

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КАРИОМЕТРИЯ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В БИОПТАТАХ И МАЗКАХ-ОТПЕЧАТКАХАндрей Валентинович Тараненко¹, Юрий Климентьевич Батороев²,
Ольга Валерьевна Бакланова^{1,3}, Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2,3}¹Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье представлены результаты кариометрии ацинарной аденокарциномы предстательной железы в биоптатах и мазках-отпечатках в группах с разной суммой Глисона (степенью злокачественности) 6, 7 и 8-10. Выявлены статистически значимые различия морфометрических характеристик ядер опухолевых клеток (длинный и короткий диаметры ядер и ядрышек опухолевых клеток, их площадь и периметр) в биоптатах при сравнении групп с суммой Глисона 6 и 7, а также ядрышек с суммой 6 и 7, 7 и 8-10. В мазках-отпечатках различия значимы при сравнении параметров ядер и ядрышек в группах с суммой Глисона 6 и 7, 7 и 8-10. Кроме того, показаны тенденции к увеличению длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек опухолевых клеток с возрастанием суммы Глисона. Результаты исследования свидетельствуют о кариометрических различиях в клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы в группах с разными значениями суммы Глисона.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кариометрия, сумма Глисона, прогноз.

COMPARATIVE KARIOMETRY OF ACINAR ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREE OF MALIGNANCY IN BIOPSIES AND SMEARSA. V. Taranenko¹, Y. K. Batoroev², O. V. Baklanova^{1,3}, V. V. Dvornichenko^{1,2,3}¹Irkutsk Regional Oncology Center; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ³Irkutsk State Medical University)

Summary. The results of kariometric parameters of acinar adenocarcinoma of the prostate in biopsies and smears in the group with Gleason score of (degree of malignancy) 6, 7 and 8-10 have been presented in the paper. There were statistically significant differences in morphometric characteristics of the nuclei of tumor cells (long and short diameters of the nuclei and nucleoli of tumor cells, their area and perimeter) in biopsy samples when compared with the Gleason score of groups of 6 and 7, as well as the nucleolus with the Gleason score of 6 and 7, 7 and 8-10. In smears differences were reliable when comparing the parameters of the nuclei and nucleoli in groups with a Gleason score of 6 and 7, 7 and 8-10. In addition, there were shown the tendencies of increase in long and short diameters, area and perimeter of the nuclei and nucleoli of tumor cells with increasing of Gleason score. These studies indicate the kariometric differences in the cells of acinar adenocarcinoma of the prostate in the groups with different Gleason scores.

Key words: prostate cancer, kariometry, Gleason score, prognosis.

Известно, что клиническая агрессивность рака предстательной железы (РПЖ) колеблется в широких пределах. У некоторых больных опухоль очень быстро приводит к летальному исходу вследствие метастазирования, другие больные живут длительно без прогрессирования заболевания. Естественно, возникает вопрос идентификации тех признаков и маркеров, которые могли бы прогнозировать биологический потенциал опухолевых клеток у конкретного больного, а также помочь в выборе тактики лечения, учитывая разное поведение и степень злокачественности опухоли [1].

Многими исследователями отмечено, что морфометрические особенности клеток РПЖ являются важными с точки зрения прогноза клинического течения заболевания [11]. Тем не менее, коллегия американских патологов отнесла морфометрические особенности клеток РПЖ к категории недостаточно исследованных для доказательства их прогностической значимости [10]. В связи с этим морфометрия опухолевых клеток не входит в диагностический алгоритм при РПЖ и является предметом научного поиска. Однако, по сравнению с другими достаточно субъективными способами морфологической оценки степени агрессивности РПЖ, морфометрия относится к количественным методам, что делает ее объектом пристального внимания.

По литературным данным, наиболее важными прогностическими кариометрическими маркерами РПЖ являются размер, форма, коэффициент округлости и объем ядер опухолевых клеток, а также размеры и количество ядрышек [2,3,4,6,8]. Результаты многочисленных исследований указывают на их независимые прогностические свойства. Тем не менее, опубликованные

исследования характеризуются недостаточными сведениями в отношении морфометрических особенностей клеток РПЖ в группах с разными значениями суммы Глисона [9]. В связи с этим вопросы кариометрии клеток ацинарной аденокарциномы предстательной железы остаются актуальными.

