

Д. С. Кобяков¹, В. В. Климачев², А. М. Авдалян³, И. П. Бобров³, Е. Ю. Бычкова³

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ КОЛИЧЕСТВА АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ РАЙОНОВ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

¹Муниципальное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение Когалымская городская больница, 628481, Когалым; ²Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ³Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

Исследованы аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в аденокарциноме легкого. Окрашивание проводили азотно-кислым серебром, согласно стандартизированному протоколу. С помощью компьютерного анализа изображений определяли индекс площади и коэффициент вариации Ag-ЯОР-белков. Получены статистически значимые различия индекса площади Ag-ЯОР-белков для групп показателей T (только для T1), N (размером первичного узла до 3 см и более), стадии заболевания (только для I стадии) и дифференцировки опухоли (только для высокодифференцированной). Коэффициент вариации Ag-ЯОР-белков оказался статистически значимым при разграничении опухолей размером до 3 см и более, высокодифференцированной аденокарциноме и умеренно-, низкодифференцированной. Определение коэффициента вариации Ag-ЯОР-белков менее значимо по сравнению с площадью Ag-ЯОР-белков при сопоставлении этих данных с морфологическими параметрами аденокарциномы легкого.

Ключевые слова: аргирофильные белки ядрышкообразующих районов, аденокарцинома легкого.

CLINICOMORPHOLOGICAL QUANTITY PARALLELS OF THE ARGIROPHILIC PROTEINS OF NUCLEOLAR ORGANIZERS REGIONS IN ADENOCARCINOMA OF THE LUNG.

D.S.Kobyakov¹, V.V.Klimachev², A.M.Avdalyan³, I.P.Bobrov³, E.Yu.Bychkova³

¹Municipal health center "Kogalymyskaya Hospital", 628,481, Kogalym, Russian Federation; ²The Altay state of medical university, 656038, Barnaul, Russian Federation; ³Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

The argiophilic proteins associated with nucleolar organizers areas (Ag-NOR) in adenocarcinomas of a lung were investigated. Coloring with nitrate silver was carried out according to the standardized protocol. Ag-NOR index area and variation coefficient were defined by the computer analysis of images. Statistically significant differences of Ag-NOR Square index for groups of indicators of T (only for T1), N, primary node 3 cm in size and more, disease stages (only for the I stage) and a tumor differentiation (only for high-differentiated) are received. The variation coefficient of Ag-NOR was statistically significant at differentiation of tumors up to 3 cm and more in high-differentiated moderate and low-differentiated adenocarcinomas. Coefficient determination of Ag-NOR protein variation is less significant in comparison with Ag-NOR Square by comparison of these data to morphological parameters of lung adenocarcinomas.

Key words: argiophilic proteins of nucleolar organizers areas, adenocarcinoma of a lung.

Исследования аргирофильных белков, ассоциированных с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белков) в патогистологической практике начались около 30 лет назад [1]. К настоящему времени накоплен большой материал, свидетельствующий о диагностической и прогностической значимости количества и активности аргирофильных белков, однако полученные результаты носят противоречивый характер, по данным различных авторов [2, 3]. Интерес к исследованию Ag-ЯОР-белков в опухолях объясняется тем, что рибосомальный синтез в ядрышках, в котором важную роль принимают Ag-ЯОР-белки, тесно связан с пролиферативной активностью и скоростью прохождения клеткой митотического цикла [4—6]. С целью объективизации и стандартизации исследования Ag-ЯОР-белков предложено использовать компьютерные программы анализа изображения [4, 7—11]. Наряду с определением количества и площади Ag-ЯОР-белков ввиду значительной опухолевой гетерогенности различных клеточных пулов в одной опухоли предлагает-

ся оценивать показатель варибельности Ag-ЯОР-белков в клетках опухоли — коэффициент вариации (КВ) [2].

На сегодняшний день отдаленные результаты лечения немелкоклеточного рака легкого остаются далеки от желаемых. Аденокарцинома легких составляет более трети от всех гистологических типов неоплазий этой локализации. Одними из важных клинико-морфологических критериев, влияющих на выбор терапии и групп наблюдения, являются общепринятые показатели: размер опухоли и соотношение с окружающими структурами (показатель T), метастатическое поражение лимфатических узлов (показатель N), стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли. В настоящее время поиску морфологических показателей, связанных с вышеуказанными критериями и соответственно способных с большой долей вероятности прогнозировать течение заболевания, посвящено небольшое число работ, что требует дальнейшего изучения и уточнения [12].

