

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Н. С. ТЕВРЮКОВА, В. Н. БОГАТЫРЕВ, 2013

УДК 616.65-006.04-076.5-073.537

Н. С. Теврюкова¹, В. Н. Богатырев²

ЗНАЧЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Скандинавский центр здоровья, 111024, Москва; ²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478, Москва

Представлены результаты клинко-морфологического исследования материала, полученного у 160 больных с заболеванием предстательной железы. При цитологическом исследовании материала, трансректальной пункционной биопсии (ТПБ) у 159 (96,4%) больных выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки и у 1 (0,6%) больного — переходно-клеточный рак. Информативность цитологического метода в диагностике рака предстательной железы (РПЖ) в материале ТПБ: чувствительность, специфичность и точность составили высокий процент — более 90%. Проведено исследование плоидности и пролиферативной активности опухолевых клеток из архивного гистологического материала у 35 (21,9%) больных РПЖ. При РПЖ преобладали анеуплоидные опухоли (26—74,3% больных), диплоидные опухоли выявлены у 9 (25,7%) больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, цитологическая диагностика, лазерная ДНК-проточная цитофлуорометрия, прогноз.

SIGNIFICANCE OF DNA-FLOW LASER CYTOMETRY IN A DIFFERENTIAL CYTOLOGICAL DIAGNOSIS AND PROSTATE CANCER PROGNOSIS.

N.S. Tevryukova¹, V.N. Bogatyrev²¹Skandinavsky Health Center, 111024, Moscow, Russian Federation; ²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The article presents results of clinicopathologic research of material obtained from 160 patients with prostate cancer. Cytological research of transrectal puncture biopsy (TPB) detected 159 (96,4%) patients with adenocarcinoma of various differentiation grade and 1 (0,6%) patient with transitional cell carcinoma. Cytological method's information value in prostate cancer's (PC) diagnosis in TPB materials such as receptivity, specificity and accuracy showed 90,0%. Clinical trial of tumor ploidy and proliferative activity from archive histological material of 35 (21,9%) patients with PC has been conducted. Aneuploid tumors were prevalent for 26 (74,3%) patients with PC, diploid tumors were detected in materials of 9 (25,7%) patients.

Key words: prostate cancer, cytological diagnosis, laser DNA-flow cytometry, prognosis.

Анализ данных клинко-морфологического обследования больных показал, что диагностика рака предстательной железы (РПЖ) возможна при использовании комплекса диагностических мероприятий. При мультифокальной трансректальной биопсии опухоли увеличивается эффективность диагностики ранних стадий РПЖ [1—11]. Тактика лечения больных РПЖ решается на основании морфологической верификации патологического процесса. Морфологическое подтверждение рака может быть получено при диагностической трансректальной пункционной биопсии (ТПБ) предстательной железы, позволяющей получить материал для последующего цитологического исследования [2—7, 13—16]. Цитологическое исследование наряду с гистологическим — один из методов диагностики, которые используются при обследовании больных с патологией предстательной железы. По результатам цитологического исследования отпечатков биоптата ТПБ предстательной железы можно получить большой объем информативного материала.

Использование лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии (ДНК-ПЦ) дает возможность получить важнейшие характеристики РПЖ, которые позволяют уточнить биологические особенности злокачественной опухоли, в значительной мере влияющие на прогноз болезни [17—19].

Цель настоящей работы — определить значение данных лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии для диагностики и прогнозирования клинического течения РПЖ. Оценить возможности цитологического исследования в диагностике материала ТПБ предстательной железы. Проанализировать взаимосвязь плоидности и количественных параметров клеток опухоли со степенью морфологической дифференцировки и стадии заболевания РПЖ.

Материал и методы

Материал для цитологического исследования получали с помощью ТПБ предстательной железы с использованием автоматического устройства для биопсии "Magnum" фирмы "BARD" (США), иглами 18-го калибра, что позволяет выполнить безопасную манипуляцию и получить столбик ткани достаточного диаметра. Диа-

Для корреспонденции: Теврюкова Надежда Сергеевна — канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики; 111024, Москва, 2-я Кабельная ул., д.2; e-mail: tevrukova@mail.ru

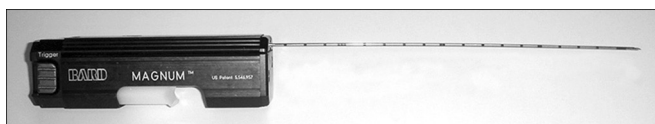


Рис. 1. Устройство для биопсии предстательной железы с иглой, подготовленной для проведения ТПБ.

метр столбика ткани при использовании данной иглы примерно 1,2 мм. В наших исследованиях получали столбик ткани длиной 22 мм (рис. 1, 2). Биоптаты брались из 6 точек, так называемая секстантная биопсия.

Для цитологического исследования получали мазки-отпечатки с полученных столбиков ткани предстательной железы. Принципы изучения мазка проводились по классической схеме. При изучении цитологических и гистологических препаратов придерживались классификации ВОЗ (2004).

Изучены количественные параметры клеток опухоли у больных РПЖ с помощью лазерной ДНК-проточной цитофлуориметрии и компьютерной программы MultiCycle (анализатор — EPICS-XL, "Coulter", США; программный продукт-Phoenix Flow System, США). Материалом для исследования служили биоптаты архивного гистологического материала предстательной железы, полученного от 35 больных РПЖ с разной степенью морфологической дифференцировки клеток опухоли. В каждом образце анализировались не менее 50 000 клеток.

Результаты и обсуждение

Цитологическое исследование материала, полученного при ТПБ предстательной железы, позволило диагностировать у 160 больных РПЖ. Известно, что наиболее частый вид злокачественной опухоли предстательной железы — аденокарцинома. В исследованиях при изучении цитологических картин особое внимание обращали на морфологические признаки, характеризующие особенности клеток опухоли и степень их дифференцировки. Такой подход позволил диагностировать высокодифференцированную аденокарциному в 44 (27,5%) случаях (рис. 3), умереннодифференцированную аденокарциному в 67 (41,9%) случаях, низкодифференцированную аденокарциному в 48 (30%) случаях, из других форм — переходо-клеточный рак в 1 случае. У всех пациентов диагноз установлен на основании данных цитологического и гистологического исследования.

Высокодифференцированные аденокарциномы по цитологическим препаратам представляют определенные трудности при дифференциальной диагностике с выраженной гиперплазией железистого эпителия предстательной железы, так как при этой форме рака незначительно выражены признаки атипии и полиморфизма клеток. В цитологических препаратах при высокодифференцированной аденокарциноме преобладают относительно однотипные клетки средних размеров, овальной, округлой, кубической и призматической формы, которым свойственны незначительные признаки полиморфизма.

В цитологическом препарате при умереннодифференцированной аденокарциноме присутствуют комплексы опухолевых клеток и значительное количество разрозненных клеток (рис. 4, 5).

