

Казанский мед. ж. 2017; 98 (6): 890–894. [Guliev F.A. Predictors of biochemical recurrence of prostate cancer. *Kazan medical journal*. 2017; 98 (6): 890–894. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-890.

2. Ложкин Е.А., Суханов С.А., Кирьянов Н.А. Новые критерии морфологической оценки прогноза рака предстательной железы. *Уральский мед. ж.* 2017; (4): 70–72. [Lozhkin E.A., Sukhanov S.A., Kir'yanov N.A. New criteria of morphological assessment of the prognosis of the prostate cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (4): 70–72. (In Russ.)]

3. Юрмазов З.А. Место ПИН в опухолевой патологии предстательной железы. *Сибирский онкол. ж.* 2009; (прил. 1): 224–225. [Yurmazov Z.A. Place of PIN in tumor pathology of the prostate gland. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2009; (suppl. 1): 224–225. (In Russ.)]

4. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur. Urol.* 1996; 30: 145–152. PMID: 8875195.

5. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени: современное состояние проблемы. *Архив патол.* 2015; (1): 69–74. [Allina D.O., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: State-of-the-art. *Arkhiy patologii*. 2015; (1): 69–74. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol201577169.

6. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Соврем. технол. мед.* 2011; (1): 79–83. [Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors of the prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; (1): 79–83. (In Russ.)]

7. Юрмазов З.А., Васильев Н.В. Клинические и морфологические особенности рака предстательной железы в сочетании с ПИН. *Сибирский онкол. ж.* 2010; (прил. 1): 118. [Yurmazov Z.A., Vasil'ev N.V. Clinical and morphological features of prostate cancer in combination with PIN. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2010; (suppl. 1): 118. (In Russ.)]

8. Бова Ф.С., Кит О.И., Максимов А.Ю., Дмитриади С.Н. Связь простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени в перитуморальной зоне с рецидивированием после радикальной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы. *Практич. мед.* 2017; (10): 108–112. [Bova F.S., Kit O.I., Maksimov A.Yu., Dimitriadi S.N. The association of prostatic intraepithelial neoplasia of high degree in the peritumoral zone with recurrence after radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; (10): 108–112. (In Russ.)]

9. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology*. 1997; 49 (suppl. 3A): 23–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00165-9.

10. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002; 60: 78–83. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.

11. Corn P.G. The tumor microenvironment in prostate cancer: elucidating molecular pathways for therapy development. *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 183–193. DOI: 10.2147/CMAR.S32839.

12. Mc Neal J.E. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 1969; 23: 24–34. DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<24::AID-CNCR2820230103>3.0.CO;2-1.

13. Platz E.A., Kulac I., Barber J., de Marzo A.M. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: Linked PCPT and SELECT cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017; 26 (10): 1549–1557. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0503.

14. Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Буров Д.А. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. *Практич. онкол.* 2013; 14 (2): 97–100. [Aliev M.D., Bohyan B.Yu., Burov D.A. Prognostic role of margin resection in surgery with soft tissue sarcomas. *Prakticheskaya onkologiya*. 2013; 14 (2): 97–100. (In Russ.)].

УДК 616-018-006.3.04: 575.191

© 2018 Непомнящая Е.М. и соавторы

ДНК-цитометрические характеристики рецидивных сарком мягких тканей

Евгения Марковна Непомнящая*, Елена Петровна Ульянова,
Инна Арнольдовна Новикова, Олеся Николаевна Селютина, Елена Юрьевна Златник,
Тимур Арсенович Алиев, Лариса Николаевна Ващенко, Татьяна Валерьевна Аушева,
Елена Анатольевна Андрейко, Екатерина Игоревна Золотарёва,
Елена Сергеевна Бондаренко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-415

Цель. Определить содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и распределение клеток по фазам митотического цикла для оценки злокачественности процесса у пациентов с рецидивными саркомами мягких тканей. **Методы.** Материалом исследования служила опухоль больных рецидивными саркомами мягких тканей. Методы исследования включали гистологический, ДНК-цитометрический, статистический.