В зарубежной литературе изучению Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого с использованием программ анализа изображения посвящены единичные исследования [13, 14]. Однако отсутствуют работы, уточняющие связь Ag-ЯОР-белков в ядрах клеток с клинико-морфологическими параметрами аденокарциномы.

Для корреспонденции: Кобяков Дмитрий Сергеевич — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением; 628481, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Когалым, ул. Молодежная, 19; e-mail: dskob@yandex.ru

Ag-ЯОР-белки в аденокарциноме легкого

| Но- мер | Характеристика | Количество случаев | | ИП | | КВ | |
|--------------------------|----------------|--------------------|----|---------------|-----------------------|---------------|----------------------|
| | | абс | % | <i>M (SD)</i> | <i>M—W</i> | <i>M (SD)</i> | <i>M—W</i> |
| Первичная опухоль: | | | | | | | |
| 1 | T1 | 36 | 32 | 5,36 (1,55) | 1—2 ($p = 0,03$) | 28,6 (4,3) | 1—2 ($p = 0,03$) |
| 2 | T2 | 55 | 50 | 6,24 (1,72) | 2—3 ($p = 0,21$) | 30,5 (5,0) | 2—3 ($p = 0,67$) |
| 3 | T3 | 20 | 18 | 7,0 (2,03) | 1—3 ($p = 0,03$) | 30,0 (4,1) | 1—3 ($p = 0,25$) |
| 4 | < 3 см | 53 | 48 | 5,24 (1,51) | 4—5 ($p = 0,00006$) | 28,4 | 4—5 ($p = 0,002$) |
| 5 | > 3 см | 58 | 52 | 6,76 | | 31,0 (4,7) | |
| Лимфатические узлы: | | | | | | | |
| 6 | N0 | 68 | 61 | 5,74 (1,72) | 6—7 ($p = 0,03$) | 29,8 (4,5) | 6—7 ($p = 0,92$) |
| 7 | N1—3 | 43 | 39 | 6,57 (1,77) | | 29,8 (5,1) | |
| Стадия: | | | | | | | |
| 8 | I | 60 | 54 | 5,66 (1,72) | 8—9 ($p = 0,04$) | 29,9 (4,7) | 8—9 ($p = 0,93$) |
| 9 | II | 26 | 23 | 6,43 (1,34) | 9—10 ($p = 0,64$) | 29,8 (4,2) | 9—10 ($p = 0,79$) |
| 10 | III | 25 | 23 | 6,68 (1,85) | 8—10 ($p = 0,04$) | 29,4 (5,6) | 8—10 ($p = 0,73$) |
| Степень дифференцировки: | | | | | | | |
| 11 | высокая | 19 | 17 | 4,95 (1,57) | 11—12 ($p = 0,004$) | 27,9 (3,9) | 11—12 ($p = 0,04$) |
| 12 | умеренная | 54 | 49 | 6,46 (1,82) | 12—13 ($p = 0,41$) | 30,2 (4,8) | 12—13 ($p = 0,85$) |
| 13 | низкая | 38 | 34 | 6,0 (1,62) | 11—13 ($p = 0,03$) | 30,3 (4,8) | 11—13 ($p = 0,04$) |

Исходя из вышеизложенного, целью работы является исследование количества и гетерогенности Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого.

Материал и методы

Исследовано 111 операционных материалов аденокарциномы легкого, удаленных за период 2007—2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно критериям ВОЗ [15] (см. таблицу). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 82 мужчины и 29 женщин. В качестве контроля исследованы кусочки патологически не измененной ткани легкого в 10 случаях, полученные из отдаленных от опухоли участков.

Кусочки ткани фиксировали 18—24 ч в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 и 20 в автоматическом стейнере Ventana XT (клоны SP52 и SP33).

Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотно-кислым серебром по одностадийной методике [1]. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (рН 6,0) [8]. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в канадский балзам. В каждом случае определяли количество, площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100—120 случайно выбранных клеток с 10—15 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении в 1000 раз (объектив × 100, 1,25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили с использованием программы ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа. В качестве внутреннего контроля окрашивания использовали площадь Ag-ЯОР-белков в ядрах малых лимфоцитов [9, 10]. На-

ходили индекс площади (ИП) Ag-ЯОР-белков — частное от деления площадей Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците; в каждом случае вычисляли среднее значение и КВ (в %) Ag-ЯОР-белков.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Statistica 6.0. Так как полученные данные в выборках соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка $W = 0,98$; $p > 0,05$), то меру центральной тенденции в группах представляли в виде среднего (*M*), а меру рассеяния — в виде стандартного отклонения (*SD*). При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела—Уоллиса, *U*-тест Манна—Уитни (*M—W*), коэффициент корреляции рангов Спирмена (*r*). Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результат окраски срезов азотно-кислым серебром определялся в виде округлых гранул черного цвета (Ag-ЯОР-белки), расположенных на фоне коричневого ядрышка или бледно-желтого ядра. В ядрах малых лимфоцитов чаще определялась одна гранула серебра, реже две. Средняя площадь Ag-ЯОР-белков в ядре малого лимфоцита равнялась 1,48 (0,12) мкм², КВ Ag-ЯОР-белков 19,7 (1,1)%.

Результаты определения ИП и КВ Ag-ЯОР-белков в ядрах эпителиальных клеток аденокарциномы легкого в связи с морфологическими параметрами опухоли, а также результаты сравнения между этими группами представлены в таблице.

В клетках аденокарциномы легкого ИП Ag-ЯОР-белков составил 6,05 (1,78), КВ Ag-ЯОР-белков — 29,8 (4,7)% (рис. 1, б). В ядрах клеток патологически не измененного альвеолярного эпителия ИП Ag-ЯОР-белков составил 1,31 (0,20), КВ Ag-ЯОР-белков — 28,3 (3,1)% (рис. 1, а). В клетках аденокарциномы легкого наблюдалось статистически значимое повышение ИП и КВ Ag-ЯОР-белков по сравнению с патологически не измененным альвеолярным эпителием ($p < 0,001$ и $p < 0,01$).

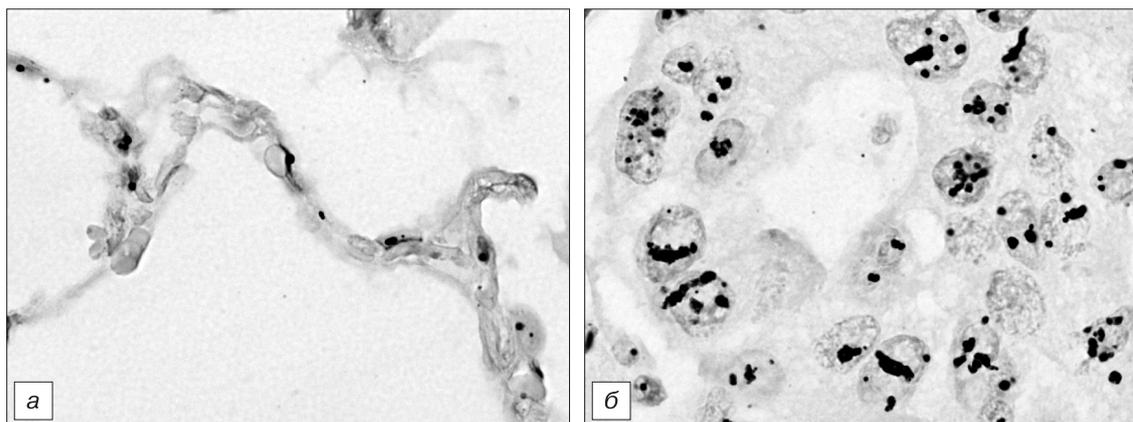


Рис. 1. Ag-ЯОР-белки в ядрах клеток патологически не измененного альвеолярного эпителия (а) и аденокарциноме легкого (б).

Увеличение площади и вариабельности Ag-ЯОР-белков в клетках опухоли по сравнению с патологически не измененной тканью подтверждало факт участия ядрышкового аппарата клетки в процессе канцерогенеза.