Низкодифференцированная аденокарцинома в цитологическом препарате представлена в основном изолированно расположенными эпителиальными клетками и редкими крупными комплексами железистоподобных структур (рис. 6, 7).



Рис. 2. Полученный столбик ткани.

Источником возникновения переходо-клеточно-го рака являются резервные клетки, расположенные между дифференцированным переходным эпителием и базальной мембраной в крупных протоках предстательной железы.

В цитологических препаратах переходо-клеточный рак представлен преимущественно полиморфными опухолевыми клетками с выраженными признаками атипии (рис. 8).

Однако, как и любой диагностический метод, цитологический имеет свои возможности и пределы. В 2 (1,3%) случаях у больных РПЖ был ложноотрицательный результат при цитологическом исследовании материала ТПБ. В цитологических препаратах были представлены пролиферирующие клетки предстательной железы. У этих больных цитологически диагностирован РПЖ при исследовании отпечатков операционного материала, были найдены клетки рака.

Нередко цитологическое исследование материала ТПБ являлось единственным морфологическим методом до начала лечения. Так, в ряде случаев, когда в биопсийном материале не было получено достаточно материала для диагностики, а в цитологических препаратах были единичные опухолевые клетки, по ним и был предположительно поставлен диагноз, который в дальнейшем подтвердился. Подобная ситуация наблюдалась у 11 (6,9%) больных, у которых цитологическое исследование явилось основным методом в установлении диагноза РПЖ на дооперационном уровне. Из 11 больных у 7 (63,6%) диагноз гистологически подтвержден на операционном материале, 3 (27,2%) больных консультированы в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, где подтвержден диагноз РПЖ. У 1 больного диагноз был подтвержден и данными компьютерно-томографического исследования, выявлен метастаз в кости скелета. Таким образом, цитологическое исследование оказывает существенную помощь в диагностике РПЖ по материалу ТПБ предстательной железы.

По данным изучения параметров ДНК-ПЦ диплоидные опухоли у больных РПЖ наблюдались в 9 (25,7%) случаях, анеуплоидные опухоли — в 26 (74,3%) наблюдениях. Индекс ДНК (ИДНК) при диплоидных опухолях равнялся 1,0, а при анеуплоидных опухолях среднее значение составило $1,43 \pm 0,7$. У 2 (8,7%) больных ИДНК был меньше 1,0, т. е. наблюдалась потеря генетического материала в клетках опухоли. У 24 (68,5%) пациентов ИДНК был 1,1—1,8 и более, т. е. отмечалась анеуплоидия в пределах митотического цикла. У больных РПЖ преобладали анеуплоидные опухоли (74%), причем большинство из них (64,8%) содержали более 70% анеуплоидных клеток.

Частота встречаемости анеуплоидных опухолей не зависит от возраста пациента. Так, при анализе нашего материала анеуплоидные опухоли наблюдались у 100% больных в возрасте до 60 лет. В возрасте 60—70 лет диплоидные опухоли наблюдались у 36,8% больных, и в этой возрастной группе выявлено 63,2% анеуплоидных опухолей. В группе больных РПЖ старше 70 лет анеуплоидные опухоли диагностированы у 84,6% больных, а диплоидные — у 15,4% ($p < 0,05$).

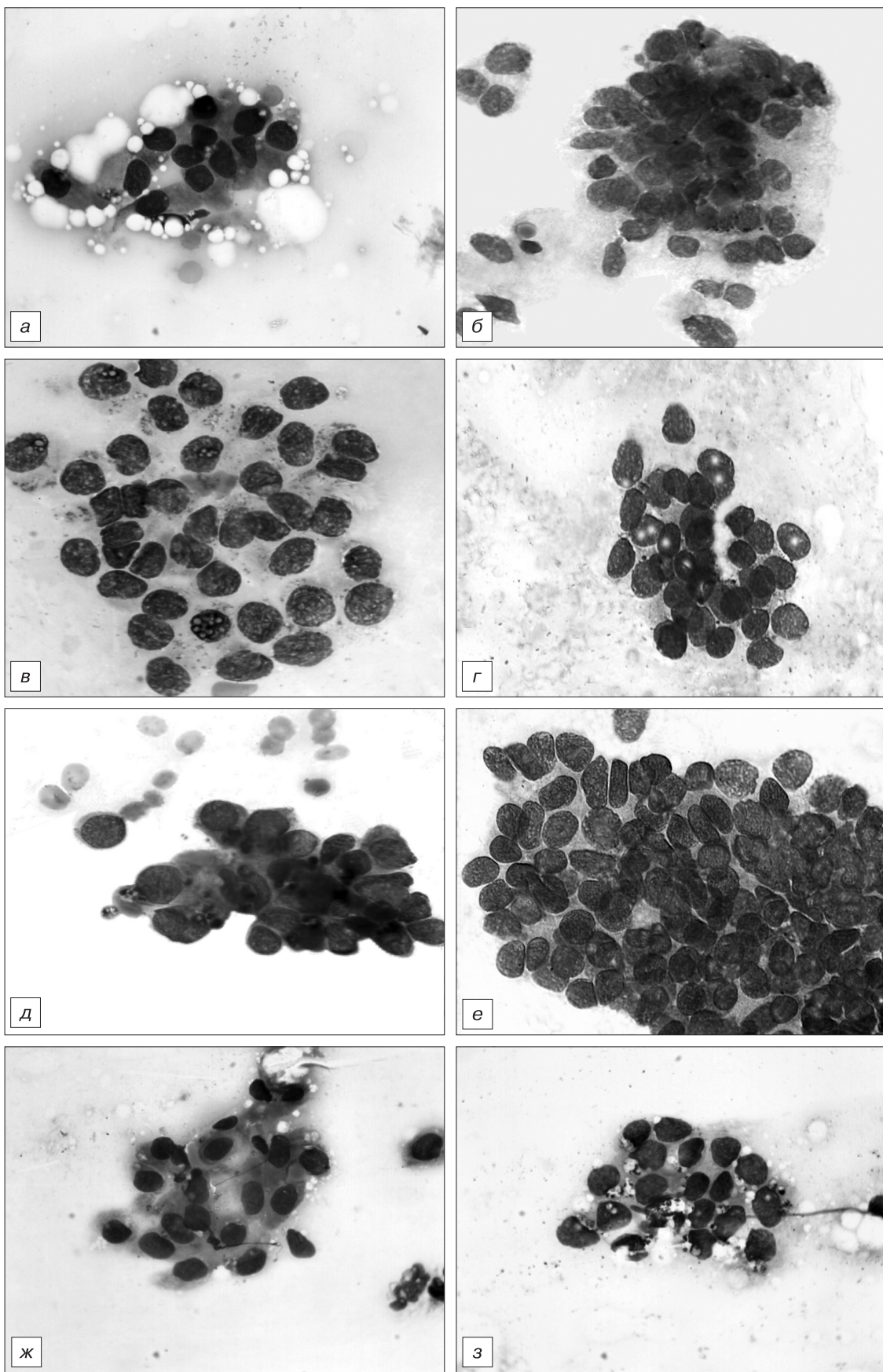


Рис. 3. Высокодифференцированная аденокарцинома.

