

Т. Г. Николаева, Б. Е. Полоцкий, Б. Н. Басов,  
Я. В. Добрынин, М. И. Давыдов

## ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ ДНК-ПЛОИДНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей,  
НИИ клинической онкологии

Опухоли легкого характеризуются плохим прогнозом, несмотря на совершенствование хирургического вмешательства и терапевтического лечения. В последнее время изучались кинетические параметры различных опухолей, особенно содержание ДНК, для оценки прогноза течения заболевания.

Показано, что различные солидные опухоли с нормальным содержанием ДНК (диплоидные) характеризовались лучшим прогнозом, чем опухоли с увеличенным содержанием ДНК (анеуплоидные) [2, 3, 5, 6, 9, 14, 17, 19—21, 25]. Однако до сих пор неясна значимость определения содержания ДНК для прогнозирования эффекта лечения оперированных больных первичным раком легкого. Небольшое количество работ посвящено изучению содержания ДНК и гистопатологических различий первичных опухолей легкого [17, 19, 20].

Проточная цитометрия представляет собой быстрый и точный метод достоверного определения содержания ДНК в большом количестве клеток.

Целью настоящего исследования были изучение популяционной структуры (ploidy) на основании изучения содержания ДНК в клетках рака легкого и оценка значимости ploidy в прогнозе заболевания.

**Материалы и методы.** Всего обследовано 96 больных с карциномами легкого. Среди них было 84 мужчины и 12 женщин, возраст больных — от 34 до 74 лет. 20 больных получали предоперационную лучевую терапию в суммарной дозе 20 Гр. Всем больным были проведены операции показанного объема. Срок наблюдения за больными от 4 до 72 мес. Для определения содержания ДНК в клетках кусочек опухолевой ткани брали во время хирургического вмешательства. Исследование проводили на проточном цитометре ICP-22 («Phywe», Германия). Приготовление образцов для ДНК-цитометрии и обработку результатов проводили по описанным ранее методикам [3]. Стандартом диплоидности служили нормальные клетки паренхимы легкого. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента и  $\chi^2$ -тесту. Кумулятивные кривые выживаемости больных строили по таблицам выживаемости (Life-table) [1].

**Результаты и обсуждение.** Для оценки значимости показателя ploidy ДНК в прогнозе рака легкого проведено сопоставление индекса ploidy ДНК с клиническими прогностическими факторами (стадия заболевания, гистологическая форма опухоли, поражение лимфоузлов, рецидивирование и метастазирование, продолжительность жизни).

По содержанию ДНК раковые опухоли легкого распределялись следующим образом: диплоидные — 19,6%, анеуплоидные — 80,4% (табл. 1) Соотношение числа диплоидных и анеуплоидных опухолей для 64 случаев различных по морфологическим характеристикам плос-

T. G. Nikolayeva, B. E. Polotsky, B. N. Basov,  
Y. V. Dobrynin, M. I. Davydov

## SIGNIFICANCE OF TUMOR CELL DNA PLOIDY IN PROGNOSIS OF LUNG CANCER COURSE

Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy  
of Tumors, Research Institute of Clinical Oncology

Lung tumors have poor prognosis notwithstanding the improvement of surgery and therapy. Over the recent years the study in this field was focused on kinetic parameters of various tumors, particularly DNA content, as disease prognostic factors.

Various solid tumors with normal DNA content (diploid) are shown to have better prognosis than tumors with increased DNA content (aneuploid) [2, 3, 5, 6, 9, 14, 17, 19—21, 25]. However, significance of determination of DNA content for prognosis of treatment efficacy in patients undergoing surgery for primary lung cancer has not been studied yet. There are but few reports on DNA content in relation to histopathological differences in primary lung cancers [17, 19, 20].

Flow cytometry allows rapid, accurate and reliable determination of DNA content in large amount of cells.

The purpose of this investigation was to study cell populational pattern (ploidy) as based on study of DNA content in lung cancer and to evaluate significance of ploidy in disease prognosis.