Отмечалось последовательное увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого в группах T1, T2 и T3, однако статистически значимое различие найдено только между группами T1 и T2, T3. КВ Ag-ЯОР-белков ниже в группе опухолей T1 по сравнению с T2 и T3, но статистическая значимость различий была найдена только между группами T1 и T2. Показатель T имел тенденцию к слабой корреляции с ИП Ag-ЯОР-белков ($r = 0,27$; $p = 0,006$) и отсутствие корреляции с КВ Ag-ЯОР-белков ($r = 0,18$; $p = 0,07$).

В аденокарциноме легкого с размером первичной опухоли менее 3 см ИП и КВ Ag-ЯОР-белков были меньше, чем в опухоли более 3 см (соответственно $p = 0,00006$ и $p = 0,002$). Размер аденокарциномы имел умеренную корреляцию с ИП и КВ Ag-ЯОР-белков (соответственно $r = 0,42$ и $r = 0,35$; $p < 0,001$). Таким образом, с увеличением размера опухолевого узла наблюдалось увеличение числа ядрышковых организаторов и их гетерогенности в клетках опухоли, что указывало на повышение пролиферативной активности и скорость прохождения клеткой цикла в процессе роста опухоли и ее неоднородности в больших по размеру опухолях.

Найдено статистически значимое увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме с наличием метастатического поражения лимфатических узлов по сравнению с опухолью без метастазов ($p = 0,03$; рис. 2). КВ Ag-

ЯОР-белков имел одинаковое значение в этих группах. Показатель N аденокарциномы легкого имел тенденцию к слабой корреляции с ИП Ag-ЯОР-белков ($r = 0,22$; $p = 0,03$). Таким образом, метастатический потенциал аденокарциномы легкого был связан с увеличением числа аргирофильных белков области ядрышкового организатора.

Отмечается последовательное увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого в I, II, III стадиях заболевания, однако статистически значимое различие получено только между I и II, I и III стадиями. КВ Ag-ЯОР-белков приблизительно одинаков в этих группах и не было статистически значимых отличий. Стадия заболевания аденокарциномы легкого имела тенденцию к слабой корреляции с ИП Ag-ЯОР-белков ($r = 0,23$; $p = 0,02$) и отсутствовала корреляция с КВ Ag-ЯОР-белков ($r = 0,03$; $p = 0,76$). Таким образом, на ранних этапах опухолевого роста количество ядрышковых организаторов было минимально по сравнению с поздними стадиями.

ИП и КВ Ag-ЯОР-белков были статистически значимо ниже в клетках высокодифференцированной аденокарциномы легкого по сравнению с умеренно- и низкодифференцированной и имели в этих группах умеренную корреляцию ($r = 0,33$; $p < 0,001$ для ИП Ag-ЯОР-белков). Количество и гетерогенность ядрышковых организаторов минимальны в опухолях с высокой дифференцировкой, что согласуется с низким злокачественным потенциалом таких опухолей. Проведенный тест Краскела—Уоллиса (аналог параметрического дисперсионного анализа) показал статистически значимые