Целью исследования является выявление морфофункциональных особенностей ядер клеток ацинарной аденокарциномы простаты в биоптатах и мазках-отпечатках в группах с суммой Глисона 6, 7 и 8-10.

Материалы и методы

Объектом исследования служили столбиковые биоптаты простаты длиной 20 мм и сделанные с них мазки-отпечатки, которые получены от 62 больных РПЖ в возрасте от 50 до 84 лет (средний возраст 67,7 ± 9 лет) при трансректальной мультифокальной биопсии под контролем УЗИ. У всех больных имела место инвазивная ацинарная аденокарцинома, которая в соответствии со степенями злокачественности градационной системы Глисона была классифицирована в три различные прогностические группы – «6», «7» и «8-10» (8+9+10). В биоптатах и мазках-отпечатках от каждого больного проводились измерения длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек на 30 опухолевых клетках. Так, в группе с суммой Глисона 6, в общем, осуществлено по 300 измерений ядер и ядрышек опухолевых клеток в гистологических и цитологических микропрепаратах, полученных от 10 пациентов (объем выборки n=300). По аналогии, в группе с суммой Глисона 7 проведено по 540 измерений ядер и ядрышек

опухолевых клеток от 18 больных (n=540), и в группе 8-10 выполнено по 1020 измерений на материале, полученном от 34 больных (n=1020).

Столбиковые биоптаты фиксировали в нейтральном 10% формалине в течение 24 час и заливали в парафин. Затем изготавливали срезы, которые окрашивали стандартными красителями гематоксилином и эозином.

Мазки-отпечатки биоптатов предстательной железы высушивали на воздухе, фиксировали в растворе Май-Грюнвальда в течение 5 мин., окрашивали азуром П-эозином при комнатной температуре в течение 10 мин. в разведение мачочного раствора с водой в соотношении 1:4 (рН=7,0). Готовые мазки ополаскивали в водопроводной воде и высушивали на воздухе.

Кариометрические исследования проводили на микроскопе "Carl Zeiss" (модель «Jenaval»), оснащенного цифровой видеокамерой. Измерения длинного и короткого диаметра, площади и периметра ядер и ядрышек опухолевых клеток осуществляли при помощи компьютерного анализатора изображения ImageScope M (2008).

Статистическую обработку (средние значения (M), стандартное отклонение (σ), проверка нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий групп с применением U-критерия Манна-Уитни) проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) [12]. Различия считали значимыми при $p < 0,01$. Результаты измерений в статье представлены в виде средней арифметической исследуемой группы и её стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) [5].

Результаты и обсуждение

Данные кариометрии ацинарной аденокарциномы простаты в гистологических микропрепаратах (табл. 1). При сумме Глисона 6 длинный диаметр ядер составил $7,38 \pm 1,19$ мкм, короткий – $5,67 \pm 0,99$ мкм, площадь –

Данные кариометрии в гистологических препаратах
($M \pm \sigma$ при уровне значимости $p < 0,01$)

Сумма Глисона	Длинный диаметр ядра, мкм	Короткий диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Периметр ядра, мкм
6 (n=300)	$7,38 \pm 1,19$	$5,67 \pm 0,99$	$32,03 \pm 10,04$	$20,95 \pm 3,10$
7 (n=540)	$8,38 \pm 1,72^*$	$6,45 \pm 1,33^*$	$41,82 \pm 16,82^*$	$23,77 \pm 4,56^*$
«8-10» (n=1020)	$8,41 \pm 1,62$	$6,39 \pm 1,21$	$40,97 \pm 15,07$	$23,75 \pm 4,45$

$32,03 \pm 10,04$ мкм², периметр – $20,95 \pm 3,10$ мкм. При сумме Глисона 7 длинный диаметр ядер составил $8,38 \pm 1,72$ мкм, короткий – $6,45 \pm 1,33$ мкм, площадь – $41,82 \pm 16,82$ мкм², периметр – $23,77 \pm 4,56$ мкм. При сумме Глисона «8-10» длинный диаметр ядер составил $8,41 \pm 1,62$ мкм, короткий – $6,39 \pm 1,21$ мкм, площадь – $40,97 \pm 15,07$ мкм², периметр – $23,75 \pm 4,45$ мкм. Различия кариометрических параметров (длинный и короткий диаметры, площадь и периметр ядер) в биоптатах статистически значимы при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10» ($p < 0,01$). Различия статистически незначимы при сравнении групп «7 и 8-10» ($p > 0,05$).

