

---

---

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 616.24-006.66 -091.83-097.1:577.122

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ И АНТИГЕНА KI-67 С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Д.С. Кобяков<sup>1</sup>, В.В. Климачев<sup>2</sup>, А.М. Авдалян<sup>3</sup>, И.П. Бобров<sup>3</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>3</sup>

*МБЛПУ «Когалымская городская больница», г. Когалым<sup>1</sup>  
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул<sup>2</sup>  
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул<sup>3</sup>  
628480, Тюменская область, г. Когалым, ул. Молодежная, 19,  
e-mail: dskob@yandex.ru<sup>1</sup>*

Исследованы аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) и антиген Ki-67 в аденокарциноме легкого. Определяли опухоли с низким и высоким содержанием Ag-ЯОР-белков и индекса метки (ИМ) Ki-67. Содержание Ag-ЯОР-белков имело связь с показателями T, N, размером опухоли до 3 см и более, стадией заболевания. Выживаемость больных аденокарциномой легкого лучше при опухолях с низким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67. Высокая выживаемость связана с низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, низкая – с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, промежуточная – с противоположными значениями содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67. Размер опухоли, показатель N и содержание Ag-ЯОР-белков имели независимое влияние на прогноз выживаемости больных. При аденокарциноме легкого без метастазов в лимфатические узлы выживаемость связана с размером опухоли, при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков. Взаимное исследование Ag-ЯОР-белков и антигена Ki-67 имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

Ключевые слова: аргирофильные белки ядрышкообразующих районов, Ki-67, аденокарцинома легкого.

RELATIONSHIP BETWEEN ARGYROPHILIC PROTEINS OF NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS AND ANTIGEN KI-67 WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN LUNG ADENOCARCINOMA

D.S. Kobayakov<sup>1</sup>, V.V. Klimachev<sup>2</sup>, A.M. Avdalyan<sup>3</sup>, I.P. Bobrov<sup>3</sup>, A.F. Lazarev<sup>3</sup>  
*City Hospital, Kogalym<sup>1</sup>, Altai Medical University, Barnaul<sup>2</sup>,  
Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul<sup>3</sup>  
19, Molodyezhnaya Street, Kogalym-628480, Tyumen region, Russia,  
e-mail: dskob@yandex.ru<sup>1</sup>*

Argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (Ag-NOR proteins) and Ki-67 antigen were investigated in patients with lung adenocarcinoma. Tumors with low and high content of Ag-NOR proteins and proliferation index (PI) Ki-67 were determined. The relationship between the Ag-NOR content and T and N parameters, tumor size of 3 cm or more and stage of the disease was found. High survival rates in patients with lung adenocarcinoma were associated with the low content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67 and low survival rates were related to the high content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67. The intermediate survival rates were related to the opposite values of the content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67. The tumor size, N parameter and the content of Ag-NOR proteins had an independent effect on survival of patients. Survival was related to the size of the tumor in lung cancer patients having no lymph node involvement and it was related to the content of Ag-NOR proteins in cases with the presence of metastases. Mutual study of Ag-NOR proteins and antigen Ki-67 has differential diagnostic and prognostic value in lung adenocarcinoma.

Key words: argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions, Ki-67, lung adenocarcinoma.

Аденокарцинома легких составляет не менее трети от всех гистологических типов неоплазии этой локализации. Отдаленные результаты лечения больных аденокарциномой легкого остаются неудовлетворительными. В настоящее время поиску морфологических параметров, связанных с выживаемостью больных аденокарциномой легкого, посвящено небольшое число работ, что требует дальнейшего изучения и уточнения [2].

Пролиферация – основополагающий процесс в возникновении и развитии опухоли, а также фактор прогноза ее биологического поведения. Существуют определенные трудности в достоверной оценке пролиферативного потенциала опухоли, поскольку пролиферация включает в себя не только количество пролиферирующих клеток (пролиферативная активность, фракция роста), но и скорость прохождения клеткой фаз митоза (продолжительность клеточного цикла) [27]. Наиболее доступным тестом оценки пролиферативной активности является иммуногистохимическое определение уровня антигена Ki-67 [4, 23]. В многочисленных исследованиях показана связь этого маркера с определенными фазами митоза и прогнозом опухоли [6, 13, 27].