**Materials and Methods.** We examined 96 patients with lung carcinomas. There were 84 males and 12 females of age ranging from 34 to 74 years. 20 patients received preoperative radiotherapy at a total dose 20 Gy. All the patients underwent surgery according to indications. Follow-up term was 4 to 72 months. DNA content was determined in operative specimens of tumor tissue. The study was performed using an ICP-22 (Phywe, Germany) flow cytometer. Preparation of specimens for DNA cytometry and interpretation of results were performed as described elsewhere [3]. Normal lung parenchymal cells were used as diploidy standard. Results were processed according to variational statistics methodology, differences of results were assessed by Student's and chi-squared tests. Cumulative curves of patients' survival were drawn basing on the life-table technique [1].

**Results.** To evaluate significance of DNA ploidy in lung cancer prognosis we compared DNA ploidy indices with clinical prognostic factors (disease stage, tumor histology, lymph node involvement, recurrence and metastasis occurrence, life time).

Distribution of lung cancers by DNA content was as follows: there were 19.6% of diploid and 80.4% of aneuploid cancers (table 1). In 64 cases with squamous cell lung carcinomas of different morphology (with keratinization, free from keratinization, poorly differentiated) the ratio of diploid and aneuploid tumors was different for poorly differentiated squamous cell carcinomas only: there were 33.3% of diploid and 66.6% of aneuploid tumors (table 2). In 24 adenocarcinomas percentage of aneuploid tumors was higher (83.4%) than in squamous cell carcinomas.

There was no correlation of disease stage and ratios of diploid and aneuploid squamous cell carcinomas and ade-

Таблица 1

Table 1

Гистологическая классификация, клиническая стадия и плоидность раковых опухолей легкого  
Histological classification, clinical stage and ploidy of lung cancers

| Классификация и стадия             |                                  | Число больных | Плоидность |              |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|------------|--------------|
|                                    |                                  |               | диплоидные | анеуплоидные |
| Все больные                        | All patients                     | 96            | 19 (19,6)  | 77 (80,4)    |
| Стадия T1—2N0M0                    | Stage T1-2N0M0                   | 36            | 8          | 28           |
| Стадия T2N1M0                      | Stage T2N1M0                     | 7             | 1          | 6            |
| Стадия T1—3N2M0                    | Stage T1-3N2M0                   | 45            | 9          | 36           |
| Плоскоклеточные карциномы, стадия: | Squamous cell carcinomas, stage: |               |            |              |
| T1—2N0M0                           | T1-2N0M0                         | 27            | 6 (22,2)   | 21 (77,8)    |
| T2N1M0                             | T2N1M0                           | 3             | —          | 3            |
| T3N2M0                             | T3N2M0                           | 34            | 8 (23,5)   | 26 (76,5)    |
| Всего ...                          | Total...                         | 64            | 14 (21,8)  | 50 (78,2)    |
| Аденокарциномы, стадия             | Adenocarcinomas, stage:          |               |            |              |
| T1—2N0M0                           | T1-2N0M0                         | 9             | 2          | 7            |
| T2N1M0                             | T2N1M0                           | 4             | 1          | 3            |
| T1—3N2M0                           | T1-3N2M0                         | 11            | 1          | 10           |
| Всего ...                          | Total...                         | 24            | 4 (16,6)   | 20 (83,4)    |
| Карциноид                          | Carcinoid                        | 2             | —          | 2            |
| Гемангионероцитомы                 | Hemangioneurocytoma              | 1             | —          | 1            |
| Мелкоклеточный                     | Small-cell                       | 1             | —          | 1            |
| Крупноклеточный                    | Large-cell                       | 1             | —          | 1            |
| Светлоклеточный                    | Clear-cell                       | 2             | —          | 2            |
| Веретенноклеточный                 | Spindle-cell                     | 1             | 1          | —            |
| Всего ...                          | Total...                         | 8             | 1          | 7            |
| Classification and stage           |                                  | No. of cases  | diploid    | aneuploid    |
|                                    |                                  |               | Ploidy     |              |

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках указано процентное соотношение.  
Note. Here and in table 2 numbers in parentheses show percentage.

коклеточных карцином легкого (с орогованием, без орогования, малодифференцированные) отличалось только для малодифференцированных плоскоклеточных раковых опухолей: диплоидные — 33,3%, анеуплоидные — 66,6% (табл. 2). Среди 24 аденокарцином доля анеуплоидных опухолей была выше (83,4%), чем в группе плоскоклеточного рака.

