

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1999
УДК 618.19-006.6-037

Т. Г. Николаева, С. А. Худират, А. А. Ахундов, Б. Н. Басов,
В. С. Алферов, А. А. Уваров, Я. В. Добрынин

ЦИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДНК В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей,
НИИ клинической онкологии*

Биологические особенности опухолей человека, важные для прогноза заболевания, до настоящего времени мало исследованы. Информация о свойствах опухолевых клеток важна для установления диагноза, проведения оптимального лечения и прогнозирования течения опухолевого процесса у больных раком головы и шеи.

Для определения пролиферативной активности и как метод анализа содержания ДНК в клетках опухолей с успехом используется проточная цитометрия. ДНК-цитометрия является относительно простым и точным интегральным маркером биологии опухолей и отражает процессы, связанные с анеуплоидией хромосом и реализацией свойств злокачественности [3—5, 8, 15, 16, 22].

Задачей работы было изучение популяционной структуры новообразований головы и шеи путем измерения количества ДНК в опухолевых клетках с целью оценки значимости показателя плоидности ДНК (индекс ДНК — ИДНК) в прогнозе течения опухолевого процесса.

Материалы и методы. ДНК-цитометрическому анализу подверглись опухоли 146 больных раком головы и шеи (94 с опухолями гортани и 52 с опухолями полости рта). Большинство больных были мужчины в возрасте 36—79 лет. Срок наблюдения за больными от 5 до 102 мес. Все больные были оперированы, часть из них лечилась и затем получала лучевую терапию. Часть больных получала предоперационную химиотерапию. Кусочки опухолевой ткани для исследования брали во время операции. Содержание ДНК определяли в свежемороженом материале (–20 °C) на проточном цитофлуориметре ICP-22 («Phywe», Германия). Подготовка материала для ДНК-цитометрии и обработку результатов исследования проводили по описанным ранее методикам [3]. На основании анализа историй болезней строили кривые кумулятивной выживаемости исследованных больных.

Результаты. Для оценки ИДНК в прогнозе течения рака головы и шеи проводили сопоставление ИДНК с некоторыми клиническими и морфологическими прогностическими критериями и с результатами лечения, а также

CLINICAL INVESTIGATIONS

T. G. Nikolayeva, S. A. Khudirat, A. A. Akhundov, B. N. Basov,
V. S. Alferov, A. A. Uvarov, Ya. V. Dobrynin

DNA CYTOMETRY IN HEAD AND NECK TUMOR CELLS AND ITS ROLE IN DISEASE PROGNOSIS

*Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors,
Institute of Clinical Oncology*

Our knowledge of human tumor biology important for disease prognosis is limited. Information about tumor cell properties is needed for diagnosis, optimal treatment and prognosis of head and neck cancers.

Flow cytometry is a conventional method to assess tumor cell proliferation and to measure DNA content in tumor cells. The DNA cytometry is a rather simple and accurate integral marker of tumor biology and reflects processes associated with chromosomal aneuploidy and cell malignization [3-5, 8, 15, 16, 22].

The purpose of this study was to analyze head and neck tumors by measuring DNA content in tumor cells and to evaluate DNA ploidy (DNA index, DNAI) as a factor of disease prognosis.

Materials and Methods. DNA cytometry was performed in 146 head and neck cancers (94 laryngeal and 52 oral tumors). Most patients were males 36 to 79 years of age. Follow up was 5 to 102 months. All the patients underwent surgery to be followed with radiotherapy in a part of the cases. Some patients received preoperative chemotherapy. Intraoperative tumor specimens were analyzed. DNA content was measured in fresh frozen (–20 °C) specimens using an ICP-22 (Phywe, Germany) flow cytometer. Preparation of specimens and analysis of the results were carried out as described elsewhere [3]. Cumulative survival curves were drawn up basing on the patients' histories.

Results. To evaluate DNAI significance in prognosis of head and neck cancer we compared DNAI with some clinical and morphological prognostic criteria and treatment outcomes as well as with frequency of and time to recurrence and survival.

The head and neck cancers demonstrated the following distribution with respect to DNAI: 77/146 (52.7%) were diploid and 69/146 (47.3%) were aneuploid. Among the latter there were 20 (42.0%) hyperdiploid, 37 (53.6%) tetraploid, 2 (2.9%) hypertetraploid and 1 (1.5%) polyclonal types. Table 1 presents relationship of ploidy and disease

Таблица 1

Гистологическая классификация, клиническая стадия и плоидность опухолей слизистой оболочки полости рта и гортани
Cancer of oral mucosa and larynx: histological classification, clinical stage and ploidy

Классификация и стадия	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
Рак гортани: Laryngeal cancer			
T1N0M0	23	18	5
T2N0M0	19	8	11
T3N0M0	36	14	22
T4N0M0	16	7	9
Рак слизистой оболочки полости рта: Oral mucosal cancer			
T1N0M0	—	—	—
T2N0M0	—	—	—
T3N0M0	26	16	10
T4N0M0	26	14	12
Всего... All cases	146	77 (52,7)	69 (47,3)
T1N0M0	23	18 (78)	5 (22)
T2N0M0	19	8 (42)	11 (58)
T3N0M0	62	30 (48)	32 (52)
T4N0M0	42	21 (50)	21 (50)
Classification and stage	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

Примечание. В скобках указано процентное соотношение.
Note: values in parentheses are percentages.

с частотой и сроками возврата заболевания и выживаемостью больных.

По содержанию ДНК раковые опухоли головы и шеи распределились следующим образом: 77 (52,7%) из 146 были диплоидными и 69 (47,3%) — анеуплоидными. Среди последних гипердиплоидных было 20 (42,0%), тетраплоидных — 37 (53,6%), гипертетраплоидных — 2 (2,9%) и поликлоновых — 1 (1,5%). В табл. 1 представлены данные о связи плоидности и стадии заболевания. В I стадии заболевания преобладали больные с диплоидными опухолями, во II и III стадиях — больные с анеуплоидными опухолями, а в IV стадии больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями было поровну. Преобладание анеуплоидных опухолей над диплоидными по мере прогрессирования заболевания главным образом прослеживается среди опухолей гортани. У больных раком ротовой полости III и IV стадий диплоидные опухоли преобладали над анеуплоидными. В табл. 2 представлены сводные данные о связи плоидности, стадии и частоты возвратов заболевания раком головы и шеи. Средняя частота возникновения возвратов (рецидивы и метастазы) составила 40,0%. У больных с анеуплоидными опухолями возвраты возникали чаще, чем у больных с диплоидными опухолями (63,1 и 20,0% соответственно). С развитием заболевания (стадии) преимущественно нарастало количество возвратов среди больных с анеуплоидными опухолями. В I—II стадии возвраты у больных с анеуплоидными опухолями составили 42,9%, а в III и IV стадиях — 64,5 и 81,8%. При диплоидных опухолях

Таблица 2

Плоидность ДНК, стадии заболевания и частота возвратов при раке слизистой полости рта и гортани
Cancer of oral mucosa and larynx: DNA ploidy, disease stage and recurrence

Стадия заболевания	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
I	23/2 (6,2)	18/2 (11,1)	5/0 (0)
II	15/4 (26,7)	8/1 (12,5)	7/3 (42,9)
III	61/26 (42,6)	30/6 (20)	31/20 (64,5)
IV	41/24 (58,5)	19/6 (31,6)	22/18 (81,8)
Всего / Total	140/56 (40)	75/5 (20)	65/41 (63,1)
Disease stage	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

Примечание. Здесь и в табл. 3—9: в числителе общее число больных, в знаменателе — число возвратов заболевания среди них (в скобках — процент возвратов).

