

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тараненко Андрей Валентинович

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ В СОПОСТАВЛЕНИИ
С ГРАДАЦИОННОЙ СИСТЕМОЙ ГЛИСОНА**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ю. К. Батороев

Иркутск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ ПРОГНОЗА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1 Маркеры и факторы прогноза рака предстательной железы.....	9
1.2 Место и роль морфологических исследований в диагностике и прогнозе рака предстательной железы.....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Материалы исследования.....	28
2.2 Методы исследования.....	29
2.2.1 Получение материала для морфологического исследования.....	29
2.2.2 Изготовление гистологических микропрепаратов биопсийного и операционного материала.....	30
2.2.3 Морфологическое исследование биоптатов и операционного материала.....	31
2.2.4 Изготовление мазков-отпечатков биоптатов предстательной железы и их исследование.....	32
2.2.5 Фотодокументирование материала.....	33
2.2.6 Статистическая обработка данных.....	33
ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНВАЗИВНОЙ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ МИКРОПРЕПАРАТАХ.....	35
3.1 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6.....	35
3.2 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 7.....	37
3.3 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 8–10.....	41

3.4 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6.....	45
3.5 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 7.....	48
3.6 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 8–10.....	51
3.7 Цитоархитектонические эквиваленты грациям системы Глисона в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы.....	54
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИИ ЯДЕР И ЯДРЫШЕК КЛЕТОК ИНВАЗИВНОЙ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ МИКРОПРЕПАРАТАХ.....	59
4.1 Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10....	59
4.2 Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10.....	65
4.3 Нуклеоломорфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10....	72
4.4 Нуклеоломорфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10.....	78
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	85
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Число больных раком предстательной железы в мире прогрессивно растет. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения и улучшением качества диагностики заболевания, главной эпидемиологической особенностью которого является почти исключительное поражение лиц пожилого возраста [12]. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1 : 10 000. Среди всех больных раком предстательной железы мужчины в возрасте до 50 лет составляют только 0,1 %. Существенное увеличение риска заболевания наблюдается после 60 лет, при этом средний возраст больных составляет 72–74 года. В возрасте 85 лет и старше как минимум 75 % мужчин имеют гистологические изменения предстательной железы, соответствующие диагнозу «рак» [67; 122]. Однако зачастую присутствие очагов злокачественного роста не приводит к выраженной клинической манифестации заболевания и характеризуется индолентным течением. Поэтому большинство пациентов, у которых обнаружен рак предстательной железы, не нуждается в радикальном хирургическом вмешательстве. Неспособность дифференцировать агрессивные разновидности рака предстательной железы с индолентными потенциально «малоопасными» формами является одной из главных проблем современной простатологии [12].

К настоящему времени успехи в этом направлении ограничиваются лишь достижениями морфологов, определяющих важный для клиники прогностический показатель – сумму Глисона [91]. Тем не менее одной из значимых проблем морфологической верификации рака предстательной железы является высокая частота несоответствия этого показателя при исследовании операционного и биопсийного материала у одного и того же пациента («феномен миграции суммы Глисона»). Так, часто по биоптатам сумма Глисона занижается (33–45 %) или завышается (4–32 %) [46; 74; 118]. Во-первых, это обусловлено тем, что в методологии определения суммы Глисона присутствует доля субъективизма, что не позволяет достичь абсолютной точности, независимо от того, насколько

отработана сама градационная система. Во-вторых, биопсийный материал характеризуется ограниченным количеством исследуемой опухолевой ткани, которая, как известно, обладает чрезвычайной гетерогенностью гистоархитектоники [140].

Таким образом, необходим поиск способов повышения точности определения суммы Глисона на этапе диагностики рака предстательной железы. Одним из возможных путей решения обозначенной проблемы может стать определение суммы Глисона в гистологических и цитологических микропрепаратах с применением метода компьютерной карионуклеоморфометрии. При этом гистологический и цитологический методы могут рассматриваться в совокупности и дополнять друг друга.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность данной проблемы для клинической медицины.

Цель исследования

Изучить гисто- и цитоморфологические характеристики инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы и соотнести их с градационной системой Глисона.

Задачи исследования

1. Провести анализ инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в сопоставлении с ее гистологическим строением и выделением цитоархитектонических эквивалентов градациям системы Глисона.

2. Изучить морфометрические характеристики ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10.

3. Изучить морфометрические характеристики ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10.

4. Разработать алгоритм комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы по биопсийному материалу.

Научная новизна

Впервые выполнено комплексное морфологическое исследование инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы на цитологическом (мазки-отпечатки биоптатов) и гистологическом (срезы биоптатов) уровнях.

Впервые проведено сопоставление гистоархитектоники инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в гистологических микропрепаратах с опухолевыми структурами, определяемыми в цитологических микропрепаратах. В результате установлены цитоархитектонические эквиваленты градам системы Глисона 3, 4 и 5 в мазках-отпечатках биоптатов.

Впервые выполнено карио- и нуклеоломорфометрическое исследование клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов, в котором выявлено увеличение значений морфометрических показателей и нарастание полиморфизма ядер и ядрышек клеток опухоли с возрастанием суммы Глисона.

Впервые разработан алгоритм комплексной оценки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы для биопсийного материала с учетом архитектоники в гистологических и цитологических микропрепаратах, а также морфометрических параметров ядер и ядрышек клеток опухоли в мазках-отпечатках.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют и уточняют имеющиеся представления о гистологических и цитологических особенностях инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в сопоставлении с градационной системой Глисона.

Полученные новые данные, касающиеся цитоморфологических особенностей инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы, позволяют снизить вероятность ошибочного определения суммы Глисона по биопсийному материалу, обосновать прогностическую группу и, соответственно, план лечения.

Важным практическим результатом исследования является разработка алгоритма комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы для биопсийного материала.

Полученные данные могут стать основой разработки компьютерной программы для выполнения автоматизированного карионуклеоломорфометрического исследования в цитологических микропрепаратах с целью объективизации морфологической оценки рака предстательной железы на этапе диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Архитектоника инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в гистологических и цитологических микропрепаратах однотипна, что позволяет выделить морфологические эквиваленты грациям 3, 4 и 5 системы Глисона в мазках-отпечатках биоптатов.

2. Ядра клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 6, 7 и 8–10 имеют морфометрические различия.

3. Ядрышки клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 6, 7 и 8–10 имеют морфометрические различия.

Апробация работы

Основные положения обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по вопросам модернизации онкологической службы регионального уровня (Красноярск, 2012), V Межрегиональной научно-практической конференции урологов

Байкальского региона по актуальным вопросам оперативной урологии и онкоурологии (Чита, 2012), на X Юбилейном съезде ассоциации клинических цитологов России (Смоленск, 2013).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска и ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», а также в учебный процесс кафедры онкологии с курсом патологической анатомии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных научных результатов материалов диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственного исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 32 таблиц и 37 рисунков. Указатель литературы представлен 146 источниками, из которых 113 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ ПРОГНОЗА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Маркеры и факторы прогноза рака предстательной железы

Клиническая агрессивность инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колеблется в широких пределах. У некоторых больных опухоль метастазирует и приводит к смерти очень быстро, другие пациенты живут с локальной формой рака многие годы без прогрессирования заболевания [15]. Естественно, возникает вопрос идентификации тех признаков и маркеров, которые могли бы прогнозировать биологический потенциал злокачественных клеток у конкретного пациента, а также помочь в выборе тактики лечения с учетом различий в поведении и степени агрессивности опухоли.

Коллегия американских патологов подразделяет прогностические факторы при раке предстательной железы (РПЖ) на три категории [48; 102] (таблица 1). Категория I включает в себя факторы, которые хорошо обоснованы в литературе и рекомендуются для широкого клинического использования. В эту категорию входят: уровень сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), сумма Глисона, патоморфологическая стадия заболевания по системе TNM, состояние краев резекции. Категория II включает в себя факторы, которые широко изучены как биологически, так и клинически, но их прогностическую значимость еще необходимо обосновывать в статистически надежных исследованиях. Сюда относятся плоидность ДНК, объем опухоли и ее гистологический вариант. Категория III включает в себя факторы, прогностическая значимость которых еще недостаточно изучена. Это перинеуральный рост, микрометастазы в лимфатических узлах, плотность капилляров опухоли, ядерные особенности (за исключение плоидности ДНК), нейроэндокринная дифференцировка, маркеры пролиферации, а также некоторые молекулярные маркеры.