а-г — группа опухолевых клеток из однотипных клеток рака. Ядра округлые с вдавлениями, гиперхромные; *д-е* — группа опухолевых клеток средних размеров. Напластование клеток, границы между клетками нечеткие, интенсивно окрашенные ядра. Ядерный хроматин грубозернистый, распределен неравномерно. Цитоплазма содержит большое количество мелких гранул. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

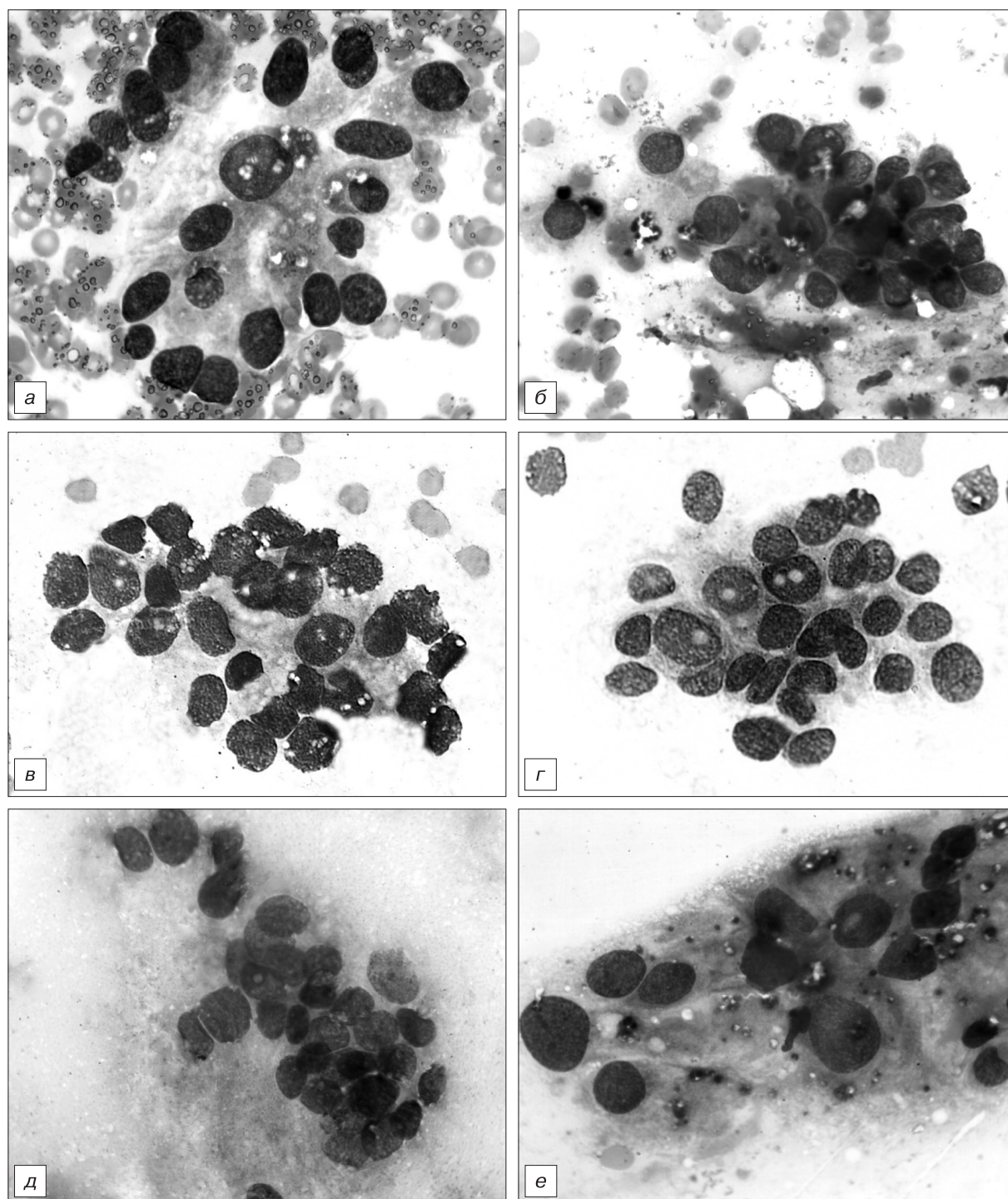


Рис. 4. Умереннодифференцированная аденокарцинома.

a—г — комплексы опухолевых клеток. Отмечаются беспорядочные разрозненные клетки. Много разрушенных и изолированно лежащих клеток; *д—е* — комплексы клеток опухоли. Ядра крупные, неправильной формы, гипертрофированные ядрышки. Выраженный клеточный и ядерный полиморфизм. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

Анализ изучаемых параметров клеток опухоли в зависимости от степени морфологической дифференцировки опухоли позволил обнаружить, что у 5 (45,5%) больных с высокодифференцированной аденокарциномой были диплоидные опухоли, у 6 (54,5%) — анеуплоидные. По мере снижения степени морфологической дифференцировки клеток РПЖ чаще наблюдалась анеуплоидия клеток опухоли. Так, у 3 (30%) больных с умереннодифференцированной аденокарциномой выявлены диплоидные опухоли, у 7 (70%) — анеуплоид-

ные. При низкодифференцированной аденокарциноме диплоидные опухоли выявлены у 1 (7,1%) больного, анеуплоидные — у 13 (92,9%). При сравнении частоты диплоидных и анеуплоидных опухолей получены достоверные различия ($p < 0,05$) в группах с различной степенью морфологической дифференцировки клеток.

При анализе содержания клеток в G0/1-фазе клеточного цикла в зависимости от степени морфологической дифференцировки РПЖ отмечена тенденция к увеличению числа опухолей, содержащих менее 80% клеток