Note. Here and in tables 3-9 numbers in the numerator are the total of cases; numbers in the denominator are recurrences (values in parentheses are percentages)

stage. Diploid tumors were predominating in stage I disease, aneuploid tumors in stages II and III, stage IV was equally represented by diploid and aneuploid neoplasms. The predominance of aneuploid over diploid tumors with disease progression was characteristic of laryngeal cancers. While among oral cancers of stages III and IV there was a preponderance of diploid over aneuploid tumors. Table 2 summarizes data about relationship of ploidy, stage and frequency of recurrence of head and neck cancers. Mean frequency of relapse (local recurrence and metastasis) was 40.0%. The recurrence frequency was greater in patients with aneuploid tumors as compared to diploid ones (63.1 vs 20.0%, respectively). Percentage of recurrence was increasing more rapidly with disease progression among patients with aneuploid tumors: 42.9% in stage I-II versus 64.5% and 81.8% in stages III and IV of aneuploid cancers cf. 11.5%, 20.0% and 31.6% in the respective stages of diploid cancers.

Cumulative survival of patients with diploid and aneuploid head and neck cancers by 5 years of follow up reached a statistically significant ($p < 0.05$) difference and was 74.2% versus 45.5% respectively (fig.1). These data characterize the general pattern of disease course. However, one may notice that unlike laryngeal cancers there were no stage I-II oral cancer cases (see table 1). Therefore we analyzed ploidy and disease course of all laryngeal and oral cancers, and separately for stages III and IV of these cancer sites.

1. *Laryngeal Cancer.* Half (47) of the laryngeal cancers were diploid and the other half (47) were aneuploid. Most of the aneuploid tumors were tetraploid (33/47). There were 23 T1N0M0, 15 T2N0M0, 36 T3N0M0 and 16 T4N0M0 cases.

Table 3 summarizes data on ploidy, disease stage and recurrence frequency for the laryngeal cancers. Diploid tumors were predominating (68.4%) in stage I-II and aneuploid (59.6%) among stage III-IV cancers. The total frequency of laryngeal cancer recurrence was 23.3%. All cases with aneuploid laryngeal tumors relapsed 6-fold as frequently as those with diploid cancers (6.4%). Percentage of relapse

частота возвратов в аналогичных стадиях составила 11,5, 20,0 и 31,6%.

Кумулятивная выживаемость больных с диплоидным и анеуплоидным раком головы и шеи к 5-летнему сроку наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) различалась и составила 74,2 и 45,5% соответственно (рис. 1). Приведенные данные характеризуют суммарную картину течения опухолевого процесса изученных опухолей головы и шеи. Однако при анализе материала (см. табл. 1) обращает на себя внимание, что среди изученных опухолей полости рта в отличие от рака гортани отсутствовали больные с ранними (I—II) стадиями заболевания. Поэтому было сочтено необходимым сопоставить плоидность и течение заболевания раздельно для всех наблюдавшихся больных раком гортани и полости рта, а также только для сравнимых III и IV стадий опухолей указанных локализаций.

1. Опухоли гортани. По ИДНК все изученные раковые опухоли гортани были в половине случаев диплоидными (47) и в половине — анеуплоидными (47). Среди анеуплоидных опухолей большая часть была тетраплоидной (33 из 47). У 23 больных распространенность процесса соответствовала T1N0M0, у 15 — T2N0M0, у 36 — T3N0M0 и у 16 — T4N0M0.

В табл. 3 представлены данные о плоидности, стадии и частоте возвратов заболевания среди опухолей гортани. В I—II стадии преобладали диплоидные (68,4%), в III—IV — анеуплоидные опухоли (59,6%). Общая частота возвратов рака гортани составила 23,3%. У всех больных с анеуплоидными опухолями гортани возвраты возникали в 6 раз чаще, чем у больных с диплоидными (6,4%). С развитием заболевания увеличивалось количество возвратов среди больных с анеуплоидными опухолями. Если в I стадии возвратов не отмечалось, то во II стадии они составили 26,7%. В группе больных раком гортани III и IV стадий (52 случая) диплоидных опухолей было 40,3%, анеуплоидных — 59,7%. Среди них средняя частота возвратов заболевания составила 30,7%. У больных с анеуплоидными опухолями возвраты возникали в 48,4% случаев, т. е. более чем в 5 раз чаще, чем при диплоидных (9,5%) опухолях.

Необходимо отметить, что возвраты заболевания чаще обнаруживались среди анеуплоидных (тетраплоидных) опухолей с индексом плоидности от 1,56 до 1,94 и их частота также нарастала по мере развития заболевания. Сроки возникновения возвратов для анеуплоидных опухолей гортани всех стадий составляли 5—6 мес, для диплоидных — более 24 мес.

В табл. 4 представлены данные по плоидности ДНК и гистологическим формам роста всех видов рака гортани. У 56 больных с инфильтративной формой роста большая часть опухолей была анеуплоидной. Частота возвратов среди

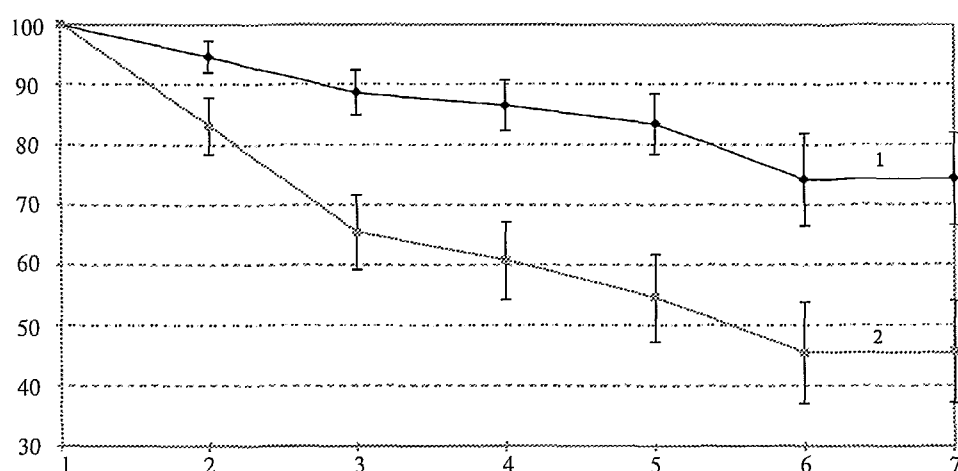


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных с опухолями слизистой оболочки полости рта и гортани.

1 — диплоидные опухоли (n=77), 2 — анеуплоидные (n=66). Здесь и на рис. 2 — 4 по оси абсцисс — годовые интервалы; по оси ординат — процент.

Fig. 1. Cumulative survival of patients with oral and laryngeal cancers

1, diploid tumors (n=77); 2, aneuploid tumors (n=66). Here and in figs. 2-4 numbers on the x axis are years of follow-up, numbers on the y axis are percentages.