При анализе стадий заболевания и соотношения диплоидных и анеуплоидных опухолей в группе плоскоклеточного рака и аденокарцином взаимосвязи не отмечено (22,2 и 77,8% в стадии T1—2N0 и 23,5 и 76,5% в стадии T1—3N2 соответственно).

В то же время частота возвратов (рецидивы и/или метастазы) увеличивались в обеих группах больных при развитии заболевания, особенно в стадии T1—3N2M0. В I стадии заболевания диплоидные плоскоклеточные раковые опухоли легкого не рецидивировали, а в III стадии рецидивирование отмечено в 23,5% случаев. Среди больных с анеуплоидными опухолями этот показатель изменялся значительно (с 28,5% в I стадии до 73,8% в III стадии) (табл. 3).

Анеуплоидные аденокарциномы легкого рецидивировали в 71,3% случаев в начальной (I) и в 40% в поздней

Таблица 2

Table 2

Плоидность плоскоклеточного рака легкого в зависимости от гистологической формы  
Ploidy of squamous cell lung carcinoma with respect to tumor histological type

| Гистологическая форма         |                              | Количество случаев | Плоидность |              |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------|------------|--------------|
|                               |                              |                    | диплоидные | анеуплоидные |
| Плоскоклеточная (все больные) | Squamous-cell (all patients) | 64                 | 15 (21,8)  | 50 (78,2)    |
| с ороговением                 | with keratinization          | 48                 | 11 (22,9)  | 37 (77,1)    |
| без ороговения                | without keratinization       | 11                 | 2 (18,1)   | 9 (81,9)     |
| малодифференцированная        | poorly differentiated        | 6                  | 2 (33,3)   | 4 (66,6)     |
| Histological type             |                              | No. of cases       | diploid    | aneuploid    |
|                               |                              |                    | Ploidy     |              |

Таблица 3

Table 3

Стадия заболевания и рецидивы рака легкого в зависимости от плоидности  
Stage and recurrence of lung cancer with respect to ploidy

| Стадия                                        |          | Количество случаев | Плоидность             |              |
|-----------------------------------------------|----------|--------------------|------------------------|--------------|
|                                               |          |                    | диплоидные             | анеуплоидные |
|                                               |          |                    | число больных/возвраты |              |
| Плоскоклеточный рак / Squamous cell carcinoma |          |                    |                        |              |
| T1—2N0M0                                      | T1—2N0M0 | 27                 | 6/0                    | 21/6         |
| T2N1M0                                        | T2N1M0   | 3                  | —                      | 3/2          |
| T1—3N2M0                                      | T1—3N2M0 | 34                 | 8/3                    | 26/19        |
| Всего ...                                     | Total... | 64                 | 14/3                   | 50/27        |
| Аденокарциномы / Adenocarcinoma               |          |                    |                        |              |
| T1—2N0M0                                      | T1—N0M0  | 9                  | 2/0                    | 7/5          |
| T2N1M0                                        | T2N1M0   | 4                  | 1/0                    | 3/2          |
| T1—3N2M0                                      | T1—3N2M0 | 11                 | 1/1                    | 10/4         |
| Всего ...                                     | Total... | 24/12              | 4/1                    | 20/11        |
| Stage                                         |          | No. of cases       | No. of cases/relapses  |              |
|                                               |          |                    | diploid                | aneuploid    |
|                                               |          |                    | Ploidy                 |              |

(III) стадии заболевания. При этом максимальная частота была отмечена в стадиях T1 и T2 (табл. 4). Диплоидные аденокарциномы в T1 и T2 стадиях заболевания не рецидивировали.

При рассмотрении популяционного состава анеуплоидных плоскоклеточных карцином легкого гипердиплоидные опухоли рецидивировали чаще (72,2%) других. За ними шли поликлоновые и гипертетраплоидные (57,1 и 66,1% соответственно). Реже других рецидивировали тетраплоидные опухоли (23,5%).

Изучали связь плоидности и рецидивирования у больных с первичными плоскоклеточными карциномами легкого с интактными лимфоузлами и у таких же больных с метастазами в лимфоузлы. У больных с интактными лимфоузлами анеуплоидные опухоли рецидивировали в 2 раза чаще, в отличие от больных с диплоидными опухолями (см. табл. 4).

Аналогичная тенденция сохранялась и у больных с поражениями лимфоузлов. У больных с пораженными лимфоузлами анеуплоидные опухоли рецидивировали в 100% случаев, что в 4 раза выше частоты рецидивирования анеуплоидных опухолей у больных с интактными лимфоузлами.