Таблица 1 – Прогностические факторы при раке предстательной железы [102]

Категория	Прогностические факторы
I	Уровень ПСА Сумма Глисона Патоморфологическая стадия заболевания по системе TNM Состояние краев резекции
II	Плоидность ДНК Объем опухоли Гистологический вариант
III	Периневральная инвазия Микрометастазы в лимфатических узлах Ядерные особенности Пролиферативная активность Нейроэндокринная дифференцировка в опухоли Плотность сосудов микроциркуляторного русла в опухоли Некоторые молекулярные маркеры

Таким образом, морфологические методы исследования РПЖ имеют первостепенное значение в определении индивидуального прогноза течения заболевания и тактики лечения.

«Золотым стандартом» при лечении пациентов с местно-распространенной формой рака остается радикальная простатэктомия [15]. Показаниями к проведению хирургического лечения являются: ожидаемая продолжительность жизни пациента 10 лет и более (мужчины моложе 65 лет), 1–2 стадия заболевания, сумма Глисона ≤ 7 , уровень ПСА ≤ 15 нг/мл [3; 39]. В связи с этим необходим строгий отбор больных для хирургического лечения.

Международная классификация злокачественных опухолей системы TNM 7-го пересмотра (2009) выделяет 4 прогностические группы РПЖ (таблица 2) [14]:

- группа I характеризуется локализованной опухолью (T1–2aN0M0) с уровнем ПСА сыворотки крови < 10 нг/мл и суммой Глисона ≤ 6 ;

- группа II подразделена на две подгруппы – IIa и IIb. Пациенты подгруппы IIa характеризуется локализованной опухолью (T1a–cN0M0) с уровнем ПСА

сыворотки крови < 20 нг/мл и суммой Глисона 7. Также к этой подгруппе относят пациентов с локализованной опухолью (T1a–cN0M0), уровнем ПСА сыворотки крови 10–20 нг/мл и суммой Глисона ≤ 6 . Кроме того, сюда же включены пациенты с локализованной опухолью (T2N0M0), уровнем ПСА сыворотки крови < 20 нг/мл и суммой Глисона ≤ 7 . Подгруппа IIb характеризуется локализованной опухолью (T1–2N0M0) с любым уровнем ПСА сыворотки крови и любой суммой Глисона;

- группа III характеризуется местно-распространенной опухолью (T3N0M0) с любым уровнем ПСА сыворотки крови и любой суммой Глисона;

- группа IV характеризуется местно-распространенным РПЖ (T4N0M0) с любым уровнем ПСА сыворотки крови и любой суммой Глисона. Также в эту прогностическую группу относят пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов, независимо от размера и распространенности опухоли ($T_{\text{любая}}N1M0$), с любым уровнем ПСА сыворотки крови и любой суммой Глисона. Кроме того, сюда относят больных с отдаленными метастазами опухоли, независимо от ее распространенности и поражения лимфатических узлов ($T_{\text{любая}}N_{\text{любая}}M1$), с любым уровнем ПСА сыворотки крови и любой суммой Глисона.

Оперативное лечение эффективно у пациентов I и II прогностических групп и не показано больным III и IV групп. Однако нельзя не отметить тот факт, что у лиц I и II групп с клинической 1–2 стадией заболевания при исследовании операционного материала после радикальной простатэктомии в 30–35 % случаев выявляется экстрапростатическое распространение опухоли, что соответствует, по меньшей мере, стадии T3aN0M0 [15]. Это увеличивает риск продолженного роста опухоли и отдаленного метастазирования, из чего следует, что клиническая стадия далеко не всегда соответствует истинной патологоанатомической. По некоторым данным, несовпадение клинической и патологоанатомической стадий при РПЖ имеет место у 48–78 % пациентов [77]. Таким образом, диагностика стадии заболевания на дооперационном этапе представляет определенные трудности.

Таблица 2 – Прогноз рака предстательной железы в зависимости от стадии заболевания, уровня простатического специфического антигена сыворотки крови и суммы Глисона [14]

Группа	T	N	M	ПСА, нг/мл	Сумма Глисона
I	T1a–c	N0	M0	< 10	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 10	≤ 6
IIa	T1a–c	N0	M0	< 20	7
	T1a–c	N0	M0	≥ 10 < 20	≤ 6
	T2a, b	N0	M0	< 20	≤ 7
IIb	T2c	N0	M0	Любой уровень	Любая
	T1–2	N0	M0	≥ 20	Любая
	T1–2	N0	M0	Любой уровень	≥ 8
III	T3a, b	N0	M0	Любой уровень	Любая
IV	T4	N0	M0	Любой уровень	Любая
	Любая T	N1	M0	Любой уровень	Любая
	Любая T	Любая N	M1	Любой уровень	Любая

Основными факторами риска экстрапростатического распространения РПЖ являются: стадия заболевания, уровень ПСА сыворотки крови, сумма Глисона [2]. Распространение опухоли за пределы органа и положительный край резекции характеризуют повышенный риск прогрессирования заболевания и снижение общей выживаемости. Так, по данным M. Ohori et al. (1995), вероятность беспрогрессивной выживаемости больных РПЖ в течение 7 лет с экстрапростатическим распространением и позитивными краями резекции составила 65 % при сумме Глисона ≤ 6 и 40 % при сумме Глисона ≥ 7.

Надежным фактором прогноза РПЖ является уровень сывороточного ПСА. Концентрация данного маркера в крови коррелирует с распространенностью и степенью злокачественности опухоли [14; 43; 49; 55; 99; 111; 113; 114; 120; 136]. Так, у пациентов с впервые выявленным, ранее не леченым РПЖ, при ПСА менее 20 нг/мл вероятность обнаружения метастатического поражения костной системы очень низкая, а при ПСА менее 10 нг/мл практически отсутствует [84]. Уровень

общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстрапростатическое распространение опухоли в 80 % случаев и поражение регионарных лимфатических узлов в 66 % случаев [112]. Значения ПСА более 100 нг/мл указывают на 100 %-е регионарное или отдаленное метастазирование [68].

Корреляция между уровнем ПСА и суммой Глисона изучалась разными авторами. Установлено, что при значениях сывороточного ПСА более 15 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7 в 50 % случаев имеет место экстрапростатическое распространение опухоли [128]. Это обстоятельство должно приниматься во внимание при определении показаний к радикальной простатэктомии.

В связи с тем, что секреция ПСА непосредственно зависит от объема опухолевой ткани, определение данного маркера используется для контроля эффективности проводимого лечения и возможности раннего выявления рецидива РПЖ [25]. После радикальной простатэктомии при отсутствии экстрапростатического распространения в организме больного не остается опухолевой ткани. При этом условии граница остаточной концентрации общего ПСА лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл. Таким образом, любое превышение этого уровня указывает на рецидив заболевания [130].

T. Russel (1991) при обследовании 143 пациентов, подвергшихся лучевой терапии по поводу РПЖ, выявил, что снижение сывороточного ПСА до нормы коррелирует с его уровнем до лечения. Так, у пациентов с исходным ПСА менее 20 нг/мл снижение до нормы после радиотерапии имело место в 82 % случаев, тогда как при уровне ПСА более 20 нг/мл – лишь в 30 % случаев. Из этого следует, что при значении ПСА менее 20 нг/мл эффективность радиотерапии выше, нежели при концентрации более 20 нг/мл. Также отмечено, что у большинства пациентов со стабильным снижением ПСА после лучевой терапии в течение 6 месяцев длительность ремиссии заболевания составляет 3–5 лет [33].

Одной из важнейших составляющих гистологического исследования при РПЖ является определение суммы Глисона. Данный прогностический показатель определяется в соответствии с критериями градационной системы Глисона (модификация 2005 года) (таблица 3, рисунок 1) [130].