Таблица 3

Table 3

Плоидность ДНК, стадии заболевания и частота возвратов опухолей гортани

Laryngeal cancer: DNA ploidy, disease stage and recurrence

Стадия заболевания	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
I (T1N0M0)	23/0 (0)	18/0 (0)	5/0 (0)
II (T2N0M0)	15/4 (26,7)	8/1 (12,5)	7/3 (42,9)
III (T3N0M0)	36/11 (30,5)	14/1 (7,1)	22/10 (45,5)
IV (T4N0M0)	16/6 (37,5)	7/1 (14,3)	9/5 (55,6)
Всего / Total	90/21 (23,3)	47/3 (6,4)	43/18 (41,9)
Disease stage	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

among aneuploid cancers was increasing with disease progression: cf. no relapses in stage I and 26.7% in stage II. Among stage III and IV laryngeal cancers (52) 40.3% were diploid and 59.7% were aneuploid. In this group mean frequency of relapse was 30.7%. The patients with aneuploid tumors relapsed 5-fold more frequently as compared to diploid tumors (48.4% vs 9.5%).

Disease recurrence was found more frequently among aneuploid (tetraploid) tumors with a 1.56 to 1.94 ploidy index, and this frequency was also increasing with disease progression. Progression-free survival for aneuploid laryngeal tumors of all stages was 5-6 months against 24 months for diploid cancers.

Table 4 demonstrates DNA ploidy and histological growth types of all the laryngeal tumors. Most of 56 infiltrative tumors were aneuploid. Recurrence among the patients with aneuploid infiltrative cancers was higher (35.5%) than in patients with diploid tumors (4.0%). Percentages of aneuploid and diploid tumors among mixed type cases were equal.

больных с анеуплоидными опухолями с инфильтративной формой роста была выше (35,5%), чем у больных с диплоидными (4,0%). При смешанной форме роста число больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями было почти равным, частота возвратов среди последних была статистически достоверно выше по сравнению с таковой у больных с диплоидными опухолями (63,6 и 15,4% соответственно). Больных с экзофитной формой роста было меньше и у них преобладали диплоидные опухоли. Возвраты заболевания среди опухолей этой группы не наблюдались.

Взаимосвязь пloidности ДНК и морфологической степени дифференцировки проанализирована на примере 93 опухолей гортани (табл. 5). Частота возвратов заболевания у больных с анеуплоидными опухолями гортани с ороговением была в 8 раз выше, чем среди больных с диплоидными опухолями. Для анеуплоидного неороговевающего рака частота возникновения возвратов была также выше (в 4 раза), чем для диплоидных опухолей.

Кроме морфологической оценки, степень дифференцировки опухолей гортани рассматривали также на основании классификации степени злокачественности по балльной системе (2) у 61 больного (табл. 6). Высокодифференцированных опухолей гортани (I степень дифференцировки) было 4. Среди них не обнаружено возвратов. Умеренно дифференцированных опухолей (II степень дифференцировки) было 46. Среди них преобладали диплоидные опухоли. Возвраты анеуплоидных опухолей встречались в 7,5 раза чаще, чем диплоидных ($p < 0,05$). В группе низкодифференцированных (III степень дифференцировки) преобладали анеуплоидные опухоли. Возвраты среди последних отличались в 3 раза чаще по сравнению с диплоидными ($p < 0,05$).

Проанализирована кумулятивная выживаемость больных с опухолями гортани (рис. 2, 3). Выживаемость больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями гортани статистически значимо различалась на протяжении 6 лет наблюдения и составила для диплоидных опухолей 77,3%, для анеуплоидных — 57,0%. Кумулятивная выживаемость больных с опухолями гортани III—IV стадий к 6 годам наблюдения при диплоидных опухолях составила 74,1%, при анеуплоидных — 36,0%. За 6 лет наблюдения умерли 6 (12,7%) из 47 больных с диплоидными опухолями и 15 (32,5%) из 46 больных с анеуплоидными опухолями. Таким образом, фактическая летальность у больных с анеуплоидными опухолями была в 3,5 раза выше, чем у больных с диплоидными ($p < 0,05$).

Проанализирована также кумулятивная выживаемость больных с диплоидными опухолями гортани в сравнении с гипердиплоидными и тетраплоидными опухолями. Вероятность дожить до 6 лет больным с диплоидными опухолями гортани в сравнении с больными с гипердиплоидными и тетраплоидными была выше в 2,1 и 2,8 раза соответственно ($p < 0,05$).

Исследована также связь пloidности, применяемого лечения и возникновения возвратов заболевания. Только оперативному вмешательству чаще подвергались больные с новообразованиями гортани, чем с опухолями полости рта. В I—II стадиях произведено 35 операций (25 больных с диплоидными и 10 с анеуплоидными опухолями), в III—IV стадиях

Таблица 4

Table 4

Пloidность ДНК, гистологические формы роста и частота возвратов опухолей гортани

Laryngeal cancer: DNA ploidy, histological type of tumor growth, recurrence rate

Форма роста	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
Инфильтративная Infiltrative	56/12 (21,4)	25/1 (4)	31/11 (35,5)
Смешанная Mixed	25/9 (36)	13/2 (15,4)	11/7 (63,6)
Экзофитная Exophytic	7/0	6/0	1/0
Всего / Total	88/21 (23,8)	44/2 (4,5)	43/18 (41,8)
Type of growth	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

Таблица 5

Table 5

Пloidность ДНК и частота возвратов при разных формах плоскоклеточного рака гортани

Squamous-cell laryngeal cancer: DNA ploidy and disease recurrence

Плоскоклеточный рак	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
Без ороговения No keratinization	23/1 (4,3)	14/0	9/1 (11,1)
С ороговением Keratinization	65/19 (29,2)	31/2 (6,4)	34/17 (50)
Всего / Total	88/20 (22,7)	45/2 (4,4)	43/18 (41,8)
Squamous-cell carcinoma	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

While the number of recurrences was higher among the aneuploid tumors as compared to diploid ones (63.6 vs 15.4%, respectively). There were few cases with exophytic tumor growth which were predominantly diploid. No recurrences were detected in this subgroup.

Table 5 analyzes relationship between DNA ploidy and morphological differentiation in 93 laryngeal tumors. Recurrence of aneuploid keratinizing cancers was also higher as compared to diploid tumors. As to non-keratinizing cancers aneuploid disease demonstrated recurrence more frequently (4-fold) too.

The recurrence was also analyzed with respect to degree of tumor differentiation in 61 cases (table 6). There were 4 well-differentiated (grade I) tumors and none of them demonstrated recurrence. Diploid tumors were predominating among 46 moderately-differentiated (grade II) disease. In this category recurrence of aneuploid cancers was encountered 7.5-fold more frequently as compared to diploid tumors ($p < 0.05$). Aneuploid cancers made a majority of poorly-differentiated (grade III) carcinomas and showed recurrence 3-fold more frequently than diploid neoplasms ($p < 0.05$).