Результаты. В зависимости от степени дифференцировки опухоли и стадии опухолевого процесса установлены различия в пролиферативной активности и индексе пролиферации рецидивных сарком. В каждой группе и между группами определены различия количества диплоидных, анеуплоидных и полиплоидных клеток в зависимости от фаз клеточного цикла. Параметры клеточного цикла были следующими: в 100% наблюдений опухоли были диплоидными при G1 (высокой степени дифференцировки), на долю диплоидных опухолей при G2 (умеренной степени) приходилось 33,3%, при G3 (низкой степени) — 15%. Преобладающими при G2 и G3 были анеуплоидные опухоли, доля которых составляла 66,7 и 85% соответственно. Анализ кинетических параметров клеточного цикла позволил установить снижение количества клеток в фазе G1/G0 клеточного цикла от G1 к G3, что сопровождалось статистически значимым повышением доли клеток в S-фазе ($p < 0,05$).

Вывод. Проведённое ДНК-цитометрическое исследование параметров клеточного цикла показало высокий биологический потенциал в рецидивных саркомах мягких тканей, который определялся двумя показателями — долей клеток в G2+M-фазе и фактором клеточных потерь; при высокой степени дифференцировки (G1) опухоли были диплоидными в 100% наблюдений, при умеренной (G2) — в 33,3%, при низкой (G3) — в 15%, при G2 и G3 преобладали анеуплоидные опухоли.

Ключевые слова: рецидивные саркомы мягких тканей, анеуплоидные клетки, диплоидные клетки, пролиферативная активность.

DNA-cytometric characteristics of recurrent soft tissue sarcomas

E.M. Nepomnyashchaya, E.P. Ul'yanova, I.A. Novikova, O.N. Selyutina, E.Yu. Zlatnik, T.A. Aliev, L.N. Vashchenko, T.V. Ausheva, E.A. Andreyko, E.I. Zolotareva, E.S. Bondarenko
Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To determine the content of deoxyribonucleic acid (DNA) and distribution of cells in mitotic phases in patients with recurrent soft tissue sarcomas for the assessment of malignancy of the process.

Methods. Tumor tissues of patients with recurrent soft tissue sarcomas were studied. Research methods included histological, DNA-cytometric and statistical methods.

Results. Proliferative activity and proliferative index of recurrent sarcomas differed depending on the tumor grade and stage. Differences in the number of diploid, aneuploid and polyploid cells were determined in each group and between the groups depending on the cell cycle phases. Cell cycle parameters were as following: 100% of G1 (well-differentiated) cancer were diploid, as well as 33.3% of G2 (moderately differentiated) and 15% of G3 (poorly differentiated) tumors. Aneuploid tumors prevailed in G2 and G3, the ratio of which was 66.7 and 85%, respectively. The analysis of kinetic parameters of the cell cycle allowed establishing a decrease in the number of cells in G1/G0 phase of the cell cycle from G1 to G3, which was accompanied by a statistically significant increase in the proportion of cells in S-phase ($p < 0.05$).

Conclusion. The DNA-cytometric study of cell cycle parameters showed high biological potential of recurrent soft tissue sarcomas, which was determined by two indices — the proportion of cells in G2+M-phase and the cell loss factor; 100% of well-differentiated (G1) tumors, 33.3% of moderately differentiated (G2) and 15% of poorly differentiated (G3) tumors were diploid; aneuploid tumors prevailed in G2 and G3.

Keywords: recurrent soft tissue sarcomas, aneuploid cells, diploid cells, proliferative activity.

Саркомы мягких тканей (СМТ) относят к числу наиболее злокачественных и наименее изученных опухолей: на них приходится приблизительно 15% всех злокачественных новообразований. СМТ занимают 4-е место среди причин смертности при онкологических заболеваниях [1]. Это обстоятельство свидетельствует о низкой эффективности лечения.

Наиболее яркая клиническая черта СМТ — их способность к рецидивированию [2]. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением, и, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности [3].

Во всех значительных исследованиях, посвящённых злокачественным опухолям мягких тканей, указывают на высокую

частоту рецидивов, варьирующую в широких пределах — от 25 до 60%. В зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания этот показатель может достигать 90% [4]. Более 80% всех рецидивов развиваются в первые 2 года после лечения первичной опухоли [5].

Склонность к частому рецидивированию обусловлена биологическими свойствами сарком: мультицентрическим характером роста, формированием псевдокапсулы опухоли без чётких границ со здоровыми окружающими тканями. Последнее обстоятельство затрудняет выполнение радикальных операций, так как опухоль в связи с инфильтративным ростом распространяется по межмышечным и периневральным пространствам [2]. Возникновение локального рецидива не является показателем неадекватности проведённого лечения.