При отсутствии регионарных метастазов анеуплоидные аденокарциномы прогрессировали достоверно чаще диплоидных (78,5 и 0% соответственно).

При метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов различие в прогрессировании диплоидных и анеуплоидных опухолей статистически недостоверно.

Сроки возникновения рецидивов у больных с диплоидными плоскоклеточными раковыми опухолями легкого составили  $21,2 \pm 6,7$  мес, а с анеуплоидными опухолями —  $10,4 \pm 1,27$  мес ( $p = 0,05$ ) и не отличались от таковых для больных с интактными и пораженными лимфоузлами.

На рис. 1 представлена кумулятивная выживаемость больных с плоскоклеточными карциномами легкого.

Таблица 4

Table 4

Прогрессирование плоскоклеточного рака в зависимости от плоидности и состояния лимфоузлов  
Squamous cell carcinoma progression with respect to ploidy and lymph node involvement

| Стадия    |          | Количество случаев | Плоидность             |              |
|-----------|----------|--------------------|------------------------|--------------|
|           |          |                    | диплоидные             | анеуплоидные |
|           |          |                    | число больных/возвраты |              |
| T1—3N0    | T1—3N0   | 39                 | 9/1                    | 30/7         |
| T1—3N1—2  | T1—3N1-2 | 20                 | 5/2                    | 15/15        |
| Всего ... | Total    | 59                 | 14/3                   | 45/22        |
| Stage     |          | No. of cases       | No. of cases/relapses  |              |
|           |          |                    | diploid                | aneuploid    |
|           |          |                    | Ploidy                 |              |

adenocarcinomas (22.2%/77.8% in stage T1—2N0 and 23.5%/76.5% in stage T1—3N2, respectively).

At the same time the number of relapses (recurrence and/or metastases) was increasing with disease advance in both groups, especially in stage T1—3N2M0. There was no recurrence of stage I diploid lung carcinoma, while in stage III disease the recurrence reached 23.5%. As concerns aneuploid cancers this parameter showed a considerable rise (28.5% in stage I versus 73.8% in stage III) (table 3).

Recurrence of aneuploid lung adenocarcinoma was 71.3% in initial (I) and 40% in advanced (III) stages. Maximal frequency was detected in stages T1 and T2 (table 4). There was no recurrence in diploid adenocarcinomas of stages T1 and T2.

As concerns populational composition of aneuploid squamous cell lung carcinomas hyperdiploid tumors

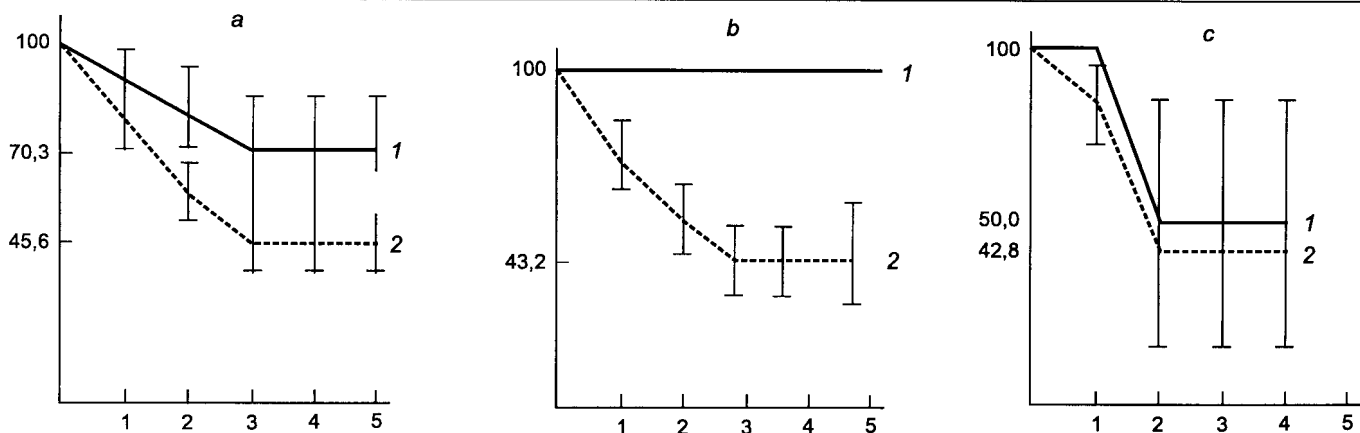


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных с плоскоклеточными карциномами легкого (ПКЛ).