Figures 2 and 3 demonstrate cumulative survival in the laryngeal cancers. The survival rates for diploid and aneuploid

26 операций (10 больных с диплоидными и 16 с анеуплоидными опухолями). Из оперированных больных возвраты отмечались у 2 (5,7%) из 35 с диплоидными опухолями и у 8 (30,1%) из 26 с анеуплоидными опухолями. Как и следовало ожидать, частота возвратов у оперированных больных I—II стадии была в 4 раза меньше, чем у больных III—IV стадии, что, вероятно, связано с преобладанием в I—II стадии диплоидных опухолей, а в III—IV — анеуплоидных опухолей. Как видно из представленных данных, все анеуплоидные опухоли независимо от стадии заболевания при только хирургическом лечении характеризовались более частыми возвратами. Вероятность выжить для больных с диплоидными опухолями была в 3 раза выше чем с анеуплоидными. Среди первых погибших к 6-летнему сроку наблюдения 2 (5,7%) из 35 больных, среди вторых — 6 (19,2%) из 26.

Послеоперационная лучевая терапия, преимущественно применяемая в III—IV стадии заболевания, проведена у 21 больного. Среди них у больных с диплоидными опухолями гортани возвраты были в 1 (11,1%) из 9, а у больных с анеуплоидными — в 7 (58,3%) из 12 случаев. Среди больных с диплоидными опухолями к 5-летнему сроку наблюдения погибли 3 (33,3%) из 9, среди больных с анеуплоидными — 6 (50,0%) из 12. Пятилетняя кумулятивная выживаемость больных с диплоидными опухолями составила 57,8%, с анеуплоидными — 43,6% ($p < 0,05$). Как видно, лучевая терапия была более эффективной при диплоидных опухолях, чем при анеуплоидных.

2. *Опухоли ротовой полости.* Из 50 больных с опухолями полости рта диплоидные опухоли отмечались у 28 (56,0%), анеуплоидные — у 22 (44,0%). Все больные находились в III и IV стадиях заболевания. В табл. 7 представлены данные о взаимосвязи ДНК-плоидности, стадии и частоты возвратов у больных раком ротовой полости. Частота возвратов для рака ротовой полости была выше общего показателя для опухолей головы и шеи (56,0 и 40,0% соответственно) (см. табл. 2). Частота возвратов у больных с диплоидными опухолями полости рта III—IV стадии составила 33,0 и 38,5%, у больных с анеуплоидными опухолями — 55,5 и 100%. Для сравнения возвраты при раке гортани (III—IV стадия) имели место в 32,6%, из них при диплоидных опухолях в 9,5%, при анеуплоидных — в 48,3% случаев. У 22 больных с анеуплоидным раком ротовой полости преобладал гипердиплоидный рак — 85,3% (19 из 22), ИДНК составил от 1,11 до 1,55. Возвраты для больных с диплоидными опухолями ротовой полости возникали в сроки от 12 до 24 мес, у больных с анеуплоидными — в течение первого года.

Связь плоидности ДНК с гистологическими формами роста опухолей ротовой полости проанализирована у 49 больных (табл. 8). Частота возвратов у больных с анеуплоидным раком в группе с инфильтративным ростом была вдвое больше, чем с диплоидным

Таблица 6

Table 6

Плоидность ДНК, степень дифференцировки и частота возвратов при раке гортани

Laryngeal cancer: DNA ploidy, differentiation and recurrence rate

Степень дифференцировки	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
I	4/0	2/0	2/0
II	46/8 (17,4)	24/1 (4,2)	22/7 (31,8)
III	11/7 (63,6)	4/1 (25)	7/6 (85,7)
Всего / Total	61/15 (24,5)	30/2 (6,6)	31/13 (41,9)
Differentiation degree	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

laryngeal cancers demonstrated a statistically significant difference over 6-year follow-up and reached 77.3% for diploid and 57.0% for aneuploid disease. Cumulative survival of stage III-IV laryngeal cancer patients by the 6th year of follow-up was 74.1% for diploid and 36.0% for aneuploid tumors. Over the 6-year follow-up the number of deaths reached 6/47 (12.7%) for diploid and 15/46 (32.5%) for aneuploid tumors, i.e. lethality of aneuploid cancer cases was 3.5-fold higher as compared to patients with diploid tumors ($p < 0.05$).

We also analyzed cumulative survival of patients with diploid, hyperdiploid and tetraploid laryngeal cancers. The chance to survive 6 years for diploid cancer patients was 2.1- and 2.8-fold as high as for patients with hyperdiploid and tetraploid tumors respectively ($p < 0.05$).

Analysis of relationship between ploidy, treatment and recurrence rate showed the following. Patients with laryngeal cancer more often underwent surgery alone as compared to oral cancer patients. There were 35 operations for stage I-II cancers (including 25 diploid and 10 aneuploid) and 26 operations for stage III-IV cancers (10 diploid and 16 aneuploid). Recurrence was detected in 2/35 (5.7%) diploid and in 8/26 (30.1%) aneuploid cancer cases. As expected the rate of recurrence among stage I-II cases was 4-fold less than that of

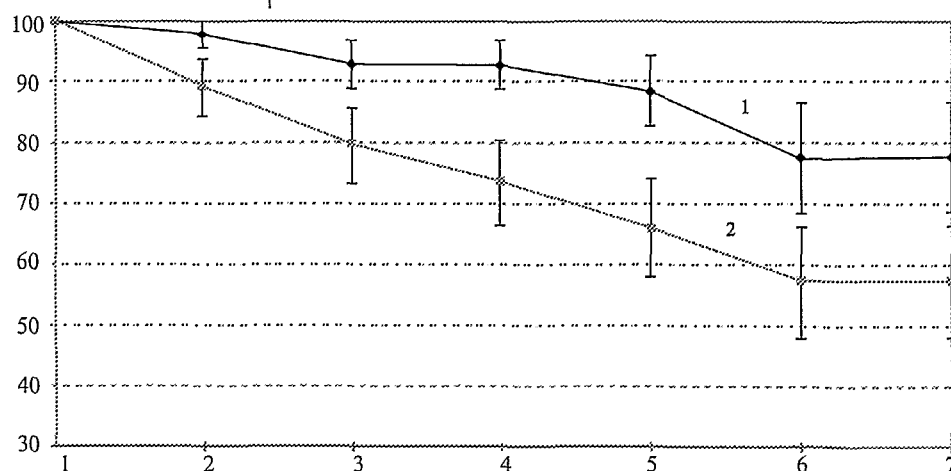


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с опухолями гортани.

1 — диплоидные опухоли (n=47), 2 — анеуплоидные (n=46).

Fig. 2. Cumulative survival in laryngeal cancer.

1, diploid tumors (n=47); 2, aneuploid tumors (n=46).

(86,60 и 33,0% соответственно). При смешанной форме роста частота возвратов у больных с анеуплоидными опухолями составила 66,6%, с диплоидными — 50,0%, с экзофитным ростом — у 25% с диплоидными и у 100% с анеуплоидными. Независимо от формы роста общая частота возвратов была выше у больных с анеуплоидными опухолями, чем с диплоидными (81,8 и 33,3% соответственно).

У 47 больных с опухолями ротовой полости проанализирована связь между плоидностью и степенью злокачественности (25 диплоидных и 22 анеуплоидные опухоли) (табл.9). Среди 6 высокодифференцированных опухолей ротовой полости возвратов не обнаружено, среди 22 умеренно дифференцированных — возвраты обнаружены у 62,5% больных с анеуплоидными опухолями. В группе малодифференцированных опухолей у больных с анеуплоидными опухолями возвраты отмечались также чаще, чем с диплоидными (100,0 и 42,8% соответственно). Можно отметить, что возвраты чаще наблюдались у больных с анеуплоидными опухолями с умеренной и низкой степенью дифференцировки, чем у больных с диплоидными опухолями аналогичной степени дифференцировки.