Изменение структуры и биологических свойств, характера роста, чувствительности к различным методам терапии, а также высокий риск возникновения местных рецидивов после хирургического и комбинированного лечения определяют важность поиска принципиально новых методик.

Скорость роста вторичных очагов рассматривают как производное сочетания двух параметров: доли клеток паренхимы опухоли в состоянии митоза и процента клеточных потерь — фактора клеточных потерь (ФКП). Высокая скорость роста рецидивных и метастатических очагов СМТ может быть обусловлена низкими показателями ФКП. Митотическая активность этого вида опухолей в среднем невысокая. Однако сочетание этих двух показателей (доли клеток, находящихся в митозе, и ФКП) определяет высокую скорость роста данного вида опухолей [6].

Локальный рецидив развивается из клеток паренхимы опухоли, которые переместились из периферии опухолевого очага в окружающие опухоль ткани. Периферию опухоли составляют наиболее пролиферативно активные клетки [7].

Известно, что при различных патологических состояниях, в том числе злокачественных процессах, количество дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) не бывает одинаковым (диплоидным) и отклоняется от нормального содержания (анеуплоидия) в сторону уменьшения или увеличения.

В настоящее время исследуют способ прогнозирования течения опухолевого процесса при различных новообразованиях с использованием метода лазерной ДНК-проточной цитометрии [8–10]. В результате выявлено, что диплоидные опухоли имеют более благоприятное течение, чем анеуплоидные. Анеуплоидия — неблагоприятный признак, у таких больных выше частота рецидивов, короче период клинической ремиссии.

Методом ДНК-проточной цитометрии изучали содержание ДНК в опухолевых клетках при раке различных локализаций [11, 12]. Данный метод позволяет определить ploидность опухолевых клеток, количество анеуплоидных клеток в опухоли, распределение по фазам клеточного цикла и индексу пролиферации. Сопоставление с клиническими данными, а также известными факторами прогноза позволяет рассматривать данный показатель как

независимый прогностический признак [10, 13]. Содержание ДНК в клетках и интенсивность клеточной пролиферации, темп деления опухолевых клеток являются важными составляющими, которые характеризуют агрессивность злокачественного процесса, биологические свойства опухоли и определяют течение заболевания [13].

Таким образом, изучение ДНК-цитометрических параметров опухоли перспективно в оценке прогноза заболевания, а также способствует индивидуализации лечения больных.

Ранее нами были изучены ДНК-цитометрические показатели первичных СМТ [14], поэтому целью данного исследования было определение содержания ДНК и распределения клеток по фазам митотического цикла у больных с рецидивными СМТ методом проточной цитометрии.

Изучено и проанализировано содержание ДНК в опухолевой ткани 30 пациентов с рецидивами СМТ. Поскольку для каждого гистологического подтипа сарком тенденция к метастазированию и рецидиву напрямую зависит от размера и степени злокачественности первичной опухоли, изначально было проведено распределение по гистологическому типу и локализации первичной опухоли. Сроки возникновения рецидивов составляли от 3 мес до 3 лет.

Основным методом лечения служил хирургический. В последующем его дополняли лучевой терапией в суммарной очаговой дозе от 40 до 50 Гр. В наблюдениях с низкодифференцированными и недифференцированными саркомами применяли курсы химиотерапии по общепринятым стандартам.

ДНК-исследование проводили на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) с использованием Cycle TESTTMPLUS DNA ReagentKit. С помощью компьютерной программы ModFit LT обрабатывали полученные данные, анализируя ploидность и распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла.

Долю клеток с различным содержанием ДНК на гистограмме вычисляли как процент от общего числа исследованных клеток. Опухоль считали диплоидной, если выявлялся один пик, который соответствовал нормальному содержанию ДНК в ядрах клеток. При наличии пиков, отличающихся от диплоидного, опухоль расценивали как анеуплоидную. Для оценки степени анеуплоидии определяли индекс ДНК (ИДНК),

Таблица 1. Распределение клеток по фазам клеточного цикла рецидивных диплоидных и анеуплоидных сарком мягких тканей (%)

Тип опухоли	G0/G1-фаза клеточного цикла	G2+М-фаза клеточного цикла	S-фаза клеточного цикла	Индекс пролиферации
Диплоидные опухоли	88,9±4,5	1,8±0,5	10,1±4,3	11,9±4,1
Анеуплоидные опухоли	81,1±4,1	5,4±2,2	13,5±2,7	19,1±3,4