Таблица 3 – Градационная система Глисона (модификация 2005 года) [130]

Градация	Характеристика
1	Отграниченный узел из компактно расположенных, не сливающихся, мономорфных, округлых или овальных, среднего размера ацинусов, без инфильтративного роста (железы крупнее, чем в градации 3).
2	Достаточно отграниченный узел из менее компактно расположенных, не сливающихся, не столь мономорфных, округлых или овальных ацинусов, с минимальной инвазией по периферии.
3	Инфильтративные ацинусы, варьирующие по форме и размеру (меньшего размера, чем в градациях 1 и 2), расположенные среди нормальных желез. Округлые кривозные структуры с ровными наружными контурами, сопоставимые по размеру с нормальными железами.
4	Сливающиеся ацинусы небольшого размера, с нечеткими границами и плохо определяемыми просветами. Крупные инфильтративные кривозные структуры. Гипернефроидный вид клеток опухоли.
5	Практически полное отсутствие железистой дифференцировки, опухоль представлена солидными пластами, тяжами или изолированно лежащими клетками. Комедо-карцинома в окружении папиллярных, кривозных или солидных структур опухоли.

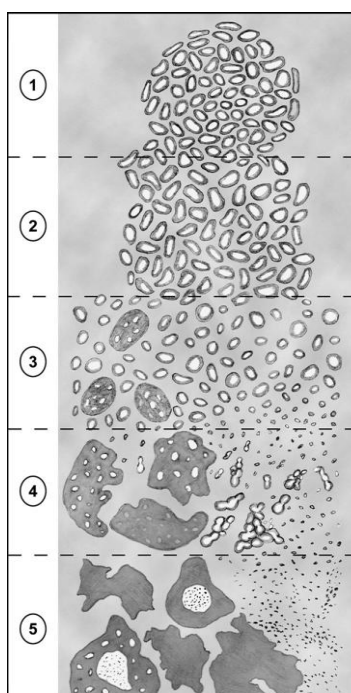


Рисунок 1 – Схема градационной системы Глисона (модификация 2005 года) [130]

Определение суммы Глисона проводится в случаях, когда гистогенетически опухоль имеет принадлежность к ацинарному эпителию. Для других морфологических вариантов РПЖ система ограниченно применима или не применима вообще [37; 130]. В основу градационной системы положен принцип гистоархитектоники желез опухоли, при этом их цитологические особенности не учитываются [9; 15; 130; 144]. Определение суммы Глисона проводится при малых и средних увеличениях микроскопа. Использование большого увеличения не рекомендуется, так как при этом возможна гипердиагностика градаций 4 и 5.

Градационная система включает в себя 5 степеней дифференцировки желез опухоли (градаций) – от максимально приближенных к строению нормальных ацинусов предстательной железы до недифференцированных структур. Каждая градация обозначается цифрой от 1 до 5. В разных участках опухоли степень дифференцировки может быть различной [15; 144]. Преобладающие по распространенности в микропрепарате структуры градации аденокарциномы считаются первичными, а менее распространенные, занимающие меньшую площадь, вторичными. Сложение первичных и вторичных градаций представляет собой сумму Глисона, которая колеблется в диапазоне от 2 ($1 + 1$) до 10 ($5 + 5$). При наличии в микропрепаратах однообразных структур дифференцировки опухоли сумма Глисона определяется удвоением показателя их градации. Иногда в исследуемых микропрепаратах выявляются третичные опухолевые структуры, условно занимающие по площади менее 5 % [9; 22; 130; 144]. В случае если встречаются различные соотношения градаций 3, 4 и 5, опухоль должна рассматриваться как имеющая высокую сумму Глисона (от 8 до 10), полученную путем сложения первичной и наивысшей градаций по системе Глисона. Например, если в биоптатах первичная градация оценена как 3, вторичная – как 4, а третичная – как 5, сумма Глисона составит 8 ($3 + 5$). Кроме того, в биоптатах предстательной железы сумму Глисона менее 5 указывать не следует [130].

Во многих исследованиях было установлено, что сумма Глисона – независимый и информативный показатель не только для прогнозирования естественного течения болезни, но и риска рецидива после радикальной

простатэктомии или лучевой терапии [23]. Сумма Глисона коррелирует с признаками распространенности опухоли [24]. В таблице 4 отражена зависимость между суммой Глисона и размером опухоли, вероятностью прорастания псевдокапсулы предстательной железы, наличием опухолевых элементов в крае резекции, инвазией в семенные пузырьки, а также метастатическим поражением лимфатических узлов [57]. Кроме того, сумма Глисона коррелирует с другими прогностическими параметрами: возрастом, уровнем ПСА в сыворотке крови, клинической и патологоанатомической стадиями РПЖ [24].

Таблица 4 – Взаимосвязь суммы Глисона с показателями распространенности рака предстательной железы [143]

Признак	Сумма Глисона			
	5	6	7	8–10
Прорастание капсулы, %	16	24	62	85
Опухолевые элементы в крае резекции, %	20	29	48	59
Средний размер опухоли, см	2,2	2,7	5,1	4,0
Инвазия семенных пузырьков, %	1	4	17	48
Метастазы в лимфатических узлах, %	1	2	12	24

Считается, что градация 4 негативно отражается на прогнозе. В ряде исследований было показано, что сумма Глисона 7 с первичным показателем 4 (т. е. 4 + 3) характеризует более высокую стадию РПЖ и более высокий риск прогрессирования заболевания после радикальной простатэктомии, чем сумма Глисона 7 с первичным показателем 3 (т. е. 3 + 4) [63; 98; 100; 110; 132]. Однако это не всегда так, поскольку имеются исследования, в которых установлено отсутствие различий в прогнозе заболевания между этими двумя подгруппами [34; 64]. Поэтому данный вопрос является спорным и требует дальнейшего изучения.

Несомненно, сумма Глисона является надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли. Однако, по мнению ведущих

уропатологов, одной из актуальных проблем остается частое несовпадение суммы Глисона, определяемой в биоптатах и операционном материале. Так, в 33–45 % случаев она занижается, а в 4–32 % завышается [46; 74; 118]. Причинами этого могут быть как несовершенство самой градационной системы Глисона, так и неправильная интерпретация градаций патологом в силу субъективизма их оценки, малое количество опухолевой ткани в исследуемых образцах, частая морфологическая гетерогенность новообразования [74]. Данная проблема также требует поиска путей решения.

Объем опухоли многими исследователями рассматривается в качестве прогностического фактора при РПЖ, тем не менее, его непосредственная оценка в клинической практике не проводится [56; 96; 97]. Прежде всего это связано с тем, что данный параметр трудно оценить физикально [25]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), используемое в качестве инструмента для непосредственной оценки объема опухоли, имеет ограниченные возможности. Объективно объем опухолевой массы можно определить с применением сложных компьютерных планиметрических методов, недоступных в клинической практике.

По вопросу прогностической значимости объема опухолевой ткани мнения многочисленных исследователей крайне противоречивы. Так, по данным J. E. McNeal et al. (1990), максимальный объем опухоли, при котором редко встречаются капсульная инвазия, рост в крае резекции и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы, составил 12 см^3 . Большие объемы, как правило, связаны с обширной капсульной инвазией, частыми позитивными краями резекции и/или метастазами в регионарные лимфатические узлы. По данным D. G. Bostwick et al. (1993), при объеме опухоли $0,5 \text{ см}^3$ вероятность капсульной инвазии составляет около 10 %, при объеме $4,0 \text{ см}^3$ вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки примерно 10 %, при объеме опухоли $5,0 \text{ см}^3$ вероятность отдаленного метастазирования около 10 %. По данным J. E. McNeal et al. (1981), объем опухоли коррелирует с низкой степенью дифференцировки и частотой отдаленного метастазирования.

Однако, по другим данным, объем опухоли не имеет самостоятельного прогностического значения по сравнению с такими параметрами, как сумма Глисона и состояние краев резекции [35; 69; 70; 107]. По этой причине, несмотря на многочисленные исследования, объем опухоли относят к факторам, прогностическое значение которых еще необходимо доказать. Тем не менее, при отсутствии других прогностических характеристик, объем опухоли можно считать ценным показателем.

Зональность строения предстательной железы, описанная J. E. McNeal (1968, 1981), позволяет выделить клинко-анатомические варианты рака. Так, пальпируемые формы опухоли чаще встречаются в периферической зоне, тогда как новообразования, случайно обнаруженные в материале после трансуретральной резекции предстательной железы, – в переходной зоне. В 68 % РПЖ возникает в периферической, в 24 % – в переходной, в 8 % – в центральной зоне [146].