Исследование аргирофильных белков, ассоциированных с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белков) является общепризнанным маркером скорости клеточного цикла. До 75 % окрашивания Ag-ЯОР-белков составляют два главных аргирофильных белка С23 (нуклеолин) и В23 (нуклеофозмин), играющих важнейшую роль в синтезе рибосомальной РНК [22]. Эти белки выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5–3 раза в S- и G<sub>2</sub>-фазы [24]. Показана обратная зависимость между количественным содержанием Ag-ЯОР-белков и длительностью клеточного цикла [7], временем удвоения опухоли [10, 17, 18, 26]. Анализ литературы показал противоречивый характер связи антигена Ki-67 и Ag-ЯОР-белков с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью больных злокачественными опухолями [3, 6, 8, 16, 19, 21]. Кроме того, отсутствуют работы, уточняющие взаимную связь антигена Ki-67 и Ag-ЯОР-белков в ядрах клеток с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

**Цель исследования** – оценка уровня антигена Ki-67 и содержания Ag-ЯОР-белков во взаимосвязи

с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

#### **Материал и методы**

Исследованы 97 операционных материалов аденокарциномы легкого, полученных за период с 2007 по 2009 г. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M<sub>1</sub> и множественными опухолями исключены из исследования). Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно критериям ВОЗ [25]. Средний возраст пациентов составил 60 лет (35–75 лет), 69 мужчин и 28 женщин.

Фрагменты 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 антиген Ki-67 (клон М1В-1), цитokerатины 7 (клон SP52) и 20 (клон SP33) в автоматическом стейнере Ventana XT. Определяли индекс метки (ИМ) Ki-67 – количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток (в процентах). В каждом случае исследовали 1000 клеток в 5–7 полях зрения, при ×400. Так как распределение ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого было непараметрическим, то меру центральной тенденции представляли в виде медианы, которая составила 20 % (интерквартильный интервал 11–38 %). Это значение считали пороговым, что согласуется с данными литературы [13]. Соответственно, случаи с ИМ Ki-67 20 % и более считались с высоким ИМ Ki-67 (+Ki-67), до 20 % – с низким (-Ki-67).

Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике [20]. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120 °С 20 мин, в 0,01 М цитратном буфере (рН – 6,0) [5]. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в канадский бальзам. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм<sup>2</sup>) в ядрах 100–120 случайно выбранных клеток с 10–15 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при ×1000 (объектив ×100, 1,25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм<sup>2</sup> исключены из анализа.

В качестве внутреннего контроля окрашивания использовали площадь Ag-ЯОР-белков в ядрах малых лимфоцитов [11]. Находили индекс площади Ag-ЯОР-белков – частное от деления площадей Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците. Так как распределение индекса площади Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого было параметрическим, то меру центральной тенденции представляли в виде среднего значения, которое составило 6,05 (стандартное отклонение 1,78). По аналогии с оценкой ИМ Ki-67 случаи с индексом площади Ag-ЯОР-белков 6,05 и более считались с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков (+Ag-ЯОР), до 6,05 – с низким (-Ag-ЯОР).

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. При проверке статистических гипотез применяли двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2×2, коэффициент корреляции рангов Спирмена (r). Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана–Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В аденокарциноме легкого (АКЛ) найдена слабая корреляция между индексом площади

Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ). Кросс-табулированное распределение случаев аденокарциномы легкого с высоким и низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 в зависимости от морфологических параметров опухоли представлено в табл. 1.