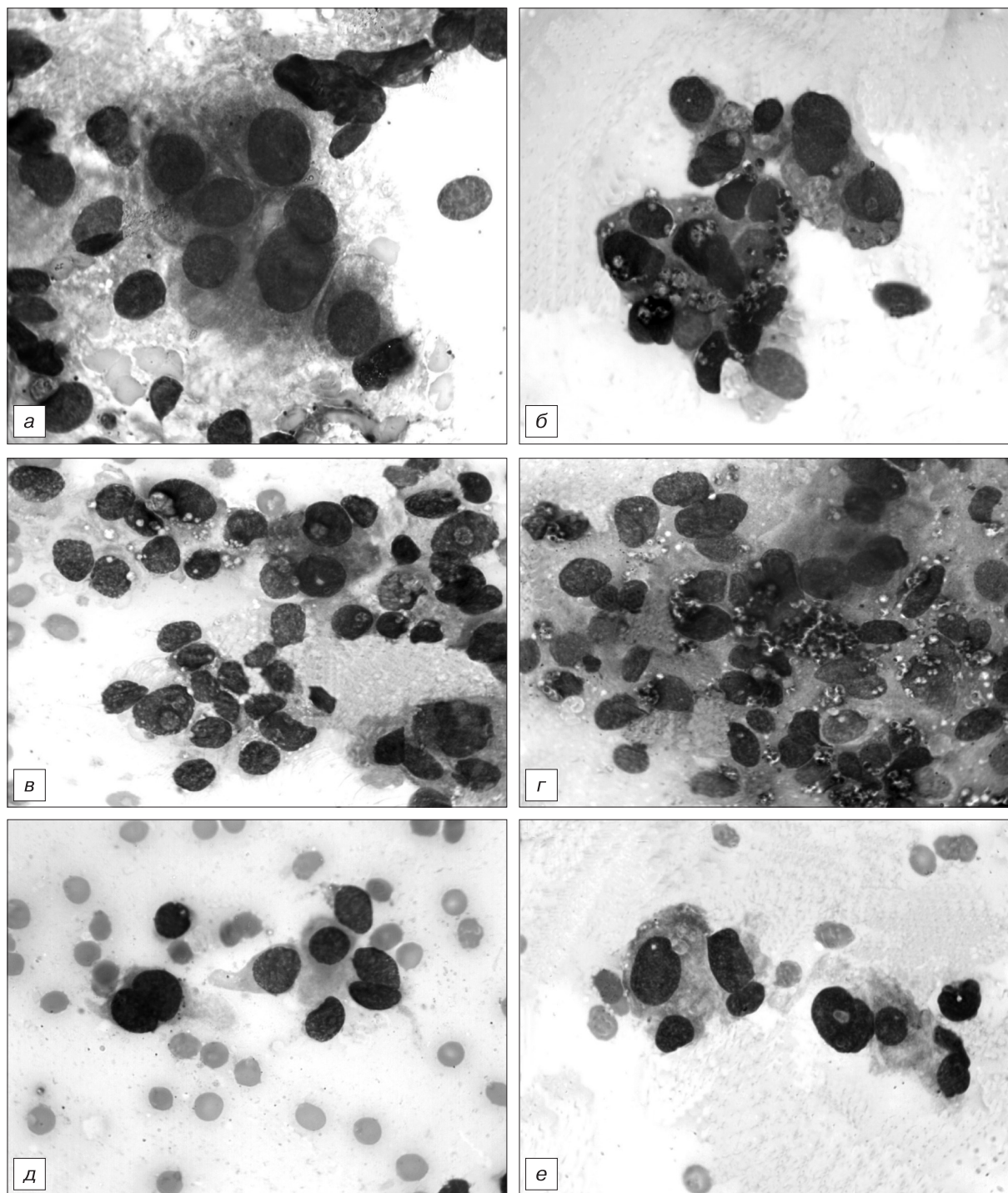


Рис. 5. Умереннодифференцированная аденокарцинома.

a–e — железистоподобные структуры имеют неправильные формы и встречаются реже, чем при высокодифференцированной аденокарциноме. В ядрах отчетливо определяются гипертрофированные нуклеолы. Цитоплазма гомогенная, базофильная. Фоном опухолевых комплексов и клеток является небольшое количество эритроцитов. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

в этой фазе при низкодифференцированной аденокарциноме. Такие опухоли наблюдались у больных при высокодифференцированной аденокарциноме в 27,3% наблюдений, при умереннодифференцированной аденокарциноме в 30%, а при низкодифференцированной аденокарциноме в 57,1% наблюдений. При низкодифференцированной аденокарциноме ни в одном из случаев не выявлено опухолей, содержащих более 90% клеток в G0/1-фазе клеточного цикла ($p < 0,05$ при сравнении с группой больных с высокодифференцированной и умереннодифференцированной аденокарциномой).

У 14 (100%) больных при низкой степени дифференцировки клеток опухоли наблюдалось увеличение (больше 6%) содержания клеток в S-фазе клеточного цикла. При высокодифференцированной аденокарциноме гораздо реже встречались опухоли с повышенным числом клеток в S-фазе (у 4 — 36,4% больных), а при умереннодифференцированной аденокарциноме — у 6 (60%) пациентов, чем при низкодифференцированной аденокарциноме ($p < 0,05$).

При этом только у 1 больного с высокодифференцированной аденокарциномой выявлено в G2+M-фазе кле-