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — время наблюдения, годы; по оси ординат — количество случаев, %. 1 — диплоидные опухоли (Д); 2 — анеуплоидные опухоли (А). а — все плоскоклеточные ПКЛ: Д = 17, А = 47; б — ПКЛ с ороговением: Д = 15, А = 37; в — ПКЛ без ороговения: Д = 2, А = 9.

Fig.1. Cumulative survival of patients with squamous cell lung carcinoma (SCL).

Here and in fig.2 numbers on the x axis show years of follow-up, numbers on the y axis represent percentage of cases. 1, diploid tumors (D); 2, aneuploid tumors (A). a, all SCL: D=17, A=47; b, SCL with keratinization: D=15, A=37; c, SCL without keratinization: D=2, A=9.

Показано, что к 5-летнему сроку наблюдения выживают 70,3% больных с диплоидными опухолями и 45,6% больных с анеуплоидными опухолями ( $p = 0,001$ ). В группе больных плоскоклеточным раком с ороговением пациенты с анеуплоидными опухолями выживают в 43,2% случаев, а с диплоидными опухолями — в 100%. Выживаемость больных с диплоидным и анеуплоидным плоскоклеточным раком без ороговения мало различалась (50,0 и 42,8% соответственно).

На рис. 2 представлены кривые кумулятивной выживаемости больных с аденокарциномами легкого. Выживаемость больных с диплоидными и анеуплоидными карциномами достоверно различалась. К 4-му году наблюдения среди больных с диплоидными аденокарциномами выживали 71,4%, а среди больных с анеуплоидными опухолями — 28,9% ( $p = 0,05$ ).

Проанализирована выживаемость больных, перенесших лишь одно оперативное лечение, и больных после комбинированного лечения ( $\gamma$ -облучение 20 Гр, затем операция). Показано достоверное различие между выживаемостью к 4 годам наблюдения оперированных больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями (75,0 и 33,0% соответственно).

Среди 20 больных, получивших предоперационную лучевую терапию, к 4 годам выживали больше больных с диплоидными, чем с анеуплоидными опухолями (81,8 и 58,7% соответственно).

Выживаемость больных с анеуплоидными опухолями, получивших комбинированное лечение, была выше, чем среди только оперированных больных (58,7 и 33%), тем не менее, указанное различие не является статистически достоверным.

Использование проточной цитометрии продемонстрировало взаимосвязь содержания ДНК и клинического течения некоторых опухолей [11, 15, 23]. Доля анеуп-

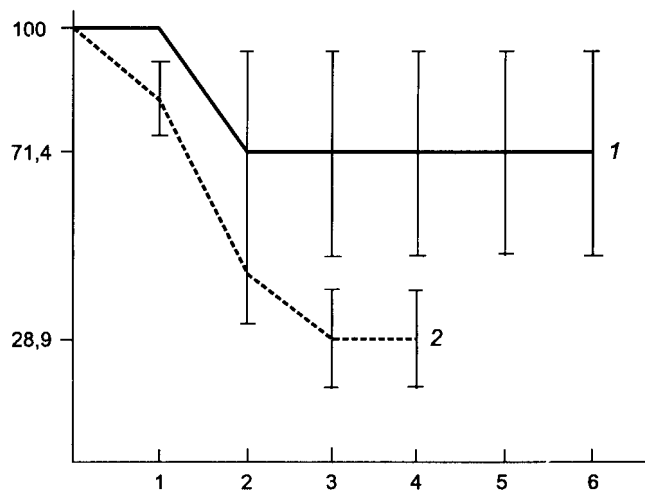


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с аденокарциномами легкого.

1 — Д = 4; 2 — А = 20.

Fig.2. Cumulative survival of patients with lung adenocarcinoma.

1, D=4; 2, A=20.

showed a higher recurrence (72.2%) than the others. The second and third highest recurrence rates were observed in polyclone and hypertetraploid cancers (57.1% and 66.1%, respectively). Recurrence was the lowest in tetraploid tumors (23.5%).