Отмечалось значимое увеличение количества случаев с +Ag-ЯОР в группе опухолей с  $T_2$  и  $T_3$  по сравнению с  $T_1$  – 34 (53 %) и 8 (24 %) случаев соответственно ( $p=0,02$ ). Однако при исследовании ИМ Ki-67 статистически значимых отличий в этих группах не получено – 35 (54 %) и 16 (50 %) соответственно. В аденокарциноме легкого с размером первичной опухоли более 3 см количество случаев с +Ag-ЯОР больше, чем в опухоли менее 3 см, – 31 (61 %) и 11 (24 %) случаев соответственно ( $p<0,001$ ). Также количество случаев с +Ki-67 больше в опухолях размером более 3 см по сравнению с небольшими опухолями – 31 (61 %) и 20 (44 %) соответственно, однако различия статистически не значимы. Количество случаев с +Ag-ЯОР достоверно больше в группе опухолей с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолями без метастазов – 22 (61 %) и 20 (33 %) соответственно ( $p=0,01$ ). Количество случаев с +Ki-67 достоверно не отличается между этими группами – 22 (61 %) и 29 (48 %) соответственно. При АКЛ II и III стадий количество

Таблица 1

### Распределение случаев с высоким и низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого

Характеристика	Количество случаев	-Ag-ЯОР		+Ag-ЯОР	
		-Ki-67	+Ki-67	-Ki-67	+Ki-67
Первичная опухоль					
$T_1$	32 (33 %)	12 (38 %)	12 (38 %)	4 (12 %)	4 (12 %)
$T_2$ и $T_3$	65 (67 %)	21 (32 %)	10 (15 %)	9 (14 %)	25 (39 %)
<3 см	46 (47 %)	20 (43 %)	15 (33 %)	6 (13 %)	5 (11 %)
>3 см	51 (53 %)	12 (23 %)	8 (16 %)	8 (16 %)	23 (45 %)
Лимфатические узлы					
N-	61 (63 %)	24 (39 %)	17 (28 %)	8 (13 %)	12 (20 %)
N+	36 (37 %)	9 (25 %)	5 (14 %)	5 (14 %)	17 (47 %)
Стадия заболевания					
I	54 (56 %)	23 (43 %)	14 (26 %)	6 (11 %)	11 (20 %)
II и III	43 (44 %)	10 (23 %)	8 (19 %)	7 (16 %)	18 (42 %)
Степень дифференцировки					
высокая	17 (18 %)	12 (70 %)	2 (12 %)	3 (18 %)	-
умеренная и низкая	80 (82 %)	21 (26 %)	20 (25 %)	10 (13 %)	29 (36 %)

случаев с +Ag-ЯОР достоверно больше, чем при I стадии, – 25 (58 %) и 17 (31 %) соответственно ( $p=0,01$ ). Количество случаев с +Ki-67 достоверно не отличается между этими группами – 26 (61 %) и 25 (46 %) соответственно. Количество случаев с +Ag-ЯОР и +Ki-67 больше в группе умеренно- и низкодифференцированных АКЛ по сравнению с высокодифференцированными опухолями: для Ag-ЯОР-белков – 39 (49 %) и 3 (18 %), для ИМ Ki-67 – 49 (61 %) и 2 (12 %) случая соответственно. Однако сравнение этих данных статистическими методами не корректно ввиду единичных наблюдений.

Содержание Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого имело слабую корреляцию с показателем T ( $r=0,31$ ,  $p=0,01$ ), размером первичной опухоли до 3 см и более ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), показателем N ( $r=0,34$ ,  $p=0,006$ ) и стадией заболевания ( $r=0,33$ ,  $p=0,008$ ). ИМ Ki-67 не имел взаимосвязи с вышеперечисленными показателями. Степень дифференцировки АКЛ имела слабую корреляцию с содержанием Ag-ЯОР-белков ( $r=-0,31$ ,  $p=0,01$ ) и ИМ Ki-67 ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ). На ранних стадиях аденокарциномы легкого (T<sub>1</sub>, размер опухоли менее 3 см, N<sub>0</sub>, стадия I) содержание Ag-ЯОР-белков в клетках опухоли меньше по сравнению с последующими стадиями процесса. Также в опухолях без солидизации (высокотифференцированные) по сравнению с опухолями с разной степенью солидизации (умеренно- и низкодифференцированные) минимально содержание Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67. Таким образом, имелась связь активности ядрышковых организаторов с клинико-

морфологическими параметрами аденокарциномы легкого (в отличие от антигена Ki-67, где связь отсутствовала), что указывает на связь опухолевой прогрессии с рибосомальным синтезом клетки.