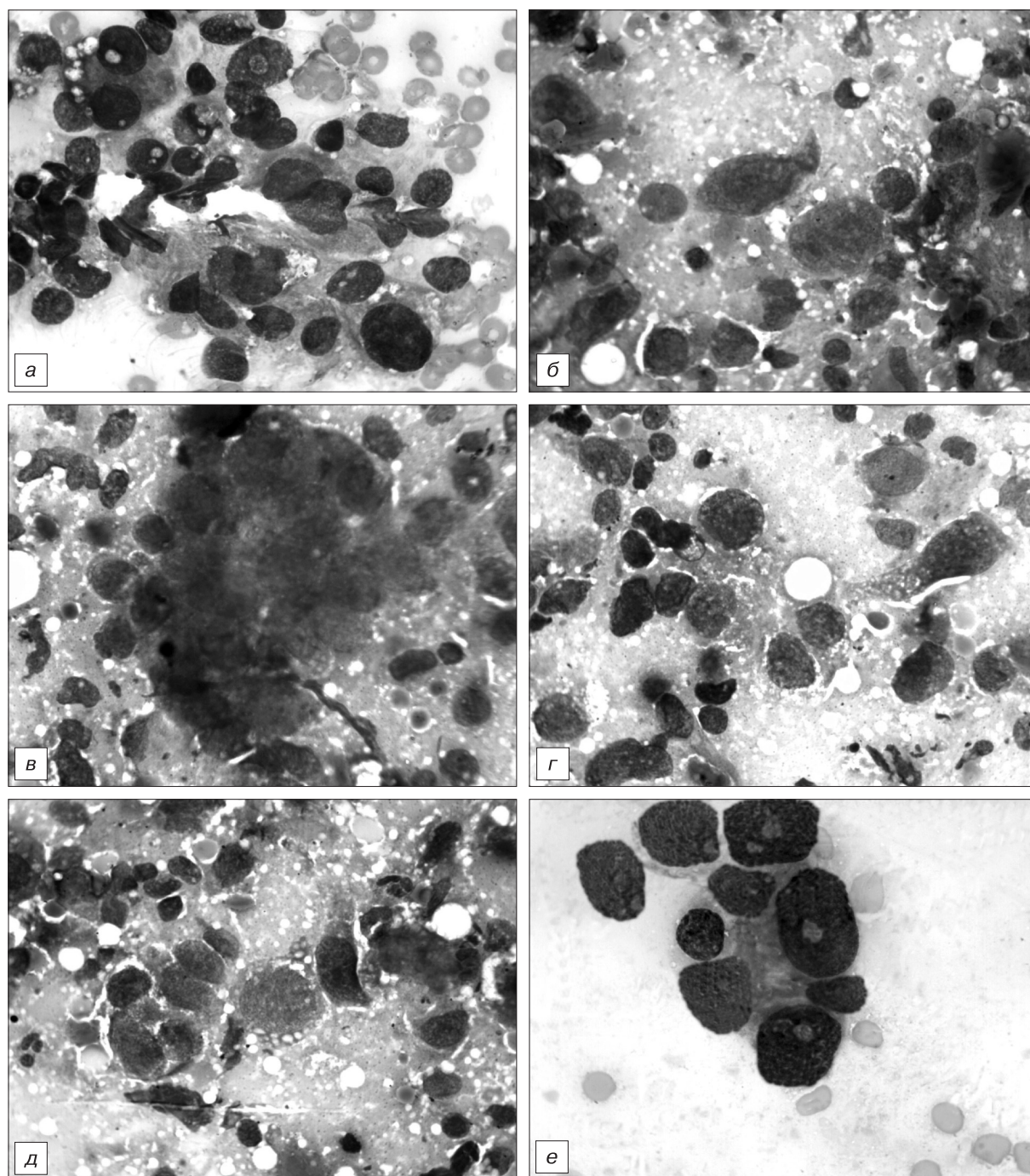


Рис. 6. Низкодифференцированная аденокарцинома.

a—e — комплексы клеток разнообразной формы с выраженными признаками полиморфизма. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

точного цикла более 10% клеток, сходное содержание этих клеток наблюдалось у 1 больного при умереннодифференцированной аденокарциноме, а при низкодифференцированной аденокарциноме у 6 (42,9%) больных. В группе больных с низкодифференцированной аденокарциномой по сравнению со всеми остальными группами было статистически достоверно больше опухолей, содержащих более 10% клеток в G2+M-фазе клеточного цикла ($p < 0,05$). Таким образом, при прогностически неблагоприятной низкой степени дифференцировки РПЖ отмечалось увеличение числа опухолей с повышенным содержанием клеток в G2+M-фазе клеточного цикла.

Четкая тенденция к увеличению индекса пролиферации прослеживается у больных с низкодифференци-

рованной аденокарциномой. Так, только у 10 (90,9%) больных при высокодифференцированной аденокарциноме индекс пролиферации был менее 18%, при умереннодифференцированной аденокарциноме — у 7 (70%), а при низкодифференцированной — только у 2 (14,2%) больных. Индекс пролиферации 18—25% наблюдался у 6 (42,9%) больных с низкодифференцированной аденокарциномой. Индекс пролиферации более 25% наблюдался у 1 больного с высокодифференцированной аденокарциномой, сходная пролиферативная активность выявлена у 3 (30%) больных с умереннодифференцированной аденокарциномой и у 6 (42,9%) больных с низкодифференцированной аденокарциномой. При сравнении индекса пролиферации в группах с разной степенью

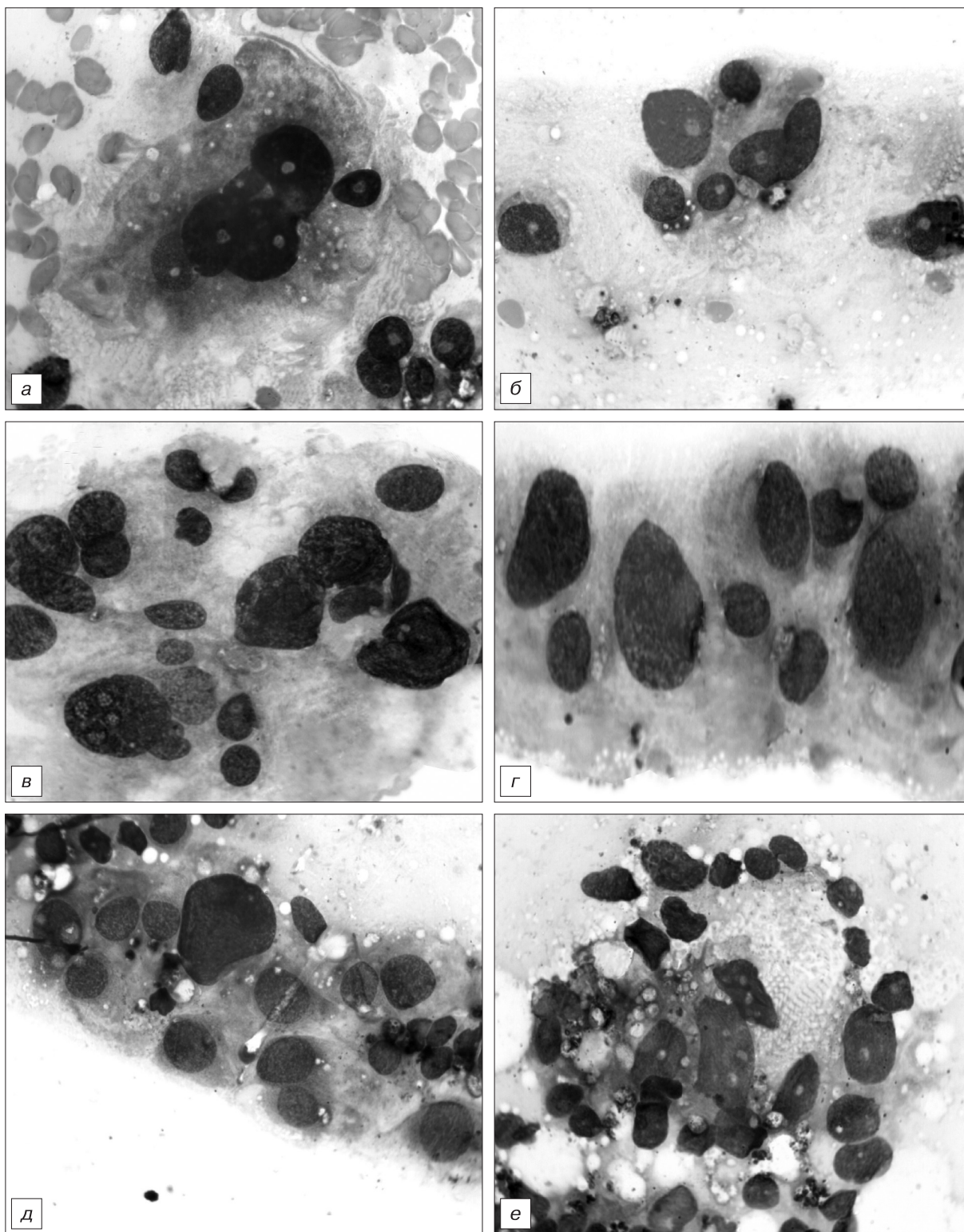


Рис. 7. Низкодифференцированная аденокарцинома.