We studied relationship of ploidy and recurrence in cases with primary squamous cell lung carcinoma with or without lymph node involvement. In patients with intact lymph nodes aneuploid cancers recurred twice as frequently as diploid cancers (see table 4).

The same tendency was observed in cases with lymph node involvement. Recurrence of aneuploid tumors with

лоидных опухолей на нашем материале составила 80,4%. Другие авторы [10, 19, 20, 25] сообщают о значениях анеуплоидии, варьирующих от 45,0 до 85,0% при немелкоклеточном раке легкого. Такая амплитуда является, вероятно, следствием различий в образцах, связанных со стадией болезни, гистопатологическим типом, а также методическими, инструментальными и математическими различиями в обработке материала. По нашим данным, доля анеуплоидных опухолей не находилась в прямой зависимости от стадии болезни. Но при этом частота рецидивирования таких опухолей увеличивалась с развитием болезни при плоскоклеточном раке. При аденокарциномах рецидивирование среди анеуплоидных опухолей уже на начальных стадиях заболевания было на высоком уровне. По данным японских авторов, анеуплоидные опухоли вне зависимости от стадии заболевания статистически значимо коррелировали с плохим прогнозом [4, 7, 8, 11, 15, 16, 18, 22, 23]. В ряде работ, где рассматривались плоскоклеточный рак и аденокарциномы легкого [7, 18], показана независимая прогностическая значимость плоидности только для случаев плоскоклеточного рака ( $p = 0,009$  и  $0,01$  соответственно). Таким образом, показано, что анеуплоидные плоскоклеточные раковые опухоли легкого являются фактором плохого прогноза течения заболевания.

Пятилетняя выживаемость больных была выше среди больных с диплоидными плоскоклеточными карциномами и аденокарциномами легкого (70,3 и 71,4%) по сравнению с выживаемостью больных с анеуплоидными опухолями (45,6 и 28,90% соответственно). Эти результаты согласуются с данными других авторов, полученными на материале первичных плоскоклеточных раковых опухолей легкого [17, 19—21, 25]. Кумулятивные кривые выживаемости больных с анеуплоидными опухолями снижались к сроку до 3 лет, после чего выходили на плато. Наши результаты согласуются с данными [10] о том, что большинство оперированных больных раком легкого имели рецидивы в первые 3 года после операции.

Сравнивали взаимосвязь плоидности и методов лечения (операция) рака легкого. По нашим данным, лобэктомия давала лучшую выживаемость больных с диплоидным раком легкого, чем пневмонэктомия. К 5-летнему сроку наблюдения доживали 70% больных с диплоидными и периферическими раковыми опухолями по сравнению с 44,2% — с анеуплоидными. Больные с диплоидным и анеуплоидным центральным раком легкого не различались по выживаемости. По данным литературы [12], больные с диплоидным и периферическим раком легкого также жили дольше (5-летняя выживаемость составила 60%), чем больные с анеуплоидным или центральным раком (23%) ( $p = 0,01$ ).

Взаимосвязь выживаемости, объема операции и плоидности показана в ряде работ [12, 24]. Обнаружено, что перенесшие лобэктомию больные с анеуплоидными опухолями легкого в стадии T2N0 жили достоверно дольше ( $p = 0,05$ ), чем аналогичные больные после частичной резекции. Для больных с диплоидными опухолями таких различий в выживаемости не выявлено.

Таким образом, содержание ДНК должно рассматриваться как независимый прогностический фактор выживаемости больных плоскоклеточным раком легкого.

lymph node metastases was 100%, i.e. 4-fold higher as compared to cases with aneuploid cancers and intact lymph nodes.

In cases free from regional metastases aneuploid adenocarcinomas progressed significantly more frequently than diploid adenocarcinomas (78.5% vs 0%).

In cases with intrathoracic lymph node involvement the difference in progression of diploid and aneuploid carcinomas was not statistically significant.

Time till recurrence in the patients with diploid squamous cell lung carcinoma was  $21.2 \pm 6.7$  mo versus  $10.4 \pm 1.27$  mo in the cases with aneuploid tumors ( $p=0.05$ ), while no difference in recurrence-free survival time was observed between patients with and without lymph node involvement.