На основании полученных данных выделены 4 типа аденокарциномы легкого в зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 (табл. 2). С выделенными типами опухолей наблюдалась слабая корреляция основных морфологических параметров аденокарциномы легкого: показателя T ( $r=0,31$ ,  $p=0,01$ ), размера опухоли до 3 см и более ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), показателя N ( $r=0,31$ ,  $p=0,01$ ), стадии процесса ( $r=0,30$ ,  $p=0,03$ ) и отсутствие корреляции со степенью дифференцировки опухоли.

Общая скорректированная выживаемость больных аденокарциномой легкого за пятилетний период после операции составила  $30,4 \pm 5,3$  %. Выживаемость больных аденокарциномой легкого имела статистически значимое отличие в зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 (табл. 2, рис. 1а, б). Наблюдалось последовательное уменьшение выживаемости от 1-го типа опухолей ко 2, 3 и 4-му типу. Статистически значимые различия выживаемости больных получены только между 1 и 4-м, 1 и 3-м, 4 и 2-м типами (табл. 2, рис. 1в). Исходя из полученных данных 2-й и 3-й типы аденокарциномы легкого объединены в «промежуточный» тип, в котором содержание Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 имели противоположные значения (-Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67). Выживаемость больных с «промежуточным» типом опухолей статистически значимо отличалась от

Таблица 2

### Содержание Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67 и пятилетняя общая скорректированная выживаемость больных с аденокарциномой легкого

Характеристика	Количество случаев	Пятилетняя общая скорректированная выживаемость
Содержание Ag-ЯОР-белков		
Низкое	55 (57 %)	$39,0 \pm 8,2$ %
Высокое	42 (43 %)	$13,1 \pm 5,6$ %
Уровень ИМ Ki-67		
Низкий	46 (47 %)	$44,6 \pm 8,4$ %
Высокий	51 (53 %)	$16,7 \pm 6,1$ %
Тип опухоли по содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67		
1-й тип: -Ag-ЯОР/-Ki-67	33 (34 %)	$46,5 \pm 10,8$ %
2-й тип: -Ag-ЯОР/+Ki-67	22 (23 %)	$33,6 \pm 10,9$ %
3-й тип: +Ag-ЯОР/-Ki-67	13 (13 %)	$15,0 \pm 11,7$ %
4-й тип: +Ag-ЯОР/+Ki-67	29 (30 %)	$6,9 \pm 5,1$ %
«Промежуточный» тип	35 (36 %)	$24,9 \pm 9,0$ %