а—е — комплексы из раковых клеток с резко выраженными признаками полиморфизма, клеточной и ядерной анаплазии, выражены нуклеолы. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

дифференцировки клеток опухоли получены достоверные статистические различия ($p < 0,05$).

Нами проведен анализ выживаемости больных РПЖ в зависимости от степени морфологической дифференцировки и плоидности опухоли. Выживаемость у больных с диплоидными опухолями при высокодифференцированной аденокарциноме составила после 1 года наблюде-

ния 100%, 2 лет — 100%, 3 лет — 100%, 4 лет — 67%, 5 лет — 67%. В группе больных при умереннодифференцированной аденокарциноме выживаемость составила после 1 года наблюдения 100%, 2 лет — 100%, 3 лет — 100%, 4 лет — 50%, 5 лет — 50%. У больных с низкодифференцированной аденокарциномой выживаемость составила после 1 года наблюдения 16,6% (1 больной), 2 лет — 0%.

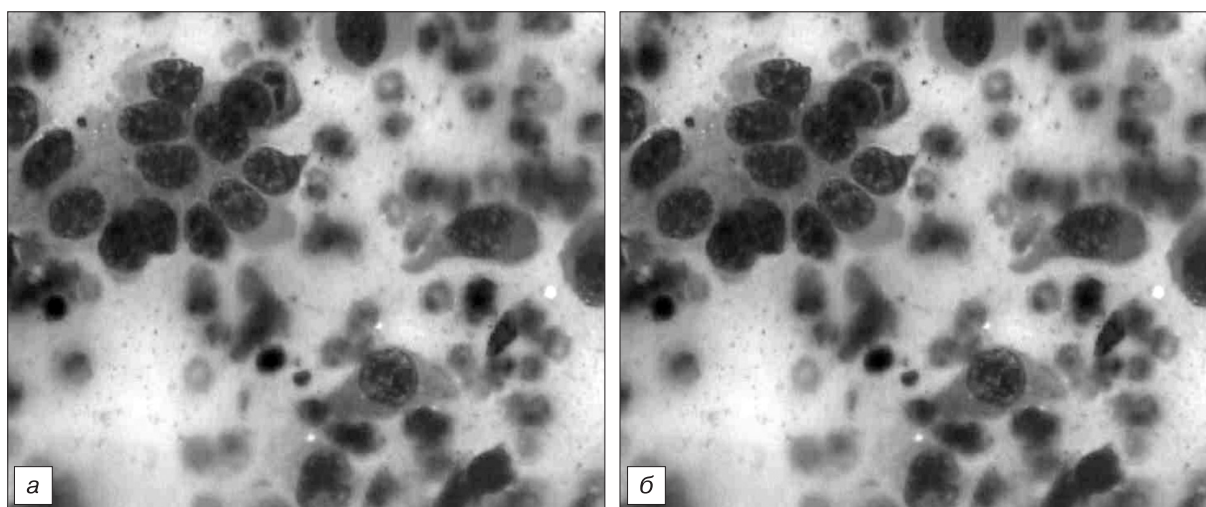


Рис. 8. Переходно-клеточный рак.

a, б — крупные опухолевые клетки разнообразной формы. Ядра клеток большие, располагаются эксцентрично, границы ядер отчетливые. Окраска по Паппенгейму; $\times 100$.

Выживаемость больных с высокодифференцированной аденокарциномой составила после 1 года наблюдения 100%, 2 лет — 100%, 3 лет — 75%, 4 лет — 75%, 5 лет — 50%, 6 лет — 50%. Выживаемость в группе больных с умереннодифференцированной аденокарциномой составила после 1 года наблюдения 100%, 2 лет — 60%, 3 лет — 40%, 4 лет — 40%, 5 лет — 40%. У больных с низкодифференцированной аденокарциномой выживаемость составила после 1 года наблюдения 87,5%, 2 лет — 0%.

Пятилетняя выживаемость больных с диплоидной высокодифференцированной аденокарциномой составила 67%, в группе больных с умереннодифференцированной аденокарциномой — 50%, а при низкодифференцированной аденокарциноме — 0%.

Самая низкая пятилетняя выживаемость отмечена у больных с анеуплоидными опухолями. Так, выживаемость больных при высокодифференцированной аденокарциноме составила 50%, при умереннодифференцированной аденокарциноме — 40%, при низкодифференцированной аденокарциноме — 0%.

Таким образом, на основании анализа взаимосвязи плоидности опухоли и степени ее морфологической дифференцировки отмечено, что снижение дифференцировки клеток прямо пропорционально увеличению анеуплоидных опухолей и количества клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла. При снижении степени морфологической дифференцировки РПЖ чаще наблюдались анеуплоидные опухоли с высоким содержанием, более 70%, анеуплоидных клеток в опухоли.

Количественные параметры клеток опухоли были проанализированы в зависимости от стадии РПЖ (классификация ВОЗ, Лион, 2004). Анализируемые группы больных были объединены в 2 подгруппы: с I—II стадией и с III—IV стадией РПЖ. При исследовании распределения больных в зависимости от ИДНК и степени распространения по системе TNM отмечено, что диплоидные опухоли встречаются чаще при ранних стадиях РПЖ. Так, у 6 (37,5%) больных при стадии T1—T2 выявлены диплоидные опухоли, у 10 (62,5%) — анеуплоидные. Как показал статистический анализ, частота анеуплоидных опухолей возрастала с увеличением стадии РПЖ. При III—IV стадии анеуплоидный РПЖ выявлен у 16 (84,2%) больных и только у 3 (15,8%) диплоидные опухоли ($p < 0,05$).

При анализе пятилетней выживаемости больных в зависимости от стадии РПЖ и плоидности выявлено, что выживаемость больных с диплоидным опухолями при I—II стадиях составила 66,6%, при III—IV стадиях — 50%. Низкая пятилетняя выживаемость наблюдалась у пациентов с анеуплоидной опухолью. Так, выживаемость больных с анеуплоидным РПЖ при I—II стадиях составила 33,3%, при III—IV стадиях — 18,1%.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что плоидность является важным прогностическим фактором у больных РПЖ. Анеуплоидия клеток опухоли чаще встречается при прогностически неблагоприятных стадиях РПЖ ($p < 0,05$).

В комплексе диагностических мероприятий особое значение приобретают методы, способствующие цитологической верификации, так как известно, что именно морфологическая структура новообразования часто определяет наиболее рациональный план лечения. Все вышеизложенное подчеркивает значение цитологической диагностики, а анализированный материал убедительно подтверждает ценность ее в своевременной диагностике РПЖ. Таким образом, мы согласны с выводами ряда авторов, что цитологическое исследование материала, полученного при ТПБ предстательной железы, является неотъемлемым, а в некоторых случаях одним из завершающих этапов диагностики РПЖ [11—12].