Проанализирована кумулятивная выживаемость больных раком ротовой полости. Обнаружено статистически достоверное различие в выживаемости больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями. Кумулятивная выживаемость больных с диплоидными опухолями к конечному сроку наблюдения (5 лет) составила 74,7%, с анеуплоидными — 29,0% (рис.4). Фактическая летальность у больных с анеуплоидными опухолями была в 2,8 раза выше. Так, за 5 лет среди больных с анеуплоидными опухолями погибли 14 (66,7%), среди больных с диплоидными опухолями — 6 (23,7%). Для сравнения кумулятивная выживаемость при раках гортани (III—IV стадия) к 5 годам наблюдения при диплоидном раке была 74,1%, при анеуплоидном — 36,0%.

Проанализирована связь плоидности ДНК, частоты возвратов и примененного лечения. Больные сначала подвергались сохранной операции, затем лучевой терапии (25) либо химиотерапии с последующей операцией (24).

Кумулятивная выживаемость больных с диплоидными опухолями при первом варианте лечения к 4-летнему сроку наблюдения составила 92,9%, больных с анеуплоидными опухолями — 11,1% ($p < 0,05$). Вероятность выжить для больных с диплоидными опухолями была гораздо выше, чем для больных с анеуплоидными опухолями. В то же время применение второй схемы лечения показало увеличение выживаемости больных с анеуплоидными опухолями (71,4%) по сравнению с больными с диплоидными (58,7%). Вероятно, лучевая терапия при комбинированном лечении была более эффективной при диплоидных опухолях, а химиотерапия — при анеуплоидных.

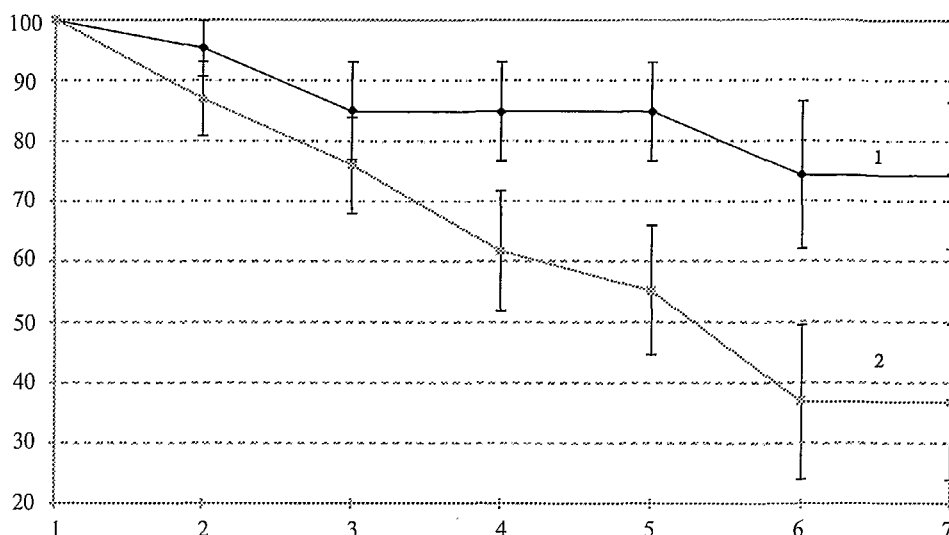


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных с опухолями гортани III и IV стадий.

1 — диплоидные опухоли (n=21), 2 — анеуплоидные (n=31).

Fig.3. Cumulative survival in stage III and IV laryngeal cancer.

1, diploid tumors (n=21); 2, aneuploid tumors (n=31).

stage III-IV ones which may be explained by preponderance of diploid tumors among stage I-II disease and of aneuploid tumors among stage III-IV disease. As seen all aneuploid tumors irrespective of disease stage demonstrated a higher rate of recurrence after surgery alone. Probability to survive 6 years for the patients with diploid tumors was 3-fold higher than for aneuploid cancer cases (the respective death rates being 2/35, 5.7% and 6/26, 19.2%).

Postoperative radiation therapy was performed in 21 cases most of them having stage III-IV disease. In this category recurrence rate among diploid laryngeal cancers was 1/9 (11.1%) versus 7/12 (58.3%) for aneuploid cases. 3/9 (33.3%) diploid and 6/12 (50.0%) aneuploid cancer cases died over 5 years of follow-up. The 5-year cumulative survival was 57.8% for diploid and 43.6% for aneuploid cancer cases ($p < 0.05$). Thus, radiotherapy was more effective in diploid than in aneuploid cancer.

2. Oral Tumors. Of 50 oral cancer cases 28 (56.0%) were diploid and 22 (44.0%) aneuploid. All the patients had stage III or IV disease. Table 7 compares recurrence rates with respect to DNA ploidy and disease stage. Recurrence of oral cancer was greater than for head and neck cancers (56.0% vs

Таблица 7

Table 7

Плоидность ДНК, стадия заболевания и частота возвратов при раке слизистой оболочки полости рта

Oral mucosal cancer: DNA ploidy, disease stage and recurrence

Стадия заболевания	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
III (T3N0M0)	24/10 (41,6)	15/5 (33,3)	9/5 (55,5)
IV (T4N0M0)	26/18 (69,2)	13/5 (38,5)	13/13 (100)
Всего...	50/28 (56)	28/10 (35,7)	22/18 (81,8)
Disease stage	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

Таблица 8

Table 8

Плоидность ДНК, гистологические формы роста и частота возвратов при раке слизистой оболочки полости рта

Oral mucosal cancer: DNA ploidy, histological type of tumor growth, recurrence rate

Форма роста	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
Инфильтративная Infiltrative	30/18 (60)	15/5 (33,3)	15/13 (86,6)
Смешанная Mixed	10/6 (60)	4/2 (50)	6/4 (66,6)
Экзофитная Exophytic	9/3 (33,3)	8/2 (25)	1/1 (100)
Всего / Total	49/27 (55,1)	27/9 (33,3)	22/18 (81,8)
Type of growth	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

Таким образом, среди опухолей головы и шеи диплоидные и анеуплоидные новообразования встречались приблизительно с одинаковой частотой. Независимо от стадии заболевания частота послеоперационных возвратов опухолевого процесса для анеуплоидных опухолей была в 1,5—3 раза выше. Частота возвратов заболевания среди анеуплоидных опухолей нарастала по мере прогрессирования опухолевого процесса. При всех изученных клинически неблагоприятных гистологических формах роста опухолей головы и шеи (инфильтративная, смешанная) преобладали анеуплоидные опухоли. При этом частота возвратов заболевания в пределах изученных гистологических форм была связана главным образом с анеуплоидией. При плоскоклеточном (неороговевающем и ороговевающем) раке гортани частота возвратов заболевания также была выше для анеуплоидных опухолей, чем для диплоидных, и в большей степени была связана с анеуплоидией, чем со степенью дифференцировки. Возникновение возвратов заболевания и длительность безрецидивного периода также в большей степени были связаны со значением плоидности, чем со степенью дифференцировки опухолей. Поэтому анеуплоидию ДНК опухолевых клеток, по-видимому, следует рассматривать как информативный независимый обобщенный неблагоприятный фактор в прогнозе рака головы и шеи.