который представляет собой соотношение между значением канала пика G0/G1 опухолевого образца и значением канала пика G0/G1 нормального (диплоидного) образца. ИДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0, следовательно, ИДНК анеуплоидных клеток был больше или меньше 1,0. Индекс пролиферации вычисляли как суммарное число клеток опухоли, находящихся в S- и G2+М-фазах клеточного цикла. Верификацию опухолей осуществляли с помощью гистологического метода на светооптическом уровне.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), определяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

По гистологическому типу первичных опухолей преобладали пациенты с липосаркомой — 12 (40%) человек. Плеоморфная саркома диагностирована у 9 (30%), лейомиосаркома — у 4 (13,3%), синовиальная саркома — у 3 (10%), злокачественная мезенхимом — у 2 (6,7%) человек. Распределение по локализации было следующим: у 20 (66,7%) пациентов первичная опухоль встречалась на нижних конечностях, у 9 (30%) — на верхних конечностях, у 1 (3,3%) — на туловище.

Изучение ДНК-цитометрических параметров в рецидивах СМТ выявило преобладание анеуплоидных опухолей в данной группе в 70% случаев (21 из 30 опухолей) — против 30% диплоидных (9 из 30). Среднее содержание анеуплоидных клеток в рецидивных опухолях составило $39,9 \pm 5,3\%$. В среднем ИДНК был равен $2,3 \pm 0,2$. Отмечено отсутствие опухолей с ИДНК менее 1,0. Анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК=1,1–1,84) была выявлена в 52,4% случаев (11 из 21), в 19% отмечены тетраплоидные (ИДНК=1,85–2,15) опухоли (4 из 21), в 28,6% случаев — многоклоновые (6 из 21).

В целом для рецидивных опухолей характерными были высокое содержание

доли клеток в G2+М-фазе клеточного цикла ($5,2 \pm 1,1\%$), умеренные темпы пролиферации и индекс пролиферации ($12,6 \pm 2,4$ и $17,9 \pm 3,7\%$ соответственно). Доля клеток в фазе G0/G1 составила $82,2 \pm 3,6\%$.

Достоверных различий значений параметров клеточного цикла диплоидных и анеуплоидных рецидивных СМТ выявлено не было, однако по темпам пролиферации и индексу пролиферации анеуплоидные опухоли в 1,3 и 1,6 раза превосходили диплоидные. Полученные данные представлены в табл. 1.

Проведённый анализ параметров клеточного цикла рецидивных СМТ в зависимости от степени дифференцировки выявил в 100% случаев диплоидные опухоли при высокой степени дифференцировки (G1; 4 из 4). На долю диплоидных опухолей при G2 приходилось 33,3%, при G3 — 15%. При G2 и G3 преобладали анеуплоидные опухоли, которые составляли 66,7 и 85% соответственно. Среди анеуплоидных опухолей многоклоновые выявлены при G2 в 50% (2 из 4), при G3 — в 23,5% случаев (4 из 17). Тетраплоидные опухоли при G2 составляли 25% (1 из 4), при G3 — 17,6% (3 из 17).

Достоверных различий значений среднего содержания анеуплоидных клеток в рецидивных опухолях в зависимости от степени дифференцировки выявлено не было. При G2 они составили $36,9 \pm 5,9\%$, при G3 — $43,4 \pm 6,3\%$.

Анализ кинетики клеточного цикла позволил выявить ряд достоверных отличий в зависимости от степени дифференцировки рецидивных СМТ. Полученные результаты представлены в табл. 2.

При распределении клеток по фазам клеточного цикла в рецидивных СМТ высокой и умеренной степени дифференцировки не выявлено достоверных различий показателей, тогда как при G3 отмечены достоверные различия по всем проанализированным показателям. Так, рецидивные СМТ низкой степени дифференцировки (G3)

Таблица 2. Распределение клеток по фазам клеточного цикла рецидивных сарком мягких тканей в зависимости от различной степени дифференцировки (%)

Степень дифференцировки опухоли	G0/G1-фаза клеточного цикла	G2+М-фаза клеточного цикла	S-фаза клеточного цикла	Индекс пролиферации
G1	95,6±6,4	2,03±0,9	2,39±1,2	4,42±1,6
G2	95,7±4,2	0,31±0,2	4,1±3,9	4,3±2,2
G3	81,9±3,9°↓	2,1±0,8°↑	16,2±3,8°↑*↑	18,4±3,7°↑*↑

Примечание: *различия показателей достоверны по отношению к G1 ($p < 0,001$); °различия показателей достоверны по отношению к G2 ($p < 0,001$).