D. R. Greene et al. (1981) при наблюдении 42 пациентов с операбельными формами рака установили существенные различия в клиническом течении карцином периферической и переходной зон предстательной железы. Опухоли периферической зоны характеризуются более агрессивным поведением по сравнению с таковыми переходной зоны. G. S. Jack et al. (2002) показали, что опухоли переходной зоны чаще ограничены предстательной железой, имеют низкую степень злокачественности и более благоприятное клиническое течение.

Важным прогностическим показателем при РПЖ является плоидность ДНК клеток опухоли. Первое сообщение о прогностической значимости данного показателя опубликовано в 1966 году [45; 115; 138]. Исследования H. Zinke et al. (1992) показали, что больные РПЖ с диплоидным набором хромосом в клетках опухоли характеризуются более длительной безрецидивной выживаемостью, в отличие от пациентов с недиплоидными кариотипами. В работе G. Forsslund et al. (1992) показано, что плоидность ДНК является более точным прогностическим показателем общей выживаемости, чем сумма Глисона и стадия заболевания. O. S. Frankfurt et al. (1985) на основании исследования 45 больных РПЖ пришли к выводу, что пациенты с диплоидным кариотипом клеток опухоли имеют 1–2

стадию заболевания, тогда как с анеуплоидным – 3–4 стадию. По данным M. L. Blute et al. (1989), наоборот, пациенты с агрессивными формами РПЖ в 37 % случаев имели диплоидный кариотип.

Любопытные результаты относительно прогностической роли количественного изменения ДНК представлены в работе G. Forsslund и A. Zetterberg (1990). По данным авторов, пациенты, умершие в течение 3 лет после постановки диагноза, имели кариотип клеток опухоли 3с и 6с, в то время как жившие более 15 лет – 2с и 4с. R. A. Stephenson et al. (1987) также выявили корреляцию между средней продолжительностью жизни больных РПЖ и плоидностью ДНК клеток опухоли.

По данным T. M. Seay et al. (1998), пациенты с диплоидным набором хромосом клеток опухоли имели меньшую вероятность биохимической, локальной или системной прогрессии заболевания, чем с недиплоидными кариотипами. В продолжение, по данным J. S. Ross et al. (1994), при недиплоидных наборах хромосом клеток опухоли риск метастазирования возрастает в 10 раз, а экстрапростатического распространения – в 3 раза. Кроме того, имеются сведения о том, что анеуплоидные формы РПЖ обладают радио- и гормонорезистентностью [15].

Тем не менее, несмотря на многочисленные публикации, касающиеся прогностической значимости плоидности ДНК клеток опухоли при РПЖ, по мнению авторитетных уропатологов, фактически накопленный материал не систематизирован и требует проведения дальнейших крупномасштабных исследований. Кроме того, методика определения плоидности ДНК трудно воспроизводима в клинической практике [101].

Недостаточно изучено и прогностическое значение периневральной инвазии РПЖ. Сосудисто-нервные пучки – это путь наименьшего сопротивления распространению инвазивной ацинарной аденокарциномы за пределы органа. Эти пучки сконцентрированы в заднелатеральных узлах предстательной железы. Периневральное распространение наблюдается в 75–84 % случаев [15]. По некоторым данным, опухоль может и не контактировать с жировой тканью,

однако наличие элементов аденокарциномы в перинеуральных пространствах сосудисто-нервных пучков указывает на возможное ее внеорганный распространение, бóльшую стадию и риск прогрессирования заболевания после лучевой терапии и радикальной простатэктомии [15; 106]. Впрочем, по данным J. H. Jung et al. (2011), перинеуральная инвазия не может по значимости сравниться с такими прогностическими показателями, как сумма Глисона и уровень сывороточного ПСА. Тем не менее, данный признак следует включать в протокол гистологического исследования биопсийного и операционного материала предстательной железы [59].

Общепринятым условием для выполнения радикальной простатэктомии является отсутствие опухолевого поражения лимфатических узлов [15]. Наличие такового свидетельствует о метастатической фазе болезни, течение которой определяется биологией опухоли [103]. Гистологически метастазы в лимфатических узлах могут иметь характер микроскопических очагов. Риск прогрессирования РПЖ у таких больных низкий. При распространенном поражении лимфатических узлов выполнение радикальной простатэктомии нецелесообразно, так как риск быстрого прогрессирования заболевания высокий, что диктует необходимость проведения гормонотерапии [15].

Попытки установления взаимосвязи между морфологическими особенностями ядер клеток РПЖ и прогнозом течения заболевания предпринимались многими исследователями. Так, в 1982 году коллективом авторов во главе с D. A. Diamond опубликованы результаты кариоморфометрии клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы, предположив, что коэффициент округлости ядер в гистологических микропрепаратах является важным прогностическим показателем при местнораспространенных и метастатических формах заболевания. В 1987 году T. Eichenberger et al., изучая особенности ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы, пришли к выводу, что более точным прогностическим показателем при данном заболевании является коэффициент эллиптичности ядер. Позже американскими исследователями из госпиталя Джона

Хопкинса была предложена «морфометрическая система Хопкинса», включавшая в себя оценку 15 различных клинико-морфологических особенностей РПЖ, при этом наиболее важным показателем, по мнению разработчиков, также является коэффициент эллиптичности ядер [35].

Заслуживает внимания крупномасштабное исследование S. Vesalainen et al., результаты которого были опубликованы в 1995 году. В течение 13 лет ученые наблюдали группу из 325 больных РПЖ, которым проводилось гистологическое исследование опухоли с оценкой суммы Глисона, а также определение 10 различных морфометрических характеристик клеток опухоли, в том числе средние значения диаметра, площади и периметра их ядер. Авторы пришли к выводу, что морфометрия ядер клеток РПЖ является прогностически ценным методом только в стадии T1N0M0. Однако J. M. Martinez-Jabaloyas et al. (2002) показали, что средняя площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы является важным критерием выявления агрессивных форм заболевания. Кроме того, по мнению M. V. Maffini et al. (2001), комплексная оценка размеров ядер клеток опухоли, плоидности ДНК и уровня экспрессии протеина bcl-2 позволяет выявить группу пациентов с крайне неблагоприятными формами заболевания на ранней стадии.

В доступной литературе имеются немногочисленные сообщения, касающиеся прогностического значения морфометрии ядрышек клеток (нуклеоморфометрии) при РПЖ. Заслуживает внимание работа M. Tannenbaum et al. (1982), проводивших нуклеоморфометрию клеток опухоли на сканирующем электронном микроскопе. Исследователи выявили корреляцию между стадией РПЖ и площадью ядрышек. Так, при местно-распространенной форме заболевания площадь ядрышек клеток аденокарциномы находилась в диапазоне 0,82–3,40 мкм². Опухоли с высоким потенциалом метастазирования характеризовались значительно бóльшим размером ядрышек (в пределах 4,10–10,0 мкм², в среднем 5,36 мкм²). Кроме того, R. P. Myers et al. (1982) подтвердили, что клинически агрессивный РПЖ морфологически характеризуется наличием значительно более крупных ядрышек клеток опухоли по сравнению с

такowymi при более благоприятных формах заболевания.

Заслуживают внимание недавние морфометрические исследования ядер и ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в группах больных с суммой Глисона 2–4, 5–7 и 8–10 [51; 52; 53]. Отмечено увеличение среднего объема ядер клеток аденокарциномы, а также обнаружена тенденция к увеличению размеров ядрышек при возрастании суммы Глисона.

По мнению авторитетных уропатологов, опубликованные в литературе данные недостаточно характеризуют морфометрические особенности ядер клеток РПЖ в группах больных с разной суммой Глисона [101]. В связи с этим вопросы прогностической значимости особенностей ядер клеток РПЖ остаются актуальными [42; 101; 123; 139]. В дальнейшем эти исследования могут быть положены в основу разработки диагностических компьютерных программ, которые позволят оптимизировать морфологическую диагностику РПЖ и точнее определить индивидуальный прогноз заболевания. К примеру, такие компьютерные программы уже используется при диагностике рака щитовидной железы, печени, легкого, эндометрия и др. [13; 21; 26; 33].