Данные кариометрии ацинарной аденокарциномы простаты в мазках-отпечатках (табл. 2). При сумме Глисона 6 длинный диаметр ядер составил $11,02 \pm 1,72$ мкм, короткий – $9,00 \pm 1,52$ мкм, площадь – $75,66 \pm 21,72$ мкм², периметр – $32,01 \pm 4,76$ мкм. При сумме Глисона 7 длинный диаметр ядер составил $13,45 \pm 2,94$ мкм, короткий – $10,8 \pm 2,52$ мкм, площадь – $114,78 \pm 53,50$ мкм², периметр – $38,87 \pm 8,40$ мкм. При сумме Глисона «8-10» длинный диаметр ядер составил $14,76 \pm 2,76$ мкм, короткий – $11,39 \pm 2,19$ мкм, площадь – $129,10 \pm 44,93$ мкм², периметр – $41,92 \pm 7,40$ мкм. Различия по всем кариометрическим параметрам в мазках-отпечатках статистически значимы при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10», «7 и 8-10» ($p < 0,01$).

Таблица 2

Данные кариометрии в мазках-отпечатках
($M \pm \sigma$ при уровне значимости $p < 0,01$)

Сумма Глисона	Длинный диаметр ядра, мкм	Короткий диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Периметр ядра, мкм
6 (n=300)	$11,02 \pm 1,72$	$9,00 \pm 1,52$	$75,66 \pm 21,72$	$32,01 \pm 4,76$
7 (n=540)	$13,45 \pm 2,94^*$	$10,80 \pm 2,52^*$	$114,78 \pm 53,50^*$	$38,87 \pm 8,40^*$
«8-10» (n=1020)	$14,76 \pm 2,76^*$	$11,39 \pm 2,19^*$	$129,10 \pm 44,93^*$	$41,92 \pm 7,40^*$

мкм², периметр – $32,01 \pm 4,76$ мкм. При сумме Глисона 7 длинный диаметр ядер составил $13,45 \pm 2,94$ мкм, короткий – $10,8 \pm 2,52$ мкм, площадь – $114,78 \pm 53,50$ мкм², периметр – $38,87 \pm 8,40$ мкм. При сумме Глисона «8-10» длинный диаметр ядер составил $14,76 \pm 2,76$ мкм, короткий – $11,39 \pm 2,19$ мкм, площадь – $129,10 \pm 44,93$ мкм², периметр – $41,92 \pm 7,40$ мкм. Различия по всем кариометрическим параметрам в мазках-отпечатках статистически значимы при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10», «7 и 8-10» ($p < 0,01$).

Таблица 3

Данные нуклеометрии в гистологических препаратах
($M \pm \sigma$ при уровне значимости $p < 0,01$)

Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм	Короткий диаметр ядрышек, мкм	Площадь ядрышек, мкм ²	Периметр ядрышек, мкм
6 (n=300)	$1,71 \pm 0,54$	$1,69 \pm 0,52$	$2,41 \pm 1,41$	$5,38 \pm 1,69$
7 (n=540)	$2,01 \pm 0,66^*$	$1,97 \pm 0,61^*$	$3,33 \pm 2,15^*$	$6,30 \pm 2,04^*$
«8-10» (n=1020)	$2,27 \pm 0,78^*$	$2,25 \pm 0,80^*$	$4,37 \pm 3,23^*$	$7,16 \pm 2,41^*$

Данные нуклеометрии ацинарной аденокарциномы простаты в гистологических микропрепаратах (табл. 3). При сумме Глисона 6 длинный диаметр ядрышек составил $1,71 \pm 0,54$ мкм, короткий – $1,69 \pm 0,52$ мкм, площадь – $2,41 \pm 1,41$ мкм², периметр – $5,38 \pm 1,69$ мкм. При сумме Глисона 7 длинный диаметр ядрышек составил $2,01 \pm 0,66$ мкм, короткий – $1,97 \pm 0,61$ мкм, площадь – $3,33 \pm 2,15$ мкм², периметр – $6,30 \pm 2,04$ мкм. При сумме Глисона «8-10» длинный диаметр ядрышек составил $2,27 \pm 0,78$ мкм, короткий – $2,25 \pm 0,80$ мкм, площадь – $4,37 \pm 3,23$ мкм², периметр – $7,16 \pm 2,41$ мкм. Различия статистически значимы по всем нуклеометрическим параметрам в биоптатах при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10», «7 и 8-10» ($p < 0,01$).