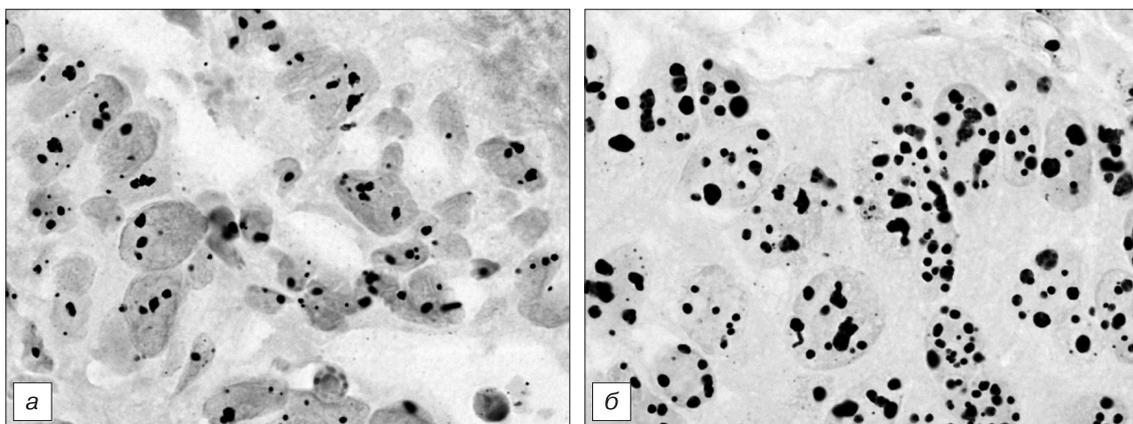


Рис. 2. Ag-ЯОР-белки в ядрах клеток умереннодифференцированной аденокарциномы легкого с отсутствием метастазов (а) и наличием метастазов (б) в региональные лимфатические узлы.

различия ИП и КВ Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого разной степени дифференцировки ($p < 0,05$). В группах показателей Т и стадии опухоли выявлены статистически значимые различия только в ИП Ag-ЯОР-белков ($p < 0,05$).

ИП и КВ Ag-ЯОР-белков имели умеренную положительную корреляцию ($r = 0,52$; $p < 0,001$). Таким образом, чем выше число ядрышковых организаторов (ИП Ag-ЯОР-белков) в эпителиальных клетках опухоли, тем выше их гетерогенность в разных отделах аденокарциномы легкого. В практическом исследовании необходимо учитывать факт наличия гетерогенности ядрышковых организаторов: с увеличением размера, уменьшением степени дифференцировки аденокарциномы легкого и в случаях с большим числом ядрышковых организаторов в опухолевых клетках необходимо увеличить количество исследуемых кусочков из разных мест опухоли.

Заключение

Таким образом, количественные показатели аргирофильных белков области ядрышковых организаторов в клетках аденокарциномы легкого взаимосвязаны с целым рядом клиничко-морфологических параметров.

Во-первых, число и гетерогенность ядрышковых организаторов взаимосвязаны с размером и дифференцировкой клеток аденокарциномы. Во-вторых, в эпителиальных клетках опухоли с метастатическим поражением лимфатических узлов количество ядрышковых организаторов выше, чем в опухоли с отсутствием метастазов. В-третьих, количество ядрышковых организаторов ниже на ранних этапах развития аденокарциномы легкого (Т1 и стадия I заболевания) по сравнению с последующими (Т2, Т3 и II, III стадии заболевания).

Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов при исследовании данных клиничко-морфологических характеристик при злокачественных неоплазиях толстой кишки, эндометрия [7, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ploton D., Menager M., Jeannesson P., Himber G., Pigeon F., Adnet J. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem. J.* 1986; 18 (1): 5—14.
2. Ofner D., Schmid K. W. Standardized AgNOR analysis: its usefulness in surgical oncology. *Histochem. Cell Biol.* 1996; 106 (2): 193—6.
3. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of Ag-NORs in tumor pathology. *Micron.* 2000; 31 (2): 133—41.
4. Кобяков Д. С. Сравнительный анализ пролиферативной активности эпителиальных клеток аденомы и рака толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2006.
5. Canet V., Montmasson M. P., Usson Y., Giroud F., Brugal G. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time. *Cytometry.* 2001; 43 (2): 110—6.
6. Hittmair A., Ofner D., Offner F., Feichtinger H., Ensinger C., Rogatsch H. et al. In vitro investigations of interphase and metaphase argyrophilic nucleolar organizer regions and cellular proliferation in the human urothelial cancer cell line HOK-1. *Virchows Arch.* 1994; 424 (2): 149—54.
7. Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В., Авдалян А. М., Бобров И. П. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки. *Архив патологии.* 2010; 4: 16—20.
8. Aubele M., Biesterfeld S., Derenzini M., Hufnagl P., Martin H., Ofner D. et al. Guidelines of AgNOR quantitation. *Zbl. Pathol.* 1994; 140 (1): 107—8.