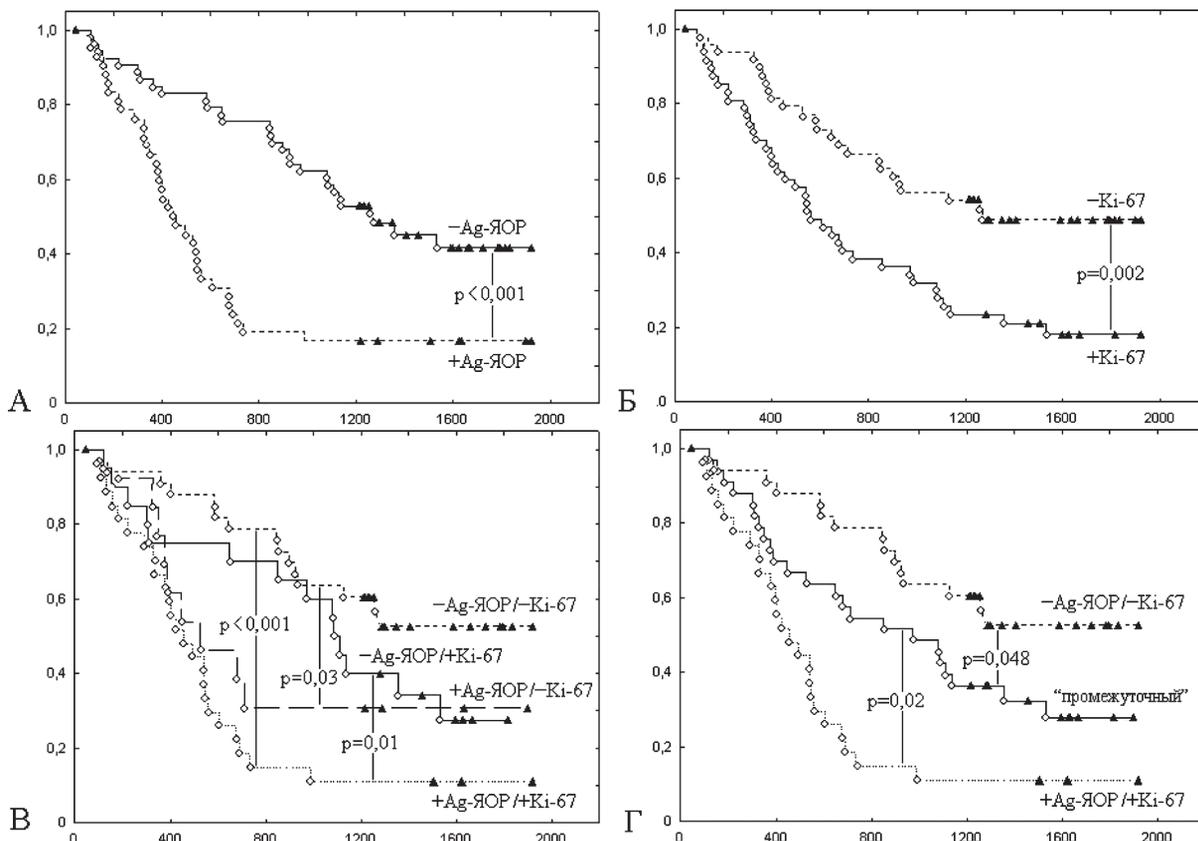


Рис. 1. Графики выживаемости по Каплану–Мейеру больных аденокарциномой легкого: А) с низким и высоким содержанием Ag-ЯОР-белков; Б) с низким и высоким ИМ Ki-67; В) четырех типов опухоли (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67); Г) трех типов опухоли (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67). По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных

опухолей 1-го и 4-го типов и имела промежуточное значение (табл. 2, рис. 1Г).

При проведении многомерного регрессионного анализа показатель Т, степень дифференцировки, ИМ Ki-67, данные о выделении четырех или трех типов опухолей (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67) не имели влияния на выживаемость больных аденокарциномой легкого. Большее влияние на выживаемость имели размер опухоли по сравнению с показателем Т ( $\chi^2=46,6$  и  $\chi^2=42,8$  соответственно), а также сочетание размера опухоли и показателя N по сравнению со стадией процесса ( $\chi^2=46,6$  и  $\chi^2=45,2$  соответственно). Таким образом, три критерия – размер опухоли (до 3 см или более), показатель N (отсутствие или наличие лимфогенных метастазов), содержание Ag-ЯОР-белков (низкое или высокое) – имели

независимое влияние на выживаемость больных аденокарциномой легкого, из которых показатель N имел наибольшее значение (табл. 3). Исходя из этого, исследовано влияние на выживаемость размера опухоли и содержания Ag-ЯОР-белков в опухолях в зависимости от состояния лимфатических узлов. При АКЛ без метастазов в лимфоузлы (N-) выживаемость больных была связана с размером опухоли ( $\chi^2=15,6$ ,  $p<0,001$ ), и наоборот, при их поражении – только с содержанием Ag-ЯОР-белков ( $\chi^2=8,2$ ,  $p=0,02$ ) (табл. 3).

В исследовании найдена корреляция содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого, что согласуется с данными изучения опухолей молочной железы [9], желудка [12], толстой кишки [1]. Однако только содержание Ag-ЯОР-белков в клетках аденокарциномы легкого было

связано с целым рядом клинико-морфологических параметров по системе TNM: показателями T, N, размером первичной опухоли до 3 см и более, стадией заболевания. S. Kaneko et al. получили аналогичные результаты при исследовании ядрышковых организаторов у больных раком легкого [14].

