаще встречались опухоли, содержавшие более 60 % анеуплоидных клеток: 62,5 % по сравнению с 46,5 %. Опухоли, содержавшие 40–60 % анеуплоидных клеток, при наличии раковых эмболов в лимфатических щелях вообще не встречались. В отсутствие распространения по лимфатическим щелям они наблюдались у 12,1 % больных ($p < 0,05$). Рецептороотрицательные опухоли статистически достоверно чаще содержали более 60 % анеуплоидных клеток, чем рецептороположительные (71,4 % по сравнению с 33,3 %, $p < 0,05$).

Статистически достоверных различий при анализе содержания анеуплоидных клеток в зависимости от размера опухоли, перехода опухоли на шейку матки, наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, а также диссеминации по брюшине не выявлено, что связано как с небольшим числом наблюдений в некоторых из этих групп, так и с высокой частотой анеуплоидных опухолей при РТМ по данным нашего исследования.

Заключение

У больных РТМ наблюдаются преимущественно анеуплоидные опухоли (64,7 %), половина из них содержит более 60 % анеуплоидных клеток и имеет $идНК = 1,1–1,7$. Любой из неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза у больных РТМ обычно сочетается с анеуплоидией, проявляющейся снижением или, напротив, повышением $идНК$. Анеуплоидный РТМ статистически достоверно чаще наблюдается у больных старше 70 лет, выявляется на поздних стадиях, имеет умеренную или низкую степень дифференцировки, поражает более половины толщины миометрия, распространяется на шейку матки, по лимфатическим щелям и брюшине, метастазирует в яичники и лимфатические узлы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырев В.Н. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитофлуорометрии, сканирующей морфометрии) в клинической онкоцитологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 426 с.
2. Бычкова Н.В., Мешкова И. Е., Пожариский К.М. Сравнительное исследование плоидности и пролиферации эпителиальных злокачественных опухолей разной локализации (проточная цитометрия) // Вопр. онкол. 1998. Т. 44, № 1. С. 54–59.
3. Давыдов М.И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. С. 279.
4. Мустя А. И. Изучение факторов прогноза при раке мочевого пузыря: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 143 с.
5. Паниченко И.В. Факторы прогноза у больных раком яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 120 с.
6. Харитонова Т. В. Рак тела матки // Совр. онкология. 2000. Т. 2, № 2. С. 4–10.
7. Burke T. W., Eifel P. J., Muggia F. M. Cancers of the Uterine Body // V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg (eds.). Cancer. Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 1573–1594.
8. Jeanfaivre T., Chassevent A., Larra F. Contribution of flow cytometry in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancers // Bull. Cancer Paris. 1994. Vol. 81, № 7. P. 605–609.
9. Haghbin M., McCue P. A., Mansfield C. M. Correlation of flow cytometry to clinical factors, hormone receptors, and histopathological grade in stage I and II invasive breast carcinoma // Am. J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 19, № 1. P. 54–58.
10. Lindahl B., Willen R. Flow cytometrical comparison of different nuclear preparation methods upon number of DNA populations and S phase fraction using fresh and formalin-treated normal endometrial tissue // In Vivo. 1995. Vol. 9, № 3. P. 207–210.
11. Lurain J.R. Uterine Cancer // J. Berek, E. Adashi, P. Hillard (eds.). Novak's Gynecology (12th ed.). Williams & Wilkins, 1996. P. 1057–1092.
12. Lurain J.R., Rice B.L., Rademaker A.W. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium // Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 78, № 1. P. 63–69.
13. Pfisterer J., Kommos F., Sauerbrei W. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in stage I endometrial carcinoma // Gynecol. Oncol. 1995. Vol. 58, № 2. P. 149–156.

Поступила 26.01.06