Важным прогностическим фактором любой злокачественной опухоли, помогающим определить ее биологический потенциал, является доля пролиферирующих клеток. Признаки, используемые для оценки клеточной пролиферации опухоли, включают в себя количество митозов, наличие окрашенных серебром ядрышковых областей и экспрессию Ki-67. Увеличение экспрессии этих антигенов предполагает более высокий уровень пролиферации клеток и сопутствует опухолям с более агрессивным биологическим потенциалом и высокой склонностью к прогрессированию и метастазированию [50]. Установлена корреляция между увеличением экспрессии Ki-67, степенью дифференцировки опухоли и ее стадией [72; 109]. Целый ряд других исследований подтвердили эту связь и нашли значительно более высокую скорость рецидивирования опухоли у больных РПЖ при высоких показателях пролиферативного индекса, что достоверно сочеталось с увеличением экспрессии Ki-67 [19].

Индекс Ki-67 (доля Ki-67-позитивных клеток в иммуногистохимических микропрепаратах) в инвазивной ацинарной аденокарциноме выше, чем в гиперплазированной предстательной железе. В группе больных с метастатической болезнью при РПЖ индекс Ki-67 значительно выше. Полученные результаты указывают на то, что высокий индекс экспрессии Ki-67 может выявить группу пациентов с плохим прогнозом [58].

Все случаи инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в той или иной степени демонстрируют фокальную нейроэндокринную дифференцировку. Из них 5–10 % опухолей имеют участки со значительным количеством нейроэндокринных клеток [87]. Литературные данные в отношении прогностического значения фокальной нейроэндокринной дифференцировки опухоли противоречивы. Имеются сведения о негативном прогностическом значении данного явления [44; 86; 117]. Так, андроген-негативные формы РПЖ с фокальной нейроэндокринной дифференцировкой характеризуются плохим прогнозом [71; 80; 129; 135]. В то же время имеются данные и об отсутствии прогностического значения фокусов нейроэндокринной дифференцировки опухоли [38; 61; 73; 133].

Для роста опухоли сверх определенного размера необходим неоангиогенез. После того как опухоль меняет свой «преангиогенный фенотип» на «ангиогенный», начинается процесс метастазирования [101]. Таким образом, характеристика неоангиогенеза является важным прогностическим показателем при РПЖ. Плотность микрососудов в опухоли нарастает пропорционально увеличению суммы Глисона и степени ядерной атипии. М. С. Hall et al. (1994) пришли к выводу, что количественная оценка неоангиогенеза может стать прогностическим показателем клинической агрессивности локального РПЖ. М. Borre et al. (1998) установили, что плотность микрососудов является важным показателем низкой выживаемости у больных РПЖ. В то же время имеются работы, в которых отмечено, что плотность микрососудов не имеет прогностического значения при РПЖ [81; 137]. М. Т. Gettman et al. (1999) определили, что плотность микрососудов не является прогностическим

показателем рецидива РПЖ в экстрапростатической стадии заболевания. По мнению Т. Krupski et al. (2000), плотность микрососудов не является самостоятельным показателем общей выживаемости.

1.2 Место и роль морфологических исследований в диагностике и прогнозе рака предстательной железы

Биопсия является «золотым стандартом» диагностики РПЖ. На основании результатов исследования биопсийного материала онкоуролог получает необходимую информацию о наличии у пациента предракового поражения (простатической интраэпителиальной неоплазии, ПИН), аденокарциномы, ее локализации, протяженности, перинеуральной инвазии или экстрапростатического распространения, степени дифференцировки опухоли с оценкой суммы Глисона. Эти показатели в совокупности с другими клиническими данными позволяют установить стадию и степень риска прогрессирования заболевания и/или рецидива после радикальной простатэктомии или другого вида лечения. При гистологическом исследовании операционного материала врач дополнительно получает информацию о состоянии краев резекции, распространенности опухолевого поражения, а также уточняющие данные в отношении суммы Глисона.

Иммуногистохимическое исследование применяется особенно часто при морфологической оценке биоптатов предстательной железы в тех случаях, когда нельзя определить, соответствует ли наблюдаемая картина раковому процессу или нет [50; 66; 90; 141; 142; 143]. К наиболее часто используемым иммуногистохимическим маркерам, позволяющим отличить железы аденокарциномы от доброкачественных ацинусов, относятся антитела к цитокератину 34betaE12, белку p63 и AMACR (альфаметилацилкоэнзим А-рацемазе). Экспрессия в ацинусах цитокератина 34betaE12 и белка p63, которые характерны для базальных клеток нормального эпителия предстательной железы (а также при доброкачественной ее гиперплазии, атрофии и ПИН высокой

степени), свидетельствует об отсутствии злокачественного поражения. Напротив, АМАСР в большинстве случаев экспрессируется клетками аденокарциномы, поэтому цитоплазматическое окрашивание ацинусов антителами к этому ферменту (при отсутствии экспрессии маркеров базальных клеток) свидетельствует о наличии злокачественной опухоли [76; 145].

В случае обнаружения в биоптате предстательной железы инвазивной ацинарной аденокарциномы морфолог определяет сумму Глисона в соответствии с критериями градационной системы Глисона (модификация 2005 года) [130]. В последние годы количество проводимых биопсий предстательной железы и радикальных простатэктомий значительно возросло [15]. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о частом несовпадении суммы Глисона в биопсийном и операционном материале, причем недооценка ее встречается почти в 2 раза чаще, чем переоценка [46; 74; 118]. В связи с этим имеется необходимость поиска возможных путей решения данной проблемы.

Кроме того, при изучении биоптатов предстательной железы необходимо не только качественно охарактеризовать аденокарциному, но и дать ей количественную оценку для определения распространенности опухолевого процесса [23]. Наиболее часто применяются следующие методики: 1) подсчет общего числа позитивных проб (столбиков ткани, содержащих опухолевую ткань) или их процентного содержания; 2) общее процентное содержание опухолевой ткани в пробах; 3) наибольший процент опухолевой ткани в индивидуальной пробе; 4) количество опухолевой ткани (в миллиметрах) в одном столбике либо суммарно во всех пробах. В ряде исследований была продемонстрирована положительная корреляция количества опухолевой ткани в биоптате с ее размером, риском экстрапростатического распространения, инвазией в семенные пузырьки и положительными краями резекции. Анализ литературы, проведенный британскими исследователями в 2008 году, подтверждает, что процентное содержание опухолевой ткани в биоптате является независимым прогностическим показателем исхода заболевания и динамики уровня ПСА. Тем не менее, до сих пор нет единого мнения в отношении предикторного значения количества опухолевой ткани в биоптатах, в связи с чем

данный признак следует рассматривать в комплексе с другими прогностическими факторами. Кроме того, имеются данные о том, что малый объем опухолевой ткани в биоптате не исключает последующего биохимического и клинического рецидива ее после радикальной простатэктомии или лучевой терапии и, таким образом, не является критерием благоприятного прогноза [131].

Соблюдение правил проведения биопсии при РПЖ и корректная интерпретация ее результатов позволяют не только уточнить прогноз заболевания, но и выделить группу пациентов, которым не требуется «калечащее» оперативное лечение. Так, в соответствии с рекомендациями NCCN, активное наблюдение (выжидательная тактика с динамическим контролем и вмешательством в случае прогрессирования заболевания) возможно для пациентов группы низкого риска (стадия T1–2aN0M0, сумма Глисона не более 6, ПСА менее 10 нг/мл), а также для пациентов группы среднего риска при ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет. Проблема отбора больных для проведения тактики активного наблюдения весьма актуальна, так как имеющие благоприятный прогноз могут больше пострадать от лечения, чем от самой опухоли.

Помимо гистологического исследования, все большее значение в диагностике РПЖ придается цитологическому методу [5; 6; 7; 16; 18; 20; 30; 32]. Чаще всего проводится исследование мазков-отпечатков биоптатов предстательной железы. Кроме того, в последнее время в онкологических клиниках особенно широко применяется метод трансректальной пункционной биопсии. Цитологическое исследование не только позволяет установить правильный диагноз, подтверждающий и уточняющий гистологическое заключение, но иногда является основным в морфологической диагностике РПЖ. Это относится к случаям, когда получено недостаточное количество биопсийного материала или когда в отпечатки попадают клеточные элементы рака, а в срезах они единичны и не могут быть оценены достоверно. Однако существенным недостатком цитологического анализа при диагностике РПЖ является невозможность определения суммы Глисона ввиду отсутствия соответствующих диагностических критериев.