Обсуждение. Полученные в результате исследования данные подтверждают роль плоидности ДНК в прогнозе течения рака головы и шеи. Для ряда солидных опухолей показана статистически значимая корреляция между увеличением плоидности и ухудшением прогноза [3—5, 7, 23]. Процент анеуплоидных опухолей головы и шеи, по нашим данным, составил 52,7. По данным литературы [1, 8—11, 15, 25], диапазон колебания этого показателя составляет 32—86%. Указанный разброс связан, по-видимому, с отсутствием унифицированной методики приготовления материала, различной разрешающей способностью проточных цитометров, а также способом математической обработки и стандартизации данных. В литературе нет единого мнения относительно значимости плоидности ДНК для исхода заболевания. Ряд авторов [4, 5, 12, 20, 24] полагают, что

40.0%) (see table 2). Recurrence rates in diploid stage III and IV cancer cases were 33.0% and 38.5% against 55.5% and 100% in aneuploid cases. Compare with recurrence of laryngeal cancer (stage III-IV) 32.6% (diploid 9.5%, aneuploid 48.3%). Hyperdiploid cancers (19, 85.3%) were predominating among 22 aneuploid tumors and had DNA ploidy 1.11 to 1.55. Recurrence onset was detected after 12-24 months in the diploid group and within the first year in the aneuploid patients.

Relationship of DNA ploidy with histological type of oral tumor growth was analyzed in 49 cases (table 8). Recurrence rate among aneuploid infiltrative cancers was twofold higher as compared to diploid tumors (86.60% vs 33.0%). Recurrence rate was 66.6% for aneuploid and 50.0% for diploid mixed growth-type tumors versus 25% for diploid and 100% for aneuploid exophytic disease. Recurrence rate was higher among aneuploid versus diploid cases irrespective of growth type (81.8% and 33.3%, respectively).

Ploidy-malignancy relationship was studied in 47 oral cancer (25 diploid and 22 aneuploid) cases (table 9). There were no recurrences among 6 well-differentiated and 62.5% recurrence among 22 moderately-differentiated aneuploid cancers. In the group of poorly differentiated cancers the patients with aneuploid tumors relapsed more frequently as compared to diploid ones (100.0% vs 42.8%, respectively). The recurrence rate was higher among the patients with aneuploid moderately and poorly differentiated carcinoma as compared to those with diploid tumors of the same differentiation degree.

There was a statistically significant difference in survival between diploid (74.7%) and aneuploid (29.0%) tumors over the 5-year follow-up (fig.4). Actual lethality over 5 follow-up years among aneuploid cases was 2.8-fold higher than among diploid ones: 14 (66.7%) vs 6 (23.7%). Compare to cumulative survivals in stage III-IV laryngeal cancer of 74.1% for diploid and 36.0% for aneuploid tumors.

We performed analysis of DNA ploidy, recurrence rate and treatment. The patients underwent preservation surgery to be followed by radiotherapy (25) or received chemotherapy with surgery to follow (24).

Cumulative 4-year survival of cases receiving surgery + radiotherapy was 92.9% for diploid and 11.1% for aneuploid tumors ($p < 0.05$). Probability of survival for diploid cancer cases was much higher as compared to aneuploid cancers. However chemotherapy + surgery resulted in increased survival of aneuploid cancer cases (71.4%) in comparison with diploid tumors (58.7%). This suggests that radiotherapy was more effective in diploid cancers while chemotherapy in aneuploid ones.

Thus, diploid and aneuploid tumors were distributed equally among head and neck cancer cases. Postoperative recurrence rate for the aneuploid tumors was 1.5-3-fold higher than for diploid tumors irrespective of disease stage. The recurrence rate for aneuploid cancers was increasing with disease progression. Aneuploid tumors predominated among clinically poor histological growth types (infiltrative and mixed). The recurrence rate within the histological types studied was related to aneuploidy. Recurrence of squamous-cell

содержание ДНК в опухолевых клетках является единственным достоверным прогностическим фактором в определении вероятности рецидивирования и срока смерти больных с плоскоклеточным раком головы и шеи. По нашим данным, к 6-летнему году наблюдения вероятность дожить для больных раком головы и шеи составила 74,2% для больных с диплоидными опухолями и 45,4% для больных с анеуплоидными опухолями. К этому сроку умерли 14,3% больных с диплоидными опухолями и 40,9% с анеуплоидными.

Известные клинические и морфологические факторы прогноза при раке головы и шеи коррелировали с нашими данными о пloidности изученных опухолей [4]. Количество анеуплоидных опухолей и ИДНК нарастало по мере развития (степени распространенности процесса) [6, 10]. Большая частота возвратов и гибели больных преобладала среди пациентов с высокой степенью анеуплоидии опухоли. Умеренно и низкодифференцированные анеуплоидные опухоли чаще давали рецидивы и/или метастазы, чем диплоидные. Гибель больных с метастазами, развивающимися из анеуплоидных опухолей, чаще наблюдалась через 6—12 мес. По нашим данным, преобладал диплоидный рак гортани I стадии (18 из 23), а возвраты возникали редко и в поздние сроки (более чем через 24 мес). В противоположность диплоидным анеуплоидные опухоли уже во II стадии давали ранние возвраты (6—12 мес). Этот факт указывает на повышенный риск возникновения возвратов заболевания среди анеуплоидных опухолей ранних стадий. Частота возвратов заболевания и смерти у больных с анеуплоидными опухолями гортани и полости рта III—IV стадии была в 2—3 раза выше, чем у больных с диплоидными опухолями. Это принципиально согласуется с данными больных с анеуплоидными опухолями молочной железы [4, 18, 19]. По нашим наблюдениям, наибольшее

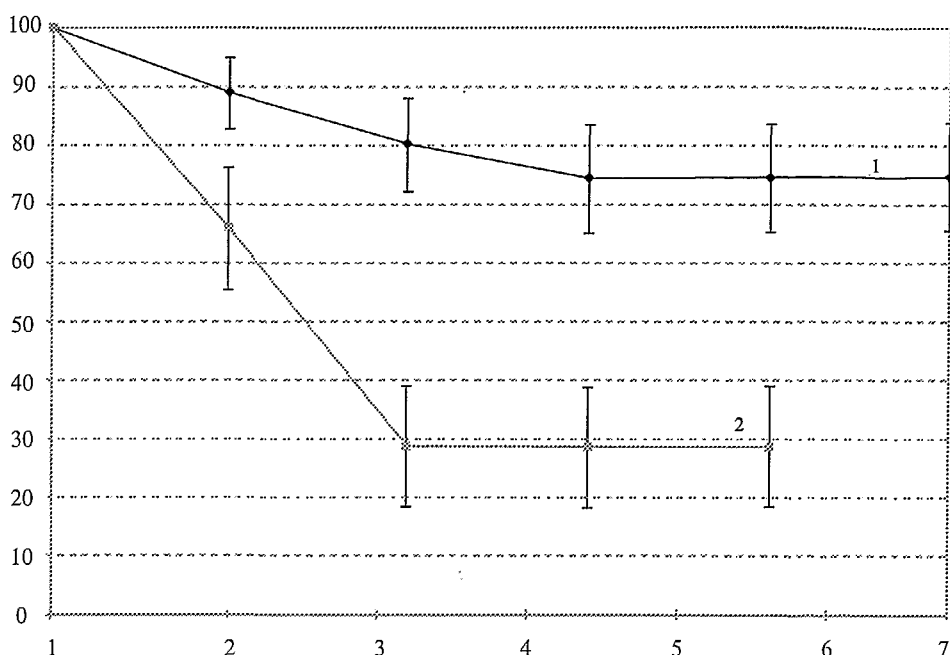


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость больных с опухолями слизистой оболочки полости рта.