Таблица 4
Данные нуклеометрии в мазках-отпечатках (табл. 4).

При сумме Глисона 6 длинный диаметр ядрышек составил $1,87 \pm 0,69$ мкм, короткий – $1,80 \pm 0,64$ мкм, площадь – $2,85 \pm 1,84$ мкм², периметр – $5,69 \pm 1,91$ мкм. При сумме Глисона 7 длинный диаметр ядрышек составил $2,63 \pm 0,82$ мкм, короткий – $2,55 \pm 0,76$ мкм, площадь – $5,72 \pm 3,44$ мкм², периметр – $8,11 \pm 2,47$ мкм. При сумме Глисона «8-10» длинный диаметр ядрышек составил $3,28 \pm 1,06$ мкм, короткий – $3,07 \pm 0,92$ мкм, площадь – $8,59 \pm 5,45$ мкм², периметр – $9,98 \pm 3,00$ мкм. Различия статистически значимы по всем нуклеометрическим параметрам в биоптатах при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10», «7 и 8-10» ($p < 0,01$).

Таблица 4

Данные нуклеометрии в мазках-отпечатках
($M \pm \sigma$ при уровне значимости $p < 0,01$)

Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм	Короткий диаметр ядрышек, мкм	Площадь ядрышек, мкм ²	Периметр ядрышек, мкм
6 (n=300)	$1,87 \pm 0,69$	$1,80 \pm 0,64$	$2,85 \pm 1,84$	$5,69 \pm 1,91$
7 (n=540)	$2,63 \pm 0,82^*$	$2,55 \pm 0,76^*$	$5,72 \pm 3,44^*$	$8,11 \pm 2,47^*$
«8-10» (n=1020)	$3,28 \pm 1,06^*$	$3,07 \pm 0,92^*$	$8,59 \pm 5,45^*$	$9,98 \pm 3,00^*$

периметр – $9,98 \pm 3,00$ мкм. Различия статистически значимы по всем нуклеометрическим параметрам в биоптатах при сравнении групп со значениями суммы Глисона «6 и 7», «6 и 8-10», «7 и 8-10» ($p < 0,01$).

Определение клиническим патологом степени злокачественности РПЖ в биоптатах и послеоперационном материале осуществляется субъективно качественной оценкой гистоморфологических особенностей опухоли в соответствии с критериями градационной системы Глисона [1]. Последняя отнесена коллегией американских патологов к категории факторов, прогностическая значимость которых доказана и определяет тактику лечения [11]. Тем не менее, некоторыми авторами сообщается, что оценка степени злокачественности РПЖ по Глисону характеризуется недостаточно высокой воспроизводимостью при исследовании биопсийного материала [7,13]. Так, при гистологической оценке биоптатов предстательной железы в 33-45% случаев ацинарных аденокарцином сумма Глисона занижается, а в 4-32% завышается [14]. Поэтому в целях повышения точности определения степени злокачественности РПЖ некоторыми уропатологами предпринимались попытки изучить взаимосвязь между морфологическими характеристиками ядер опухолевых клеток и прогнозом течения заболевания. Так, по данным литературы наиболее значимыми прогностическими морфометрическими маркерами являются размер, форма, коэффициент округлости и объем ядер опухолевых клеток, а также размеры и количество ядрышек [2,3,4,6,8]. В месте с тем в литературе недостаточно сведений в отношении морфометрических особенностей ядер клеток РПЖ в группах больных с разными значениями суммы Глисона [9].

Данные проведенного исследования свидетельствуют в пользу существования кариометрических различий клеток ацинарной аденокарциномы предстательной же-

лезы в группах с суммой Глисона 6, 7 и 8-10. Отмечены тенденции к увеличению длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек опухолевых клеток с возрастанием суммы Глисона. Так, статистически значимые различия в гистологических образцах по морфометрическим характеристикам ядер выявлены между суммами Глисона 6 и 7 (в группах 7 и 8-10 различия статистически незначимы), ядрышек между суммами 6 и 7, 7 и 8-10 ($p < 0,01$). В мазках-отпечатках статистически значимые различия отмечены по морфометрическим параметрам ядер между группами 6 и 7, 7 и 8-10, аналогично по характеристикам ядрышек между суммами 6 и 7, 7 и 8-10 ($p < 0,01$).