Fig. 1 shows cumulative survival of patients with squamous cell lung carcinoma. The 5-years survival rate was 70.3% for diploid and 45.6% for aneuploid cancers ( $p=0.001$ ). In the group of squamous cell carcinoma with keratinization survival of the patients with aneuploid tumors was 43.2% versus 100% for diploid tumors. There was not much difference in survival between diploid and aneuploid squamous cell carcinoma free from keratinization (50.0% vs 42.8%, respectively).

Fig. 2 shows curves of cumulative survival of the patients with lung adenocarcinoma. There was a significant difference in survival between cases with diploid and aneuploid carcinomas. The 4-year survival for diploid adenocarcinoma was 71.4% versus 28.9% for aneuploid tumors ( $p=0.05$ ).

We analyzed survival of the patients undergoing surgery alone as compared to those receiving combined treatment (gamma-irradiation at 20 Gy with surgery to follow). There was a statistically significant difference in the 4-year survival between the patients having diploid and aneuploid cancers and undergoing surgery (75.0% and 33.0%, respectively).

Among 20 patients receiving preoperative radiotherapy the 4-year survival was higher for diploid cancers as compared to aneuploid ones (81.8% and 58.7%, respectively).

Survival of the patients receiving combined treatment was higher as compared with those undergoing surgery alone (58.7% vs 33%), though the difference was not statistically significant.

**Discussion.** Flow cytometry demonstrated correlation of DNA content and clinical course of some cancers [11, 15, 18, 23]. There were 80.4% of aneuploid tumors in our study. Other authors [10, 19, 20, 25] report of the rate of aneuploidy in non-small lung carcinoma as ranging from 45.0% to 85.0%. The broad scatter of the values seems to be due to differences associated with disease stage, tumor histopathology, as well as to different methodological, instrumental and mathematical approaches to the study. By our data fraction of aneuploid tumors did not depend upon disease stage. While the rate of recurrence of such tumors was increasing with progression of squamous cell carcinoma. Recurrence of aneuploid adenocarcinomas was high even at early disease stages. Japanese investigators showed statistically significant correlation of aneu-

Эти результаты подтверждают полезность ДНК-цитометрии в ряду других клинико-патологических факторов оценки прогноза больных. В то же время взаимосвязь содержания ДНК в опухолевых клетках и прогноза больных с аденокарциномами была погранично статистической значимой. Уже на ранней стадии развития аденокарцином доля анеуплоидных опухолей среди них была очень высокой (83,4%) при малой частоте диплоидных опухолей. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения значимости содержания ДНК в прогнозе аденокарцином.

Полученные результаты говорят о том, что немелкоклеточные раковые опухоли неоднородны по своей клинической картине и должны рассматриваться индивидуально в зависимости от выявленного различия в содержании в опухолевых клетках ДНК.