1 — диплоидные опухоли (n=27), 2 — анеуплоидные (n=21).

Fig. 4. Cumulative survival in oral mucosa cancer.

1, diploid tumors (n=27); 2, aneuploid tumors (n=21).

(non-keratinizing and keratinizing) laryngeal cancer was mainly observed among aneuploid tumors, the rate of recurrence and time to disease progression being related to aneuploidy rather than to differentiation degree. Therefore DNA aneuploidy may be considered an informative, independent, general factor of poor prognosis in head and neck cancer.

Discussion. Our findings confirm the role of DNA ploidy in prognosis of head and neck cancer. There is a statistically significant correlation between increase in ploidy and poor disease prognosis [3-5,7,23]. In our study fraction of aneuploid head and neck cancers was 52.7%. The rate reported in the literature [1,8-11,15,25] varies within 32% to 86%. The variation being due to the lack of unified approaches to preparation of specimens, different accuracy of flow cytometry and lack of standard methodology of statistical analysis of results. There is no common opinion on prognostic significance of DNA ploidy for treatment outcome. Some authors [4,5,12,20,24] consider tumor cell DNA content to be the only reliable prognostic factor as to the risk of recurrence and survival in squamous-cell head and neck cancer. In our study 6-year survival in head and neck cancer was 74.2% for diploid and 45.4% for aneuploid tumors. Death rate over 6-year follow-up was 14.3% for diploid versus 40.9% for aneuploid cancers.

The commonly recognized clinical and morphological factors of prognosis for head and neck cancer correlated with our findings of tumor cell ploidy [4]. Percentage of aneuploid tumors and DNAI values increased with disease progression [6,10]. Recurrence and death rates were greater among patients with high tumor aneuploidy. Recurrence and (or) metastasis in aneuploid moderately and poorly differentiated tumors were higher than in diploid ones. There were more

Таблица 9

Table 9

Пloidность ДНК, степень дифференцировки и частота возвратов при раке слизистой оболочки полости рта
Oral mucosal cancer: DNA ploidy, differentiation and recurrence rate

Степень дифференцировки	Число больных	Диплоидные опухоли	Анеуплоидные опухоли
I	6/1 (16,6)	24/1 (25)	2/0
II	22/9 (40,9)	14/4 (28,5)	8/5 (62,5)
III	19/15 (78,9)	7/3 (42,8)	12/12 (100)
Всего...	47/25 (53,2)	25/8 (32)	22/17 (77,2)
Differentiation degree	No. of cases	Diploid tumors	Aneuploid tumors

число возвратов обнаружено у больных с тетраплоидными опухолями гортани и гипердиплоидными опухолями полости рта. Прогрессивное увеличение риска рецидивов и смерти у больных с тетраплоидными опухолями гортани отмечал ряд авторов [19, 21]. Многофакторный анализ прогноза у больных раком головы и шеи показал высокую информативность содержания ДНК по сравнению с такими факторами прогноза, как распространенность опухолевого процесса, морфологическая степень злокачественности рака, степень некроза опухоли, локализация новообразования, форма роста и др. [1, 2, 6]. В литературе имеются сведения о связи пloidности и чувствительности больных раком головы и шеи к различным видам лечения [6, 14]. По нашим данным, больные с диплоидными опухолями головы и шеи, подвергнутые только хирургическому лечению, имели лучшую 5-летнюю выживаемость и более длинный безрецидивный период по сравнению с больными с анеуплоидными опухолями. Сходные данные получены G. F. Enslay [14] в 200 случаях, наблюдаемых в течение 2 лет.

Полагают, что высокий ИДНК, обнаруженный в опухолевых клетках головы и шеи до лечения, коррелирует с чувствительностью к химиотерапевтическому лечению [6, 13, 17, 25]. По нашим данным, у больных с анеуплоидными опухолями, подвергнутых предоперационной химиотерапии и затем операции (13 случаев), была лучшая 5-летняя выживаемость по сравнению с аналогично лечеными больными с диплоидными новообразованиями (71,4 и 51,8% соответственно). В то же время выживаемость больных с анеуплоидными опухолями после операции с последующей лучевой терапией (42 наблюдения) была хуже, чем больных с диплоидными опухолями. Наши наблюдения за такими больными выявили статистически значимые различия в 5-летней выживаемости больных с диплоидными (76,4%) и анеуплоидными (30,4%) опухолями.

На основании приведенных данных не представляется возможным оценить сравнительную результативность только лучевой или лекарственной терапии диплоидных и анеуплоидных опухолей головы и шеи. Однако можно отметить, что послеоперационная лучевая терапия, в основном направленная на предупреждение возвратов заболевания, не улучшала течения анеуплоидных новообразований, для которых сохранялся худший прогноз. Очевидно, что изучение сравнительной чувствительности диплоидных и анеуплоидных опухолей к разным видам терапии следует продолжить.

Больные раком слизистой оболочки полости рта и гортани широко варьируют по биологическим характеристикам и результатам лечения даже в подгруппах, в которых физические и морфологические параметры сходны. Важно обладать умением и знаниями, что бы еще до начала лечения различить таких больных и тем самым облегчить клиническую задачу лечения. Показано, что для больных раком слизистой оболочки полости рта и гортани определение ИДНК является высокоинформативным критерием для трактовки биологических свойств опухоли, прогнозирования результатов лечения и предсказания течения опухолевого процесса. Метод также полезен как маркер молекулярно-генетических свойств и процессов, лежащих в основе биологических

deaths within 6-12 months of follow-up among cases with metastases from aneuploid tumors. Diploid laryngeal cancers were predominating (18/23) among stage I disease. In this category disease recurrence was less frequent and occurred at a longer time (more than after 24 months). In contrast aneuploid stage II cancers resulted in early recurrence (6-12 months). This finding is evidence of increased risk of disease recurrence among aneuploid tumors at early disease stage. Recurrence and death rates in stage III-IV laryngeal and oral cancers was 2-3-fold higher in aneuploid than in diploid tumors. This finding is in agreement with published data concerning breast cancer [4, 18, 19]. In our study the rate of recurrence was the greatest among tetraploid laryngeal and hyperdiploid oral cancers. Other authors [19, 21] also noted the increased risk of recurrence and death for tetraploid laryngeal cancer. Multifactorial analysis demonstrated high informative value of DNA ploidy as compared with other prognostic factors such as disease advance, morphological malignancy grade, tumor necrosis, tumor site, type of growth, etc. [1, 2, 6]. There are reports of relationship between DNA ploidy and responsiveness of head and neck tumors to various treatment modalities [6, 14]. In our study cases with diploid head and neck cancer undergoing surgery alone had a better 5-year survival and a longer disease-free time as compared to aneuploid cases. G. F. Enslay [14] followed-up 200 cases for 2 years to obtain similar results. High pretreatment DNAI is considered to correlate with responsiveness to chemotherapy [6, 13, 17, 25]. In our study patients with aneuploid cancer undergoing preoperative chemotherapy and surgery (13) had a better 5-year survival as compared to aneuploid cancer cases receiving the same treatment (71.4% vs 51.8% respectively). While surgery followed by radiotherapy resulted in a poorer survival of aneuploid (42) than diploid cancer cases. There was a statistically significant difference in 5-year survival between diploid (76.4%) and aneuploid (30.4%) tumors.