Таблица 3. Распределение клеток по фазам клеточного цикла рецидивных сарком мягких тканей различных стадий (%)

Стадия заболевания	G0/G1-фаза клеточного цикла	G2+М-фаза клеточного цикла	S-фаза клеточного цикла	Индекс пролиферации
IIa	95,7±2,4	0,9±0,2	3,5±1,3	4,6±1,4
IIb	82,1±6,4*↓	1,1±0,2	16,9±4,1*↑	17,9±5,4*↑
III	81,7±5,9*↓	7,8±2,8*↑°↑	11,4±4,3	19,2±3,7*↑

Примечание: *различия показателей достоверны по отношению к стадии IIa ($p < 0,001$); °различия показателей достоверны по отношению к стадии IIb ($p < 0,001$).

характеризовались увеличением в 6,8 раза ($p < 0,001$) и 4 раза ($p < 0,001$) темпов пролиферации опухоли, повышением в 4,2 раза ($p < 0,001$) и 4,3 раза ($p < 0,001$) индекса пролиферации по сравнению с опухолями G1 и G2. Отмечено достоверно значимое снижение доли клеток в фазе G0/G1 ($p < 0,001$) и повышение доли клеток в G2+М-фазе ($p < 0,001$) по сравнению с рецидивными опухолями умеренной степени дифференцировки.

При анализе содержания ДНК в опухолевых клетках рецидивных СМТ в зависимости от стадии выявлено снижение доли диплоидных опухолей от IIa к III стадии. Так, опухоли с ИДНК=1,0 при IIa стадии составили 50%, при IIb стадии — 28,6%, при III стадии — 26,3%. При IIa стадии анеуплоидные опухоли составили 50% (2 из 4) и находились в пределах митотического цикла (ИДНК=1,1–1,84). На долю анеуплоидных опухолей при IIb стадии приходилось 71,4% (5 из 7), из которых 40% (2 из 5) соответствовали многокловым; при III стадии — 72,7% (14 из 19), из них 28,6% случаев приходилось на тетраплоидные (ИДНК=1,85–2,15) и многокловы опухоли (7 из 16).

Анеуплоидные рецидивные СМТ характеризовались достоверно значимым повышением среднего содержания анеуплоидных клеток в опухоли при IIb стадии

(36,9±4,6; $p < 0,001$) и III стадии (41,5±4,3; $p < 0,001$) по сравнению со стадией IIa (15,64±3,9).

Повышение пролиферативной активности рецидивных СМТ сопровождалось снижением количества клеток в G0/G1-фазе клеточного цикла, что наиболее выражено при III и IIb стадиях. Так, при снижении доли клеток в фазе G0/G1 при IIb и III стадиях в 1,2 раза по сравнению с IIa стадией выявлено достоверно значимое увеличение индекса пролиферации в 3,9 и 4,2 раза соответственно ($p < 0,001$). Результаты полученных изменений представлены в табл. 3.

Таким образом, максимальная доля клеток в G2+М-фазе митотического цикла выявлена при III стадии, результат достоверно отличается от стадий IIa и IIb. Темпы пролиферации клеток опухоли (доля клеток в S-фазе клеточного цикла) при IIb стадии достоверно значимо превышали аналогичный показатель IIa стадии ($p < 0,001$). При этом различия значений темпов пролиферации IIb и III стадий не имели достоверных различий.

Проведённое ДНК-цитометрическое исследование рецидивных СМТ позволяет определить их особенности и может служить одним из дополнительных методов углублённой диагностики. Нам представляется, что изменения содержания ДНК при рецидивных СМТ вписываются в модель

кинетики популяции опухолевых клеток, описанную Р. Гут и соавт. (2009) [15].

ВЫВОДЫ

1. Проведённое ДНК-цитометрическое исследование параметров клеточного цикла показало высокий биологический потенциал рецидивных опухолей.

2. В зависимости от степени дифференцировки сарком мягких тканей параметры клеточного цикла были следующими: при высокой степени дифференцировки (G1) опухоли были диплоидными в 100% наблюдений, при умеренной (G2) — в 33,3%, при низкой (G3) — в 15%. Преобладали при G2 и G3 анеуплоидные опухоли.