Таким образом, анализ доступных литературных источников свидетельствует о приоритетной роли морфологических исследований в определении индивидуального прогноза течения РПЖ. В свою очередь прогнозирование заболевания помогает в выборе стратегии специфической терапии. Среди морфологических критериев важными факторами прогноза являются: патоморфологическая стадия заболевания по системе TNM, сумма Глисона, состояние краев резекции, гистологический вариант и объем опухоли, ploидность ДНК. Несмотря на огромное число работ и большой интерес исследователей к разным прогностическим показателям, в литературе нет единого мнения в отношении предикторного значения цитологических особенностей клеток РПЖ [48; 101; 102]. Кроме того, требуется поиск путей решения проблемы точности определения суммы Глисона в биоптатах, так как последняя часто занижается или завышается [46; 74; 118]. Современные темпы развития морфологии позволяют надеяться на решение обозначенных проблем.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в патологоанатомическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска на основе анализа биопсийного и операционного материала, записей амбулаторных карт и историй болезни пациентов с РПЖ, проходивших обследование и лечение в период с 2008 по 2009 г. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Минздрава России (протокол № 2 от 27.02.2014).

2.1 Материалы исследования

Объектом исследования служили гистологические микропрепараты и мазки-отпечатки, изготовленные из столбиковых биоптатов предстательной железы 62 больных с инвазивной ацинарной аденокарциномой. Биопсийные образцы размером 20×1 мм получены при трансректальной биопсии из 12 точек под контролем УЗИ. Средний возраст пациентов $67,7 \pm 9,0$ лет (50–84 года).

Критерии включения в исследование: гистологически верифицированная инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы; отсутствие воспалительных изменений в предстательной железе.

Критерии исключения: противопоказания к выполнению хирургического вмешательства при операбельной стадии заболевания; наличие первично-множественных злокачественных новообразований; недостаточный объем опухолевой ткани в биопсийном материале; артефакты в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.

В зависимости от величины суммы Глисона пациенты выборочной совокупности распределены на три прогностически различающиеся группы:

- 1-я группа – 10 человек с суммой Глисона 6 (3 + 3);
- 2-я группа – 18 человек с суммой Глисона 7 (3 + 4, 4 + 3);

- 3-я группа – 34 человека с суммой Глисона 8–10 (3 + 5, 5 + 3, 4 + 4, 4 + 5, 5 + 4, 5 + 5).

Пациентам 1-й и 2-й групп с суммами Глисона 6 и 7 соответственно (28 мужчин с 1–2 стадией заболевания) выполнена радикальная простатэктомия. При этом значения суммы Глисона при гистологическом исследовании операционного и биопсийного материала были тождественны. Уровень ПСА сыворотки крови находился в диапазоне 4–10 нг/мл (таблица 5).

У 34 больных (3-я группа) установлена неоперабельная стадия заболевания (3–4), при этом сумма Глисона по данным гистологического исследования биоптатов предстательной железы была в диапазоне 8–10. Уровень ПСА сыворотки крови в 22 случаях составил 11–62 нг/мл и более, в 12 случаях – 6–10 нг/мл (таблица 5).

Таблица 5 – Общая характеристика прогностических групп больных раком предстательной железы

Показатель	Прогностическая группа		
	1-я	2-я	3-я
Число пациентов	10	18	34
Сумма Глисона	6	7	8–10
ПСА сыворотки крови, нг/мл	4–10	4–10	11–62 (22 больных) 6–10 (12 больных)
Стадия заболевания	1–2	1–2	3–4

2.2 Методы исследования

2.2.1 Получение материала для морфологического исследования

Ультразвуковое исследование предстательной железы проводили на аппарате В-К Medical Hawk 2102 при помощи трансректального датчика В-К Medical м/ч

7,5 МГц в поперечной и сагиттальной проекциях. На экране устанавливали пунктирную линию, указывающую направление вкола иглы. Из правой и левой долей забирали по 6 биоптатов, которые сначала помещали на предметное стекло для получения мазков-отпечатков, а затем переносили во флакон с 10 %-м нейтральным забуференным формалином и направляли в патогистологическую лабораторию.

У больных 1-й и 2-й групп исследовали операционный материал после радикальной простатэктомии. Удаленный макропрепарат окрашивали чернилами для визуализации хирургического края, после чего погружали в 10 %-й нейтральный забуференный формалин и направляли в патогистологическую лабораторию.

2.2.2 Изготовление гистологических микропрепаратов биопсийного и операционного материала

Биоптаты предстательной железы фиксировали при комнатной температуре в течение 24 ч в 10 %-м нейтральном забуференном формалине. Затем проводили макроскопическое исследование с указанием размеров, формы и цвета. Проводку (дегидратацию и пропитку парафином) осуществляли с использованием гистопроцессора Shandon Citadel 2000. Для обезвоживания использовали абсолютизированный изопропанол (изопропиловый спирт) 99,7 %-й концентрации. Для пропитывания обезвоженной ткани и изготовления блоков (заливки) применяли фильтрованный и пластифицированный парафин «HISTOMIX». Из парафиновых блоков на санном микротоме «Leica SM 2010R» изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в последующем окрашивали гематоксилином и эозином и заключали под покровное стекло.

Операционный материал фиксировали при комнатной температуре в течение 24 ч в 10 %-м нейтральном забуференном формалине. Затем производили вырезку макропрепарата с указанием массы и размера органа, особенностей опухоли (локализация в долях, размер, цвет, вовлечение псевдокапсулы).

Вырезку операционного материала производили по следующему алгоритму. Семенные пузырьки отделяли от предстательной железы и разрезали по длиннику. Апикальные и базальные отделы предстательной железы отсекали в поперечном направлении, из них изготавливали кусочки толщиной 0,3–0,4 см путем последовательно проведенных параллельных разрезов. Оставшуюся часть предстательной железы вырезали перпендикулярно длиннику ступенчатыми разрезами с шагом 0,3–0,4 см и делили на 4 равные части (2 кусочка из левой и 2 кусочка из правой доли) с последующей маркировкой. Вырезанные кусочки дополнительно фиксировали в течение 12 ч, затем осуществляли проводку, заливку, микротомирование, окрашивание и заключение по вышеприведенной схеме. Таким образом, у каждого больного проводили тотальное исследование удаленного макропрепарата предстательной железы.

Всего исследовано 372 биоптата и 2 134 микропрепарата предстательной железы.

2.2.3 Морфологическое исследование биоптатов и операционного материала

В срезах биоптатов предстательной железы проводили подробное описание гисто- и цитологических характеристик инвазивной ацинарной аденокарциномы. Изучение гистоархитектоники инвазивного опухолевого компонента в разных прогностических группах осуществляли при малых и средних увеличениях микроскопа (окуляр 10^x , объектив 10^x и 20^x) в соответствии с критериями градационной системы Глисона (модификация 2005 года) [130]. Цитологическая характеристика включала в себя анализ следующих показателей на большом увеличении микроскопа (окуляр 10^x , объектив 40^x и 100^x): конфигурация клеток, форма, расположение и тинкториальные особенности ядра, ядерно-цитоплазматическое соотношение, строение хроматина и ядерной мембраны, характеристика ядрышка, пролиферативной активности и цитоплазмы.

Кроме того, полуавтоматическим методом проводили карио- и

нуклеоломорфометрические исследования, заключающиеся в измерении длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек на 30 произвольно выбранных клетках опухоли в каждом образце [1]. Всего в 1-й группе пациентов выполнено 300 измерений ($n = 300$), во 2-й группе – 540 измерений ($n = 540$), в 3-й группе – 1 020 измерений ($n = 1\,020$) ядер и ядрышек клеток опухоли.

При изучении операционного материала давали морфологическую характеристику опухоли и определяли сумму Глисона, которую сопоставляли с результатами гистологического исследования биопсийных образцов.

Исследования проводили на микроскопе «Carl Zeiss» (модель «Jenaval»), оснащенном цифровой видеокамерой и компьютерной системой обработки изображения ImageScope M (2008), при увеличении окуляра $10^{\times}$, объектива $10^{\times}$, $20^{\times}$, $40^{\times}$ и $100^{\times}$.