9. Derenzini M., Trere D. Standardization of interphase Ag-NOR measurement by means of an automated image analysis system using lymphocytes as an internal control. *J. Pathol.* 1991; 165 (4): 337—42.
10. Ruschoff J., Plate K. H., Contractor H., Kern S., Zimmermann R., Thomas C. Evaluation of nucleolar organizer regions (NORs) by automatic image analysis: a contribution to standardization. *J. Pathol.* 1990; 161 (2): 113—8.
11. Trere D. AgNOR staining and quantification. *Micron.* 2000; 31 (2): 127—31.
12. Лактионов К. К., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Зборовская И. Б., Богатырев В. Н., Никуличев Л. А. и др. Прогностические и предсказывающие факторы у больных мелкоклочеточным раком легкого. *Практическая онкология.* 2006; 3: 145—53.
13. Carvalho P. E., Antonangelo L., Bernardi F. D., Leao L. E., Rodrigues O. R., Capelozzi V. L. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000; 30 (11): 478—86.
14. Rodrigues O. R., Antonangelo L., Yagi N., Minamoto H., Schmidt Jénior A. F., Capelozzi V. L. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997; 27 (5): 298—304.
15. Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C., eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon; 2004.
16. Лазарев А. Ф., Бобров И. П., Климачев В. В., Лубенников В. А. Характеристика ядрышкового аппарата опухолевых клеток при раке желудка. *Архив патологии.* 2002; 6: 30—2.

REFERENCES

1. Ploton D., Menager M., Jeannesson P., Himber G., Pigeon F., Adnet J. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem. J.* 1986; 18 (1): 5—14.
2. Ofner D., Schmid K. W. Standardized AgNOR analysis: its usefulness in surgical oncology. *Histochem. Cell Biol.* 1996; 106 (2): 193—6.
3. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of Ag-NORs in tumor pathology. *Micron.* 2000; 31 (2): 133—41.
4. Kobayakov D. S. Comparative analysis of the proliferative activity of the epithelial cells of adenomas and colon cancer. *Dr. med. sci. Diss. Tomsk; 2006 (in Russian).*
5. Canet V., Montmasson M. P., Usson Y., Giroud F., Brugal G. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time. *Cytometry.* 2001; 43 (2): 110—6.
6. Hittmair A., Ofner D., Offner F., Feichtinger H., Ensinger C., Rogatsch H. et al. In vitro investigations of interphase and metaphase argyrophilic nucleolar organizer regions and cellular proliferation in the human urothelial cancer cell line HOK-1. *Virchows Arch.* 1994; 424 (2): 149—54.
7. Lazarev A. F., Kobayakov D. S., Klimachev V. V., Avdalyan A. M., Bobrov I. P. Argyrophilic nucleolar organizer regions proteins in adenomas with varying degrees of dysplasia and adenocarcinoma of the colon. *Arkhiv patologii.* 2010; 72 (4): 16—20 (in Russian).
8. Aubele M., Biesterfeld S., Derenzini M., Hufnagl P., Martin H., Ofner D. et al. Guidelines of AgNOR quantitation. *Zentralbl. Pathol.* 1994; 140 (1): 107—8.
9. Derenzini M., Trere D. Standardization of interphase Ag-NOR measurement by means of an automated image analysis system using lymphocytes as an internal control. *J. Pathol.* 1991; 165 (4): 337—42.
10. Ruschoff J., Plate K. H., Contractor H., Kern S., Zimmermann R., Thomas C. Evaluation of nucleolar organizer regions (NORs) by automatic image analysis: a contribution to standardization. *J. Pathol.* 1990; 161 (2): 113—8.
11. Trere D. AgNOR staining and quantification. *Micron.* 2000; 31 (2): 127—31.

12. Laktionov K. K., Davydov M. I., Polotskiy B. E., Zborovskaya I. B., Bogatyrev V. N., Nikulichev L. A. et al. Prognostic and predictive factors in patients with non-small cell lung cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006; 7 (3): 145—53 (in Russian).
13. Carvalho P. E., Antonangelo L., Bernardi F. D., Leao L. E., Rodrigues O. R., Capelozzi V. L. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000; 30 (11): 478—86.
14. Rodrigues O. R., Antonangelo L., Yagi N., Minamoto H., Schmidt Jénior A. F., Capelozzi V. L. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997; 27 (5): 298—304.
15. Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon; 2004.
16. Lazarev A. F., Bobrov I. P., Klimachev V. V., Lubennikov V. A. Characteristics of the nucleolar apparatus of tumor cells in gastric cancer. *Arkhiv patologii*. 2002; 64 (6): 30—2 (in Russian).