Измерение содержания ДНК полезно и перспективно для оценки клинического течения болезни и прогноза при немелкоклеточных раковых опухолях легкого.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М., 1985.
2. Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Летягин В. П. и др. // Вест. РАМН. — 1994. — № 1. — С. 30—37.
3. Николаева Т. Г., Добрынин Я. В., Чиквашивили Б. Ш. и др. // Там же.
4. Chiba W., Sawai S., Hanawa T. et al. // Gan To Kagaku Ryoho. — 1993. — N 20 (6). — P. 824—827.
5. Cornelisse C. J., van de Velde C. J. H., Caspers R. J. C. et al. // Cytochemistry. — 1987. — N 8. — P. 225—234.
6. Emdin S. O., Stenling R., Roos G. // Cancer (Philad.). — 1987. — N 60. — P. 1282—1287.
7. Isobe M., Miyamoto H., Shimizu T. et al. // Ibid. — 1990. — N 65. — P. 1391—1395.
8. Iuchinose Y., Hara N., Ohta M. et al. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1993. — N 106 (1). — P. 90—94.
9. Kallioniemi O. P., Hietanen T., Mattila J. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1987. — N 23. — P. 277—282.
10. Legha S., Huggia E., Carter S. // Cancer (Philad.). — 1977. — N 39. — P. 1415—1424.
11. Lievald F., Hats R., Storck M. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1992. — N 104 (5). — P. 1476—1482.
12. Miyamoto H., Isobe H., Haneda H. et al. // Lung cancer. — 1990. — N 30 (3). — P. 351—357.
13. Rice T., Bauer E., Gephardt G. et al. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1993. — N 106 (2). — P. 210—217.
14. Rodenburg C. J., Cornelisse C. J., Heintz P. A. M. // Cancer (Philad.). — 1987. — N 59. — P. 317—323.
15. Shimizu J., Watanabe Y., Oda M. et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1993. — N 94 (5). — P. 505—510.
16. Taylor J. J. // Histochem. Cytochem. — 1980. — N. 28. — P. 1021—1024.
17. Tiridelli-Danesi D., Teodori L., Mauro F. et al. // Cancer (Philad.). — 1987. — N 60. — P. 844—851.
18. Tomita M., Tagawa Y., Hara S. et al. // Acta med. Nagasake. — 1990. — N 35. — P. 22—24.
19. Volm M., Drings P., Mattern J. et al. // Cancer (Philad.). — 1985. — N 56. — P. 1396—1403.
20. Volm M., Mattern J., Sonka J. et al. // Cytometry. — 1985. — N 6. — P. 348—356.
21. Volm M., Hahn T., Mattern J. et al. // Cancer Res. — 1988. — N 48. — P. 2923—2928.
22. Yamaoka N., Uchiyama Y., Kimino K. et al. // J. jap. Fecoss. Thor. Surg. — 1990. — N 2. — P. 44—50.
23. Yu J., Shaeffer J., Zhu A. et al. // Cytometry. — 1993. — N 14 (4). — P. 428—432.
24. Yusutake T. // Acta med. Nagasaki. — 1990. — N 35. — P. 145—151.
25. Zimmerman P. V., Hawson G. A. T., Bint M. N. et al. // Lancet. — 1987. — N 2. — P. 530—533.

ploid tumors with poor prognosis irrespective of disease stage [4,7,8,11,15,16,18,22,23]. The authors of [7,13] studied squamous cell lung carcinomas and lung adenocarcinomas to demonstrate independent prognostic value of ploidy for squamous cell carcinoma only ( $p=0.009$  and  $0.01$ , respectively). Thus, aneuploid squamous cell carcinomas were shown to be a prognostic factor of poor disease course.

The 5-year survival was higher in patients with diploid squamous cell lung carcinoma and lung adenocarcinoma (70.3% and 71.4%) as compared to aneuploid cancer patients (45.6% and 28.9%, respectively). These results were supported by findings of other authors for primary squamous cell lung carcinoma [17, 19—21, 25]. Cumulative survival curves of the patients with aneuploid tumors showed a fall by the 3rd year with plateau to follow. Our results correspond to data of [10] showing that most lung cancer patients undergoing surgery relapsed within the first 3 years following operation.

We compared relationship of ploidy with lung cancer treatment (surgery) extent. Lobectomy was found superior to pneumonectomy as concerns survival of the patients with diploid lung carcinoma. The 5-year survival of the patients with diploid and peripheral cancers was 70% versus 44.2% for those with aneuploid tumors. There was no difference in survival between the patients with diploid and aneuploid central lung carcinoma. By data from other publications [12] patients with diploid and peripheral lung carcinoma lived longer (60% 5-year survival) than patients with aneuploid or central cancer (23%) ( $p=0.01$ ).

Some papers [12,24] report of correlation of the survival, surgery extent and ploidy. Patients with stage T2N0 aneuploid lung carcinoma undergoing lobectomy lived significantly longer ( $p=0.05$ ) than similar patients after partial resection. There was no such difference for patients with diploid tumors.

Thus, DNA content may be considered an independent prognostic factor of survival of patients with squamous cell lung carcinoma. These results support the usefulness of DNA-cytometry among other clinical pathological factors of disease prognosis. However, the correlation of tumor cell DNA content and prognosis of disease course in patients with adenocarcinoma showed but boundary significance. Fraction of aneuploid adenocarcinomas was very high (83.4%) already at early disease stage, the number of diploid tumors being small. Therefore further investigations are needed to make more accurate assessment of DNA content value in prognosis for adenocarcinoma.

Our findings suggest that non-small cell carcinomas are not similar by clinical pattern and should be studied individually depending upon difference in tumor cell DNA content.

Measurement of the DNA content is useful for evaluation of clinical course and prognosis in non-small cell lung carcinoma.

Поступила 10.10.94 / Submitted 10.10.94