Выживаемость больных аденокарциномой легкого с -Ag-ЯОР или -Ki-67 достоверно выше, чем у пациентов с опухолями с +Ag-ЯОР или +Ki-67. Такая корреляция активности ядрышковых организаторов и количества Ki-67 положительных клеток с выживаемостью больных злокачественной опухолью прослежена и в других исследованиях [6, 8, 19, 21, 27]. Взаимосвязь активности ядрышковых организаторов с выживаемостью больных карциномой разных органов и гистогенеза значительно чаще прослеживается при определении площади Ag-ЯОР-белков с помощью компьютерного анализа изображений, чем при визуальном подсчете количества Ag-ЯОР-белков.

В зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 выделены 4 типа аденокарциномы легкого и найдено последовательное уменьшение выживаемости в ряду: -Ag-ЯОР/-Ki-67, -Ag-ЯОР/+Ki-67, +Ag-ЯОР/-Ki-67, +Ag-ЯОР/+Ki-67. Сходные актуариальные кривые выживаемости, на основе взаимного содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, получены при исследовании рака молочной железы [15]. Н.Т. Райхлин и др. [3] в исследовании 20 «малых» раков легкого (размером до 3 см) показали, что для больных с продолжительностью жизни 3–5 лет характерен тип -Ag-ЯОР/+Ki-67, а с продолжительностью жизни до 2 лет характерен тип +Ag-ЯОР/-Ki-67. В нашем исследовании не получено статистически значимых отличий

в выживаемости больных аденокарциномой легкого типов -Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67. Поэтому эти два типа были объединены в один (с противоположными значениями содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67), в котором выживаемость достоверно отличалась от -Ag-ЯОР/-Ki-67 типа и +Ag-ЯОР/+Ki-67 типа и имела промежуточное значение.

При проведении многомерного регрессионного анализа три фактора – размер опухоли, состояние лимфатических узлов, содержание Ag-ЯОР-белков – имели независимое влияние на показатель выживаемости больных. Многочисленные исследования, посвященные изучению активности ядрышковых организаторов в злокачественных опухолях, также указывают, что содержание Ag-ЯОР-белков является независимым фактором прогноза [9, 19]. В аденокарциноме легкого с отсутствием метастазов в лимфатические узлы выживаемость больных была связана с размером опухоли, а при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков. Вероятно, показатели выживаемости больных АКЛ без лимфогенной диссеминации связаны со скоростью роста первичной опухоли (локальным увеличением размера), а с появлением поражения лимфоузлов – со скоростью клеточного цикла раковых клеток как в первичной опухоли, так и в метастазах.

Таким образом, взаимное определение содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

#### Выводы

1. В аденокарциноме легкого содержание Ag-ЯОР-белков связано с клинико-

Таблица 3

#### Регрессионный анализ по Коксу и факторы прогноза при аденокарциноме легкого

Фактор прогноза	$\beta$	Стандартная ошибка	p
Показатель N	1,06	0,26	0,00006
Размер опухоли	0,78	0,27	0,01
Содержание Ag-ЯОР-белков	0,71	0,29	0,03
Отсутствие лимфогенных метастазов (N-)			
Размер опухоли	1,36	0,40	0,0008
Содержание Ag-ЯОР-белков	0,33	0,39	0,40
Наличие лимфогенных метастазов (N+)			
Размер опухоли	0,26	0,36	0,47
Содержание Ag-ЯОР-белков	1,10	0,47	0,02

морфологическими параметрами по системе TNM: показателями T, N, размером первичной опухоли до 3 см и более, стадией заболевания.

2. Выживаемость больных аденокарциномой легкого с низким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67 лучше, чем у пациентов с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67.

3. Выживаемость больных аденокарциномой легкого высокая с типом -Ag-ЯОР/-Ki-67, низкая – с типом +Ag-ЯОР/+Ki-67, промежуточная с типами -Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67.