These data do not provide a sufficient basis for comparison of effects of radiation therapy alone or chemotherapy alone for diploid and aneuploid head and neck cancers. Though postoperative radiotherapy mainly aimed to prevent disease recurrence failed to improve the course of aneuploid disease. Comparison of responsiveness of diploid versus aneuploid tumors to different treatment modalities requires further study.

There is a large variation in biological characteristics and treatment outcomes even in subgroups with similar physical and morphological parameters. These differences should be detected before treatment to improve the outcome. DNAI is a highly informative parameter for biological characterization of tumor as well as for prediction of disease course and treatment outcome. This test is also a useful marker of molecular genetic properties and processes underlying the biological differences of tumors. Therefore, tumor cell DNA content is a link between laboratory and clinical studies of cancer in general and oral and laryngeal cancer in particular.

In conclusion DNA ploidy is of great informative value for prognosis and choice of treatment in individual cases with head and neck carcinoma.

различий опухолей. Таким образом, показатель содержания ДНК в опухолевых клетках можно рассматривать в качестве фундаментального переходного моста между лабораторными и клиническими исследованиями больных со злокачественными опухолями вообще и слизистой оболочки полости рта и гортани в частности.

В заключение следует подчеркнуть информативность определения плоидности ДНК в клетках карциномы головы и шеи для прогноза заболевания и возможной индивидуализации последующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алферов В. С. Органосохраняющие методы лечения рака гортани: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
2. Матякин Е. Г., Ольховская И. Г. // Журн. ушн., нос. и горл. бол. — 1991. — № 3. — С. 36—39.
3. Николаева Т. Г., Добрынин Я. В., Басов Б. Н. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1994. — № 1. — С. 30—37.
4. Николаева Т. Г., Добрынин Я. В., Алферов В. С. и др. // Там же. — 1995. — № 1. — С. 17—22.
5. Николаева Т. Г., Полоцкий Б. Е., Басов Б. Н. и др. // Там же. — № 3. — С. 40—45.
6. Arai Y., Tsukuda M., Ito K. et al. // Auris Nasus Larynx. — 1997. — Vol. 24, N 2. — P. 193—198.
7. Beerman Y., Kluin H., Hermans J. et al. // Int. J. Cancer. — 1990. — N 45. — P. 34—39.
8. Cook L., Cook T., Bootz F. et al. // Br. J. Cancer. — 1990. — Vol. 61, N 5. — P. 759—762.
9. Cook L., Cook T., Forster G. et al. // Cein otolaryng. — 1994. — Vol. 19, N 2. — P. 131—134.
10. Crisman J., Zabro P. // Arch. Otolaryng. Head Neck Surg. — 1991. — Vol. 117, N 2. — P. 182—184.

© Коллектив авторов, 2000

УДК 616.441-006.6-08-039.71:575.224

Ф. А. Амосенко, В. Н. Калинин, В. М. Козлова, Л. Н. Любченко, Т. П. Казубская, Р. Ф. Гарькавцева

МУТАЦИИ В ПРОТООНКОГЕНЕ RET У БОЛЬНЫХ С МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НОСИТЕЛЕЙ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Хирургическая клиника Гамбургского университета, Германия, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Медуллярный рак щитовидной железы (Medullary Thyroid Carcinoma — MTC) — эндокринная опухоль, образующаяся из кальцитонинпродуцирующих С-клеток щитовидной железы и составляющая 4 — 20% от всех карцином данной локализации. МТС может возникать спорадически (в 75% случаев) или как часть синдромов множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN 2). MEN 2 — семейный раковый синдром, наследуемый по аутосомно-доминантному типу.

11. Danesil D., Spanol M., Altavisa P. et al. // Cytometry. — 1997. — Vol. 30, N 2. — P. 85—97.
12. Ensley G., Maciorowski Z., Hassan H. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 10, N 3. — P. 334—338.
13. Ensley G., Maciorowski Z., Pietrazkiewicz M. et al. // International Conference on the Adjuvant Therapy of Cancer, 7-th. March 10—13. — Ticson, 1993. — P. 12.
14. Ensley G. F. // Cancer Metastasis Rev. — 1996. — Vol. 15, N 1. — P. 133—141.
15. Fu K., Hammond P., Pajak F. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 29, N 4. — P. 661—174.
16. Jones A., Roland N., Caslin A. et al. // J. Laryng. otol. — 1994. — Vol. 108, N 10. — P. 859—864.
17. Gregg C., Beals T., McClatchy et al. // Otolaryng. Head Neck Surg. — 1993. — Vol. 108, N 6. — P. 731—757.
18. Hemmer J., Thein N., van Heerden // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 12. — P. 2309—2313.
19. Kallioniemi O.-P., Blanko M., Alairo M. et al. // Ibid. — 1988. — N 62. — P. 2183—2190.
20. Kearsley J., Bryson G., Battistutto D. et al. // Int. J. Cancer. — 1991. — Vol. 47, N 1. — P. 31—37.
21. Kokal W., Gardiner R., Sheiban K. et al. // Proc. Am. Soc. clin. Oncol. — 1988. — N 7. — P. 149.
22. Lampe H. B. // Laryngoscope. — 1993. — Vol. 103, N 3. — P. 637—644.
23. Rapol S., Caldini A., Fanelli A. et al. // Cytometry. — 1996. — Vol. 26, N 2. — P. 192—197.
24. Volm H. // Tumor diagnostic therapie. — 1989. — N 10. — P. 229—232.
25. Wolf G., Fisher S., Truelson J. et al. // Laryngoscope. — 1994. — Vol. 104, N 4. — P. 479—483.

Поступила 28.04.98 / Submitted 28.04.98

F.A.Amosenko, V.N.Kalinin, V.M.Kozlova, L.N.Lyubchenko, T.P.Kazubskaya, R.F.Garkavtseva

PROTOONCOGENE RET MUTATIONS IN PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CARCINOMA: PRECLINICAL DIAGNOSIS AND PROPHYLACTIC TREATMENT

Medical Genetics Research Center RAMS, Moscow; Surgery Clinic, University of Hamburg, Germany; Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin Memorial CRC, RAMS, Moscow

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is an endocrine tumor originating from calcitonin-producing C-cells of the thyroid and accounting for 4% to 20% of all thyroid carcinomas. The MTC may develop sporadically (75% of cases) or as a component of type 2 multiple endocrine neoplasia (MEN 2). The MEN 2 is a familial cancer syndrome with autosomal dominant inheritance and phenotypic polymorphism of clinical disease of three types: MEN 2A, MEN 2B and familial