Результаты исследования предполагают, что степень злокачественности ацинарной аденокарциномы предстательной железы сопряжена с морфометрическими особенностями ядер опухолевых клеток. Оценка степени злокачественности ацинарной аденокарциномы по величине ядер опухолевых клеток точнее в цитологических, нежели в гистологических образцах ткани. Величина ядрышек клеток ацинарной аденокарциномы находятся в прямой пропорциональной зависимости от степени злокачественности опухоли при оценке биопсийных и цитологических образцов предстательной железы. С возрастанием суммы Глисона РПЖ размеры ядер и ядрышек клеток увеличиваются, что отражает повышенную функциональную активность раковых клеток и скорость опухолевого роста. Таким образом, при определении степени злокачественности ацинарной аденокарциномы простаты гистологический и цитологический методы являются взаимодополняющими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 352 с.
2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов – Пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2011. – С.32.
3. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. – М.: Практическая медицина, 2011. – 128 с.
4. Aydin H., Zhou M., Herawi M., Epstein J.I. Number and location of nucleoli and presence of apoptotic bodies in diagnostically challenging cases of prostate adenocarcinoma on needle biopsy // Hum. Pathol. – 2005. – Vol. 36. №11. – P.1172-1177.
5. Bostwick D.G. Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer. A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 1998. – Vol. 20. №5. – P.323-342.
6. Bostwick D.G., Foster C.S. Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer // Semin. Urol. Oncol. – 1999. – Vol. 17. №4. – P.222-272.
7. Bostwick D.G., Grignon D., Amin M.B., et al. Prognostic

factors in prostate cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999 // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P.995-1000.

8. Buhmeida A., Kuopio T., Collan Y. Nuclear size and shape in fine needle aspiration biopsy samples of the prostate // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2000. – Vol. 22. №4. – P.291-298.

9. Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer // Diagn Pathol. – 2006. – Vol. 1. №4. – 15 p.

10. Cintra M., Billis A. Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Böcking grading systems // Int. Urol. Nephrol. – 1991. – Vol. 23. №5. – P.449-454.

11. Choi N.G., Sohn J.H., Park H.W., Jung T.Y. Apoptosis and nuclear shapes in benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma: comparison with and relation to Gleason score // Int. J. Urol. – 1999. – Vol. 6. №1. – P.13-18.

12. Mohler J.L., Figlethaler W.M., Zhang X.Z., et al. Nuclear shape analysis for the assessment of local invasion and metastases in clinically localized prostate carcinoma // Cancer. – 1994. – Vol. 74. №11. – P.2996-3001.

13. Svanholm H., Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 1985. – Vol. 93. №2. – P.67-71.

14. Bostwick D.G., Cheng L. Urologic Surgical Pathology – 2nd Ed. – Edinburgh, 2008. – 487 p.

Информация об авторах: 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Иркутский областной онкологический диспансер,

e-mail: dvv@iood.ru, vv.dvornichenko@gmail.com; Тараненко Андрей Валентинович – врач-патологоанатом;

Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент, врач-патологоанатом; Бакланова Ольга Валерьевна – заведующий

отделением, к.м.н., ассистент; Дворниченко Виктория Владимировна – главный врач,

заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© КУЛИКОВ Л.К., ШАЛАШОВ С.В., МИХАЙЛОВ А.Л., БУСЛАЕВ О.А., ЕГОРОВ И.А., ПРИВАЛОВ Ю.А., СОБОТОВИЧ В.Ф., СМЕРНОВ А.А., ГОРБУНОВ И.А. – 2012

УДК616.34-007.43-031:611.957]-089.81

Ж(ДЖЕЙ)-ПЛАСТИКА ИЗ МИНИДОСТУПА

Леонид Константинович Куликов¹, Сергей Владимирович Шалашов², Александр Леонидович Михайлов², Олег Александрович Буслаев², Иван Александрович Егоров², Юрий Анатольевич Привалов¹, Владимир Филиппович Соботович¹, Алексей Анатольевич Смирнов¹, Игорь Александрович Горбунов²