Поступила 25.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-006.04-037-091.8:681.31

Т. М. Черданцева¹, И. П. Бобров¹, В. В. Климачев¹, В. М. Брюханов¹, А. Ф. Лазарев², А. М. Авдалян², А. Ю. Долгатов¹, А. В. Казарцев¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПЛОИДОМЕТРИИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

В работе исследовано прогностическое значение компьютерной морфометрии ДНК в ядрах опухолевых клеток при почечно-клеточном раке (ПКР). Материалом для исследования послужил операционный материал 108 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,8±0,9 года. Мужчин было 49 (45,3%), женщин — 59 (54,6%). Выявлены корреляционные взаимосвязи индекса накопления ДНК (ИНДНК) в ядрах клеток опухоли с клинической стадией ($r = 0,64$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), градацией опухоли по Fuhrman ($r = 0,75$; $p = 0,001$). Не обнаружено взаимосвязей ИНДНК с полом ($r = 0,10$; $p = 0,30$), возрастом ($r = 0,08$; $p = 0,41$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,09$; $p = 0,32$). При многофакторном регрессивном анализе по Коксу определены следующие независимые факторы прогноза ПКР: наличие регионарных и отдаленных метастазов ($p = 0,0008$), степень атипичии ядра по Fuhrman ($p = 0,005$); стадия по TNM ($p = 0,03$) и плоидность ($p = 0,03$). Такие клинко-анатомические факторы, как пол, возраст, размер опухоли и гистологический вариант опухоли не имели прогностической значимости при оценке 5-летней выживаемости больных. Таким образом, плоидность ядер клеток опухоли является значимым прогностическим параметром наряду с классическими факторами прогноза при ПКР.

Ключевые слова: рак почки, плоидность, прогноз.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMPUTER-AIDED PLOIDOMETRY IN RENAL CELL CARCINOMA

T.M. Cherdantseva¹, I.P. Bobrov¹, V.V. Klimachev¹, V.M. Bryukhanov¹, A.F. Lazarev², A.M. Avdalyan², A. Yu. Dolgatov¹, A.V. Kazartsev¹

¹The Altay state of medical university, 656038, Barnaul, Russian Federation ; ²Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

We have investigated the prognostic significance of DNA computer morphometry in the nuclei of tumor cells in renal cell carcinoma (RCC). Surgical specimens of 108 patients with renal cell carcinoma was the material for investigation. The mean age was 57,8 ± 0,9 years. Males were 49 (45.3%), women - 59 (54.6%). Correlation relationship was revealed between index of DNA accumulation (INDNK) in the nuclei of tumor cells with clinical stage ($r = 0,64$; $p = 0,0001$), the size of the tumor node ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), the presence of regional and distant metastases ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), Fuhrman tumor grading ($r = 0,75$; $p = 0,001$). No relationship of INDNK with sex ($r = 0,10$; $p = 0,30$), age ($r = 0,08$; $p = 0,41$) and patients with histological types of tumors ($r = 0,09$; $p = 0,32$) was revealed. During Cox multivariate regression analysis, the following independent predictors of RCC were revealed: the presence of regional and distant metastases ($p = 0,0008$), the degree of Fuhrman nucleus atypia ($p = 0,005$); stage by TNM ($p = 0,03$) and ploidy ($p = 0,03$). Such clinical - anatomical factors such as gender, age, tumor size and histological types of tumor didn't have prognostic significance in assessing the 5 - year survival rate of patients. Thus, the ploidy of tumor cells is a significant prognostic parameter along with the classical prognostic factors in RCC.

Key words: kidney cancer, ploidy, forecast.

Интерес к изучению прогностического значения биомолекулярных маркеров, и в том числе к плоидно-

сти клеток опухоли, при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий. Не ослабевают усилия исследователей по поиску взаимосвязей между плоидностью новообразования, традиционными классическими факторами прогноза и отдаленными результатами после хирургического лечения ПКР.

Для корреспонденции: Черданцева Татьяна Михайловна — канд. мед. наук, доц., зав. морфологической лаб. ЦНИЛ; 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: drakon@agmu.ru