2.2.4 Изготовление мазков-отпечатков биоптатов предстательной железы и их исследование

Полученные биоптаты ткани предстательной железы до фиксации в формалине помещали на предметное стекло с легким надавливанием. Стекла с отпечатками биоптатов высушивали на воздухе при комнатной температуре, фиксировали в растворе Мая-Грюнвальда в течение 5 мин, окрашивали азур-II-эозином при комнатной температуре в течение 10 мин в разведении маточного раствора с водой в соотношении 1 : 4 (pH 7,0). Исследования проводили на микроскопе «Carl Zeiss» (модель «Jenaval») при увеличении окуляра $10^{\times}$, объектива $40^{\times}$ и $100^{\times}$.

При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков биоптатов подробно описывали цитоархитектонику и клеточные особенности инвазивной ацинарной аденокарциномы. Клеточность мазков-отпечатков оценивали при малом увеличении (окуляр $10^{\times}$, объектив $20^{\times}$): очень низкая – менее 50, низкая – от 50 до 100, умеренная – от 100 до 250, большая – от 250 и более клеток опухоли в поле зрения. Цитоархитектонику изучали при большом увеличении микроскопа

(окуляр $10^{\times}$, объектив $40^{\times}$ и $100^{\times}$), ориентируясь на пространственное расположение ядер клеток в эпителиальных комплексах и проводя аналогию с железистыми структурами инвазивной ацинарной аденокарциномы градаций 3, 4 и 5 в гистологических микропрепаратах в соответствии с критериями градационной системы Глисона (модификация 2005 года).

Общая характеристика клеток включала в себя анализ следующих показателей при большом увеличении микроскопа (окуляр $10^{\times}$, объектив $40^{\times}$ и $100^{\times}$): форма клеток, расположение и тинкториальные особенности ядра, строение хроматина и ядерной мембраны, характеристика ядрышка и цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое соотношение, наличие или отсутствие митозов [32].

Также проводили морфометрическое исследование ядер и ядрышек клеток опухоли полуавтоматическим методом. В образцах от каждого пациента измеряли длинный и короткий диаметры, площадь и периметр ядер и ядрышек на 30 произвольно выбранных клетках опухоли. Всего в 1-й группе пациентов выполнено 300 измерений ($n = 300$), во 2-й группе – 540 измерений ($n = 540$), в 3-й группе – 1 020 измерений ($n = 1\,020$) ядер и ядрышек клеток опухоли.

2.2.5 Фотодокументирование материала

Для фотографирования микропрепаратов использовали телевизионную систему микроскопа «Carl Zeiss» (модель «Jenaval»).

2.2.6 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных морфометрического исследования ядер и ядрышек клеток ацинарной аденокарциномы предстательной железы в гистологических и цитологических микропрепаратах осуществляли с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) [8; 27; 28; 31].

При статистической обработке данных вычисляли среднее арифметическое ($\bar{X}$) длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек

клеток опухоли, а также стандартное отклонение (σ). Кроме того, вычисляли коэффициент вариации площади ядер и ядрышек клеток (V) в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.

Среднее арифметическое $\bar{X}$ длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек клеток вычисляли по формуле:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n},$$

где: x_i – варианта;

n – число вариант.

Стандартное отклонение σ длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек клеток вычисляли по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - x_i)^2}{n - 1}},$$

где: $\bar{X}$ – среднее арифметическое;

x_i – варианта;

n – число вариант.

Результаты измерений представлены в виде средней арифметической исследуемой группы и ее стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$) [17]. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между группами применяли U -критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$. Более жесткий уровень статистической значимости выбран для устранения эффекта множественных сравнений.

Коэффициент вариации площади ядер и ядрышек клеток опухоли (V) в срезах и мазках-отпечатках биоптатов, являющийся индикатором изменения признака, рассчитывали по формуле:

$$V = \sigma / \bar{X},$$

где: σ – стандартное отклонение;

$\bar{X}$ – среднее арифметическое.

При значении V менее 0,33 совокупность считали однородной (мономорфной), если коэффициент вариации был более 0,33, – то неоднородной (полиморфной).

ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНВАЗИВНОЙ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ МИКРОПРЕПАРАТАХ

3.1 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6

Диагноз инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 6 (1-я прогностическая группа) установлен у 10 из 62 пациентов, что составило 16 % от общего количества. Сумма Глисона 6 получена путем арифметического сложения градации 3 (3 + 3).

Тканевая атипия характеризовалась наличием опухолевых желез округлой, неправильной, угловатой, удлинённой и ветвящейся формы с хорошо определяемыми просветами (рисунок 2). В некоторые из них визуализировались небольшие, выступающие в просвет, сосочковые структуры. Кроме того, отдельные железы аденокарциномы имели отчетливые периацинарные щели, что, вероятно, является ретракционным артефактом, обусловленным фиксацией биоптатов и косвенно указывающим на чужеродность данных тканевых структур в фибромускулярной строме предстательной железы.

Структуры опухоли значительно варьировали в размерах по сравнению с нормальными ацинусами и были представлены маленькими, средними и крупными изолированно лежащими железами без тенденции к слиянию.

В 3 случаях присутствовали крибровые железистые структуры. Однако они были сопоставимы по размеру с нормальными ацинусами предстательной железы и имели округлую форму с ровным наружным контуром (рисунок 3).

В 8 случаях опухолевые железы имели признаки апокриновой секреции с наличием в просвете ацинусов слабо эозинофильной аморфной субстанции.

Особых изменений со стороны фибромускулярной стромы предстательной железы в исследованных образцах не обнаружено.

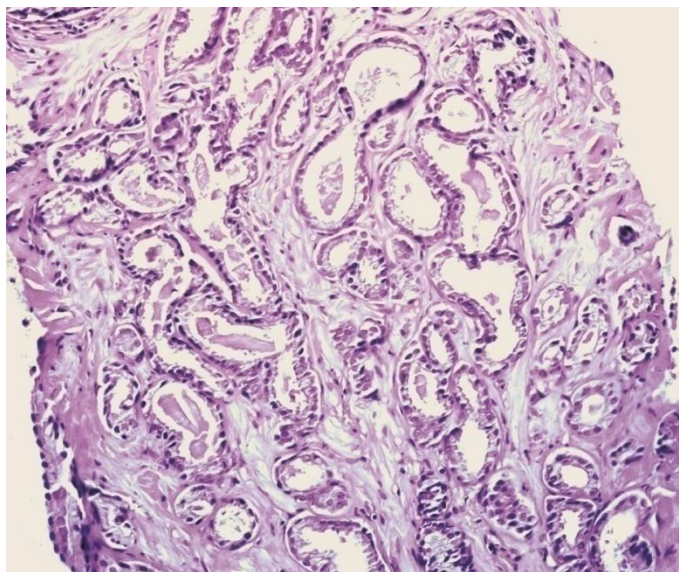


Рисунок 2 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Опухолевые железы округлой, угловатой и удлиненной формы с хорошо определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином.

Объектив 20^x, окуляр 10^x

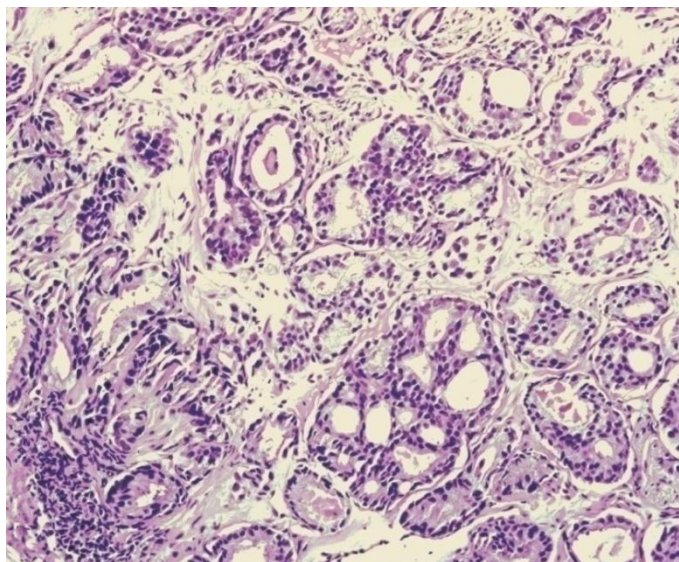


Рисунок 3 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Малые криброзные железистые структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x

В инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы при сумме Глисона 6 отмечались признаки клеточной атипии. Форма большей части клеток призматическая. Цитоплазма светлая и/или слабо базофильная. Границы клеток четкие. Ядра гиперхромные, округлые или овальные, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались базально. Хроматин интерфазных ядер мелкоглыбчатый. Ядрышки укрупненные, округлой формы, слабо базофильные, располагались эксцентрично, в количестве 1–2. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы в клетках опухоли не обнаружены.