4. Размер опухоли, состояние лимфатических узлов, содержание Ag-ЯОР-белков – независимые факторы прогноза при аденокарциноме легкого. В аденокарциноме легкого с отсутствием метастазов в лимфатические узлы выживаемость больных связана с размером опухоли, а при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кобяков Д.С. Сравнительный анализ пролиферативной активности эпителиальных клеток аденомы и рака толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006.
2. Пономарева А.А., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В. и др. Сравнительный анализ эпигенетических и белковых маркеров в крови больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 40–45.
3. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А. и др. Значение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков и антигена Ki-67 в определении пролиферативной активности клеток и прогноза «малого» (T1) рака легкого // Архив патологии. 2008. Т. 70 (3). С. 15–18.
4. Шацева Т.А., Мухина М.С. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функция // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50 (2). С. 157–164.
5. Aubele M., Biesterfeld S., Derenzini M. et al. Guidelines of AgNOR quantization // Zentralbl. Pathol. 1994. Vol. 140 (1). P. 107–108.
6. Brown D.C., Gatter K.C. Ki67 protein: the immaculate deception? // Histopathology. 2002. Vol. 40 (1). P. 2–11.
7. Canet V., Montmasson M.P., Usson Y. et al. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // Cytometry. 2001. Vol. 43 (2). P. 110–116.
8. Carvalho P.E., Antonangelo L., Bernardi F.D. et al. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas // Jpn. J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 30 (11). P. 478–486.
9. Ceccarelli C., Trere D., Santini D. et al. AgNORs in breast tumours // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 143–149.
10. Derenzini M., Sirri V., Trere D., Ochs R. The quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to cell doubling time in human cancer cells // Lab. Invest. 1995. Vol. 73 (4). P. 497–502.
11. 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. Vol. 165 (4). P. 337–342.
12. Giuffrè G., Mormandi F., Barresi V. et al. Quantity of AgNORs in gastric endocrine carcinoid tumours as a potential prognostic tool // Eur. J. Histochem. 2006. Vol. 50 (1). P. 45–50.
13. Jakobsen J.N., Sorensen J.B. Clinical impact of Ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2013. Vol. 79 (1). P. 1–7.
14. Kaneko S., Ishida T., Sugio K. et al. Nucleolar organizer regions as a prognostic indicator for stage I non-small cell lung cancer // Cancer Res. 1991. Vol. 51 (15). P. 4008–4011.
15. Lovenzato M., Abboud P., Lechki C. et al. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 151–159.
16. Matheus R.S., Bernardi F., Del C. et al. Nuclear markers (star volume, mitotic index, AgNOR and Ki-67) of the primary tumor and its metastasis in non-small cell lung carcinomas // Pathol. Res. Pract. 2004. Vol. 200 (1). P. 13–23.
17. Ofner D., Hittmair A., Marth C. et al. Relationship between quantity of silver-stained nucleolar organizer regions associated proteins (Ag-NORs) and population doubling time in ten breast cancer cell lines // Pathol. Res. Pract. 1992. Vol. 188 (6). P. 742–746.
18. Ogura S., Abe S., Sukoh N. et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate of lung adenocarcinoma // Cancer. 1992. Vol. 70 (1). P. 63–68.
19. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 133–141.
20. Ploton D., Menager M., Jeannesson P. et al. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level // Histochem J. 1986. Vol. 18 (1). P. 5–14.
21. Rodrigues O.R., Antonangelo L., Yagi N. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) // Jpn. J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 27 (5). P. 298–304.
22. Roussel P., Hernandez-Verdun D. Identification of AgNOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity // Exp. Cell Res. 1994. Vol. 214 (2). P. 465–472.
23. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. 2000. Vol. 182 (3). P. 311–322.
24. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 121–126.
25. 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. IARC Press: Lyon, 2004.
26. Trere D., Pession A., Montanaro L. et al. AgNOR protein expression and tumor growth rate of human carcinoma xenografts growing subcutaneously in nude mice // Eur. J. Histochem. 1997. Vol. 41 (suppl. 2). P. 153–154.
27. van Diest P.J., Brugal G., Baak J.P. Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value // J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 51 (10). P. 716–724.

Поступила 22.04.13