3. Изучение ДНК-цитометрических параметров сарком мягких тканей можно считать перспективным дополнительным методом в оценке рецидивирования и степени злокачественности процесса.

В представленной статье конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
2. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А. и др. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2017; (1): 32–41. [Zinov'ev G.V., Gafton G.I., Bus'ko E.A. et al. Locally recurrent soft tissue sarcomas of extremities: detection and treatment. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi*. 2017; (1): 32–41. (In Russ.)]
3. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А. и др. Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей. *Сибирский онкол. ж.* 2017; 16 (2): 82–89. [Zinov'ev G.V., Gafton G.I., Bus'ko E.A. et al. Detection of recurrences soft tissue sarcomas of the extremities. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (2): 82–89. (In Russ.)] DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-82-89.
4. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2013; (3): 3–9. [Aliiev M.D., Men' T.Kh. The incidence of soft tissue sarcomas in Russia. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi*. 2013; (3): 3–9. (In Russ.)]
5. Stojadinovic A., Leung D.H., Hoos A. et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 2002; 235: 424–434. DOI: 10.1097/0000658-200203000-00015.
6. Базанов К.В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2014; (6): 1227.

[Bazanov K.V. Research of growth rate of recurrent and metastatic sarcomas of soft tissues. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (6): 1227. (In Russ.)]

7. Колобов А.В., Полежаев А.А. Влияние случайной подвижности злокачественных клеток на устойчивость фронта опухоли. *Компьютерн. исслед. и моделирование*. 2009; 1 (2): 225–232. [Kolobov A.V., Polezhaev A.A. Influence of random malignant cell motility on growing tumor front stability. *Komp'yuternye issledovaniya i modelirovanie*. 2009; 1 (2): 225–232. (In Russ.)]

8. Неродо Г.А., Новикова И.А., Никитина В.П. и др. Клиническое значение ДНК-проточной цитометрии при раке яичников. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (3): 35. [Nerodo G.A., Novikova I.A., Nikitina V.P. et al. Clinical value of DNA flow cytometry in ovarian cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (3): 35. (In Russ.)]

9. Теврюкова Н.С., Богатырёв В.Н. Значение лазерной ДНК-проточной цитофлуориметрии в дифференциальной цитологической диагностике и прогнозе рака предстательной железы. *Рос. онкол. ж.* 2013; (1): 10–19. [Tevryukova N.S., Bogatyrev V.N. Significance of DNA-flow laser cytometry in a differential cytological diagnosis and prostate cancer prognosis. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2013; (1): 10–19. (In Russ.)]

10. Abdalla F., Buhmeida A., Alshrad M. et al. Prognostic significance of DNA image cytometry in libyan breast cancer. *Oncology*. 2012; 83: 165–176. DOI: 10.1159/000339788.

11. Gazic B., Pizem J., Bracko M. et al. S-phase fraction determined on fine needle aspirates is an independent prognostic factor in breast cancer — a multivariate study of 770 patients. *Cytopathology*. 2008; 19 (5): 294–302. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2007.00528.x.

12. Кравец О.А., Богатырёв В.Н. Значение лазерной проточной ДНК-цитофлуориметрии при лучевой терапии рака шейки матки. *Эффективн. фармакотерап.* 2012; (2): 42–47. [Kravets O.A., Bogatyrev V.N. The value of laser flow DNA-cytofluorimetry in radiation therapy of cervical cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012; (2): 42–47. (In Russ.)]

13. Susini T., Olivieri S., Molino C. et al. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical carcinoma: 10-year results of a prospective study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21 (4): 678–684. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182126f85.

14. Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П. и др. ДНК-цитометрические характеристики первичных сарком мягких тканей. *Казанский мед. ж.* 2017; 98 (4): 509–513. [Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Ul'yanova E.P. et al. DNA-cytometric characteristics of primary soft tissue sarcomas. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 98 (4): 509–513. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-509.

15. Гут Р., Жаринов Г.М., Якубов Э. Упрощённая модель кинетики популяции опухолевых клеток. *Вопр. онкол.* 2009; 55 (1): 83–88. [Gut R., Zharinov G.M., Yakubov E. A simplified model for kinetics of a tumor cells' population. *Voprosy onkologii*. 2009; 55 (1): 83–88. (In Russ.)]