Возможность использования для диагностики и прогноза количественных параметров клеток опухоли, полученных с помощью лазерной ДНК-ПЦ, в зависимости от клинических, морфологических и клинко-лабораторных факторов прогноза при РПЖ позволила выявить некоторые особенности клинического течения диплоидного и анеуплоидного РПЖ. Со снижением степени морфологической дифференцировки РПЖ чаще наблюдались анеуплоидные опухоли с высоким содержанием (более 70%) анеуплоидных клеток в опухоли. У больных отмечена высокая пролиферативная активность опухолевых клеток в G2+M-фазе клеточного цикла и высокая пролиферативная активность опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла. Наиболее низкая выживаемость отмечена у больных с анеуплоидным низкодифференцированным РПЖ. По данным разных авторов, плоидность является прогностическим фактором у больных с низкой степенью дифференцировки опухоли при РПЖ [17—24]. Исследование ДНК показало, что

пациенты с диплоидным РПЖ имели более благоприятное клиническое течение заболевания и выше выживаемость, чем пациенты с анеуплоидными опухолями. При анализе фаз клеточного цикла выявлены при диплоидном и анеуплоидном РПЖ статистически достоверные различия по процентному содержанию клеток опухоли в G0/1-, S-, G2+M-фазах. Индекс пролиферации достоверно ниже ($p < 0,05$) в диплоидных опухолях по сравнению с анеуплоидными новообразованиями.

В нашем исследовании анеуплоидия коррелировала с любым из неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза у больных РПЖ. У этих больных статистически достоверно чаще наблюдались опухоли, содержащие менее 80% клеток в G0/1-фазе клеточного цикла, более 6% клеток в S-фазе и более 10% клеток в G2+M-фазе клеточного цикла при индексе пролиферации более 25% ($p < 0,05$). Выраженная пролиферативная активность указывает на более агрессивное биологическое поведение опухоли и объясняет высокий риск прогрессирования при наличии сочетания с известными классическими неблагоприятными факторами прогноза.

Исследования плоидности опухоли являются одним из звеньев, связывающих в онкологии клинические и лабораторные исследования, и одним из основных факторов прогноза при РПЖ. Полученные в результате проведенного исследования данные подтверждают прогностическое значение плоидности при РПЖ. Успех лечения РПЖ во многом зависит от учета клинико-морфологических характеристик и плоидности опухоли, только эти факторы позволяют индивидуально подойти к каждому больному при выборе тактики лечения [8, 17—26].

Выводы

1. Цитологическое исследование материала полученного с помощью ТПБ предстательной железы дает возможность не только констатировать наличие злокачественного новообразования, но и определить морфологическое строение опухоли.

2. Цитологическое исследование материала, полученного при ТПБ, явилось неотъемлемым, а в некоторых случаях завершающим этапом диагностики РПЖ на дооперационном уровне.

3. Неблагоприятные клинико-морфологические факторы прогноза у больных РПЖ сочетаются с несколькими количественными параметрами клеток опухоли: анеуплоидия, увеличение числа клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла, повышение их индекса пролиферации.

4. При РПЖ плоидность опухолевых клеток коррелировала со степенью морфологической дифференцировки клеток опухоли и стадией заболевания.

5. Анеуплоидия клеток РПЖ является одним из самых неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2008. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (прил. № 1): 1—160.
2. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Онкоурология. 2007; 4: 41—4.
3. Давыдов М. И. Латентная карцинома простаты. В кн. Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (Современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почек). М.; 2004: 1—60.

4. Канприн А. Д., Найговзина Н. Б., Иванов С. А. и др. Экономическая эффективность скрининга рака предстательной железы. Онкоурология. 2007; 4: 36—40.
5. Лоран О. Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. В кн.: Материалы XI съезда урологов России. М.; 2007: 5—13.
6. Плеханов А. Ю., Живов А. В., Велиев Е. И. и др. Возможности применения новых диагностических индексов при выявлении рака предстательной железы. Онкоурология. 2007; 3: 46—51.
7. Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы. Урология. 2005; 2: 40—2.
8. Теврюкова Н. С., Богатырев В. Н. Значение лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии (ДНК-ПЦ) в дифференциальной цитологической диагностике и прогнозе рака предстательной железы (РПДЖ). В кн.: VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ — г. Астана, 5—7 сентября 2012. Астана; 2012: 331—2.
9. Andriole G. L., Grawford E. D., Grubb R. L. et al. Mortality results from a randomized prostate — cancer screening trial. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1310—9.
10. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. et al. Screening and prostate — cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1320—8.
11. Петрова А. С., Полонская Н. Ю., Богатырев В. Н. Цитологические исследования в клинической лабораторной диагностике. В кн.: Меньшиков В. В., ред. Клиническая лабораторная аналитика. М.: Лабинформ; 1999; т. 2: 148—9.
12. Великанов К. А., Мальшикевич А. Б., Фикс А. Ф. О диагностике и лечении рака предстательной железы. Урология и нефрология. 1974; 3: 53—5.
13. John N. L. Trends in prostata cancer research. New York: Nova Publishers; 2005: 211—5.
14. Jacobs E. J., Rodriguez C., Bain E. B. Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in large U.S. cohort. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007; 16: 2213.
15. Bradford T. J., Tomlins S. A., Wang X. et al. Molecular markers of prostate cancer. Urol Oncol. 2006; 24: 538—51.
16. Joniau S., Abrahamsson P. A., Bellmunt J. et al. Current vaccination strategies for prostate cancer. Eur Urol. 2012; 61 (2): 290—306.
17. Haggarth L., Auer G., Busch C. et al. The significance of tumor heterogeneity for prediction of DNA ploidy of prostate cancer. The Prostate. 2005; 39 (5): 387.
18. Rode M., Flezar M. S., Kogoj-Rode M. et al. Image cytometric evaluation of nuclear texture features and DNA content of the reticular form of oral lichen planus. Anal. Quant. Cytol. Histol. 2006; 28 (5): 262—8.
19. Lorenzato M., Rey D., Durlach A. et al. DNA image cytometry on biopsies help the detection of localized Gleason 3+3 prostate cancer. J. Urol. 2004; 172: 1311—3.
20. Lockett K. L. DNA damage levels in prostate cancer cases and controls Carcinogenesis. Cancer. 2006; 27: 1187—93.
21. Mora L. B., Moscinski L. C., Diaz J. L. et al. Stage B prostate cancer: Correlation of DNA ploidy analysis with histological and clinical parameters. Cancer Control. 1999; 6: 587—91.
22. Sengupta S., Cheville J. C., Lohse C. M. et al. Conventional assessment of needle biopsy specimens is more useful than digital image analysis of proliferation and DNA ploidy in prediction of positive surgical margins at radical prostatectomy. J. Urol. 2006; 68 (1): 94—8.
23. Robinson K., Creed J., Reguly B. et al. Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. Prostate Cancer Prostat. Dis. 2010; 13 (2): 31—126.
24. Богатырев В. Н. Использование количественных методов исследования (компьютерной морфометрии и проточной цитометрии) в клинической цитологии. В кн.: Меньшиков В. В., ред. Клиническая лабораторная аналитика. М.: Лабинформ; 1999; т. 2: 176—7.
25. Reynolds M. A., Kastury K., Groskopf J. et al. Molecular markers for prostate cancer. Cancer Lett. 2007; 249: 5—13.
26. Albertsen P. C. A challenge to contemporary management of prostate cancer. Nature Clin. Pract. Urol. 2009; 6 (1): 12—3.

REFERENCES

1. Axel E. M., Davydov M. I. Cancerous neoplasms diseases of urinary and reproductive men organs in Russia 2008. JOURNAL of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2010; 21 (attachment N 1): 1—160 (in Russian).
2. Alexeev B. Y., Nyshko K. M. Recommendations of European urological association on diagnostic and treatment of prostate cancer. Oncourology journal 2007; 4 : 41—44 (in Russian).
3. Davydov M. I. Latent prostate cancer- In a book: "Oncology, urology: from the scientific researches to clinical practice (Modern opportunities of diagnostic and treatment of prostate, urinary bladder and kidneys tumors). M.; 2004: 1—60 (in Russian).
4. Kaprin A. D., Naygovzina N. B., Ivanov S. A. et al. Economical effectiveness of prostate cancer screening. Oncourology journal. 2007; 4: 36—40 (in Russian).
5. Loran O. B. Prostate cancer modern view on the problem. In "Materials of XI conference urologist of Russia. M.; 2007; 5—13 (in Russian).
6. Plekhanov A. Y., Zhivov A. V., Veliev E. I. et al. Opportunities of new diagnostic indices usage in prostate cancer elimination. Oncourology journal. 2007; 3: 46—51 (in Russian).
7. Pushkar D. Y., Govorov A. V. Prostate transrectal biopsy sequelae. Urology journal 2005; 2: 40—2 (in Russian).
8. Tevryukova N. S., Bogatyrev V. N. Significance of laser DNA-ductal cytometry in a differential cytological diagnosis and prostate cancer prognosis. Materials of VII conference of CIS oncologists and radiologists — Astana, 2012; 331—2 (in Russian).
9. Andriole G. L., Grawford E. D., Grubb R. L. et al. Mortality results from a randomized prostate — cancer screening trial. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1310—9.
10. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. et al. Screening and prostate — cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1320—8.
11. Petrova A. S., Polonskaya N. Y., Bogatyrev V. N. Cytological researches in clinical laboratory diagnostic. Edited by Menshikov V. V. M.: Labinform. 1999; 2: 148—9 (in Russian).
12. Velikanov K. A., Malyshevich A. B., Fix A. F. About a diagnostic and treatment of prostate cancer. Urology and nefrology. 1974; 3: 53—5 (in Russian).
13. John N. L. Trends in Prostate Cancer Research. Nova Publishers. 2005: 211—5.
14. Jacobs E. J., Rodriguez C., Bain E. B. Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in large U.S. cohort. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2007; 16: 2213.
15. Bradford T. J., Tomlins S. A., Wang X. et al. Molecular markers of prostate cancer. Urol Oncol. 2006; 24: 538—51.
16. Joniau S., Abrahamsson P. A., Bellmunt J. et al. Current vaccination strategies for prostate cancer. Eur. Urol. 2012; 61 (2): 290—306.
17. Haggarth L., Auer G., Busch C. et al. The significance of tumor heterogeneity for prediction of DNA ploidy of prostate cancer. The Prostate. 2005; 39 (5): 387.
18. Rode M., Flezar M. S., Kogoj-Rode M. et al. "Image cytometric evaluation of nuclear texture features and DNA content of the reticular form of oral lichen planus". Anal. Quant. Cytol. Histol. 2006; 28 (5): 262—8.
19. Lorenzato M., Rey D., Durlach A. et al. DNA image cytometry on biopsies help the detection of localized Gleason 3+3 prostate cancer. J. Urol. 2004; 172: 1311—3.
20. Locket K. L. DNA damage levels in prostate cancer cases and controls Carcinogenesis. Cancer. 2006; 27: 1187—93.
21. Mora L. B., Moscinski L. C., Diaz J. L. et al. Stage B prostate cancer: Correlation of DNA ploidy analysis with histological and clinical parameters. Cancer Control. 1999; 6: 587—91.
22. Sengupta S., Cheville J. C., Lohse C. M. et al. Conventional assessment of needle biopsy specimens is more useful than digital image analysis of proliferation and DNA ploidy in prediction of positive surgical margins at radical prostatectomy. J. Urol. 2006; 68 (1): 94—8.
23. Robinson K., Creed J., Reguly B. et al. Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. Prostate Cancer Prostat. Dis. 2010; 13 (2): 31—126.
24. Bogatyrev V. N. Usage of numeral diagnostic methods (computer morphometria and flow cytometry in clinical cytology. Clinical laboratory analytics/edited by Menshikov V. V. M.: Labinform; 1999; 2: 176—7 (in Russian).
25. Reynolds M. A., Kastury K., Groskopf J. et al. Molecular markers for prostate cancer. Cancer Lett. 2007; 249: 5—13.
26. Albertsen P. C. A challenge to contemporary management of prostate cancer. Nat. Clin. Pract. Urol. 2009; 6 (1): 12—3.

Поступила 07.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-006.04-091.8-037

И. П. Бобров¹, Т. М. Черданцева¹, В. М. Брюханов¹, В. В. Климачев¹, А. М. Авдалин², А. Ю. Долгатов¹, А. В. Казарцев

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ОБЛАСТИ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА (AgNOR) ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ²Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

В работе исследовано прогностическое значение количественной оценки аргирофильных белков области ядрышковых организаторов (AgNOR) опухолевых клеток при почечно-клеточном раке. Материалом для исследования послужил операционный материал 82 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,4±1,1 года. Мужчин было 37 (45,1%), женщин — 45 (54,9%). Выявлены корреляционные взаимосвязи AgNORs-клеток опухоли с клинической стадией ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,60$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), градацией опухоли по Fuhrman ($r = 0,66$; $p = 0,0001$) и послеоперационной выживаемостью больных ($r = -0,61$; $p = 0,0001$). Не было обнаружено взаимосвязи AgNORs с полом ($r = 0,006$; $p = 0,56$), возрастом ($r = 0,09$; $p = 0,45$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,19$; $p = 0,09$). Подсчет AgNORs в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Высокий уровень AgNORs в клетках опухоли — неблагоприятный фактор в предсказании выживаемости больных.

Ключевые слова: рак почки, AgNORs, прогноз.