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 6 (3 + 3) в срезах биоптатов характерны инфильтративные ацинарные железы, варьирующие по форме и размерам. Кроме того, встречаются округлые криброзные структуры с ровными наружными контурами, сопоставимые по размерам с нормальными ацинусами предстательной железы. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, измененными тинкториальными свойствами цитоплазмы и низкой митотической активностью.

3.2 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 7

Диагноз инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 7 (2-я прогностическая группа) установлен у 18 из 62 пациентов, что составило 29 % от общего количества. Сумма Глисона 7 получена путем арифметического сложения градаций 3 и 4 (3 + 4 и 4 + 3). Сумма Глисона 7 в комбинации 3 + 4 определена у 12 пациентов, 4 + 3 – у 6 пациентов.

Железистые структуры опухоли градации 3 имели округлую, удлиненную, угловатую, ветвящуюся и неправильную форму, хорошо определяемые просветы. В 1 случае (7 = 3 + 4) градация 3 характеризовалась наличием округлых криброзных структур, размеры которых сопоставимы с нормальными ацинусами

предстательной железы. В 15 случаях в опухолевых железах обнаружены признаки апокриновой секреции с наличием в просвете ацинусов слабо эозинофильной аморфной субстанции. В 1 случае опухолевые железы фокально секретировали голубоватый муцин.

Структуры опухоли градации 4 представлены сливающимися между собой железами с плохо определяемыми просветами. Они образовывали цепочки, гнезда и крупные эпителиальные комплексы с небольшим количеством стромальных элементов. Так, у 12 пациентов имели место сливающиеся между собой мелкие железистые структуры с плохо определяемыми просветами (рисунок 4). В 7 случаях железы характеризовались наличием малых криброзных структур, сопоставимых по размеру с нормальными ацинусами и имеющих инфильтративные края. Крупные инфильтративные криброзные железистые структуры обнаружены в 4 случаях (рисунок 5). Признаки апокриновой секреции опухолевыми железами отсутствовали.

Особых изменений со стороны фибромускулярной стромы предстательной железы в исследованных образцах не обнаружено.

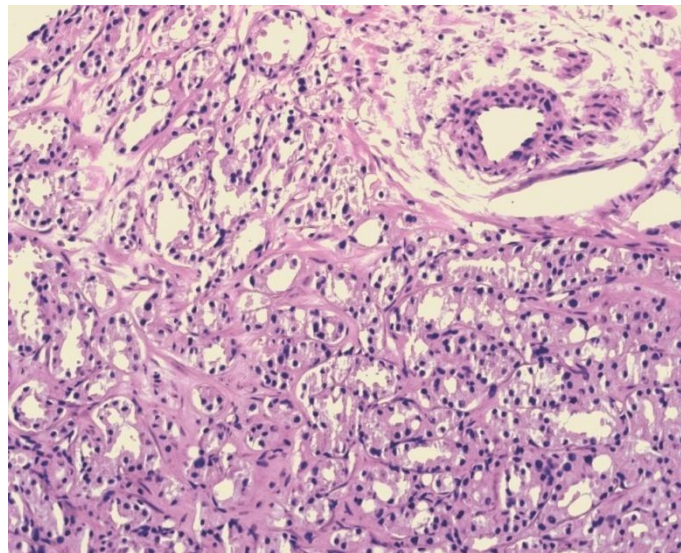


Рисунок 4 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Небольшие железистые структуры с плохо определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x

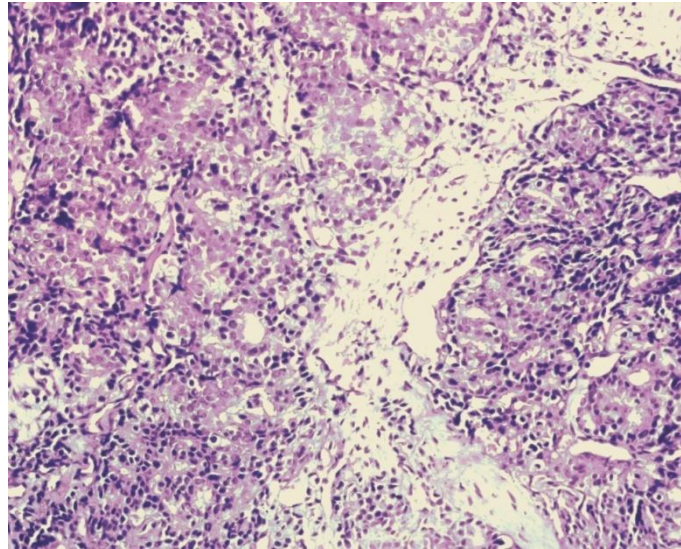


Рисунок 5 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Крупные криброзные железистые структуры с инфильтративными краями. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x

Клетки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы градации 3 характеризовались призматической или кубической формой. Цитоплазма светлая и/или слабо базофильная. Границы клеток четкие. Ядра гиперхромные, округлой или овальной формы, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались базально. Хроматин интерфазных ядер мелкоглыбчатый. Ядрышки укрупненные, округлой формы, слабо базофильные, располагались эксцентрично, в количестве 1–2. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

Клетки опухоли градации 4 часто имели кубическую форму. Цитоплазма эофинофильная и/или амфиофильная. Границы клеток местами нечеткие. Ядра гиперхромные, округло-овальной формы, несколько различались по размеру, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались в центре и/или эксцентрично. Хроматин интерфазных ядер грубозернистый. Ядрышки разных размеров, округлой формы, слабо базо- и эозинофильные, располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. В 1 случае ($7 = 4 + 3$) клетки опухолевых желез имели

полигональную форму с четкими границами, обильную светлую цитоплазму, крупные гиперхромные ядра (гипернефроидный вид) (рисунок 6). В 2 случаях обнаружены единичные митозы.

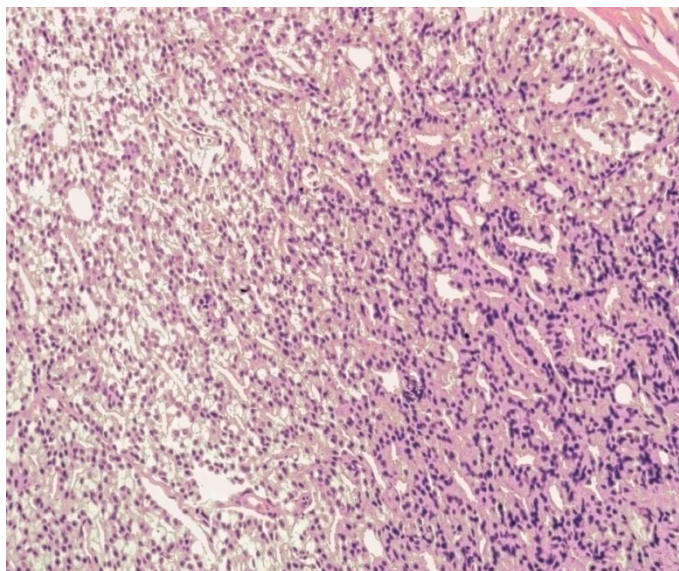


Рисунок 6 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Железистые структуры, напоминающие таковые при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидный вид). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 7 (3 + 4, 4 + 3) в срезах биоптатов при градации 4 характерны сливающиеся, небольшого размера ацинусы, с нечеткими границами, плохо определяемыми просветами, а также крупные инфильтративные криброзные структуры. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, измененными тинкториальными свойствами цитоплазмы и низкой митотической активностью. В отдельных случаях они имели гипернефроидный вид. Железы и клетки градации 3 аналогичны таковым при сумме Глисона 6.

3.3 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 8–10

Диагноз инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) установлен у 34 из 62 пациентов, что составило 55 % от общего количества. Сумма Глисона 8–10 получена путем арифметического сложения градаций 4 и 4 (7 случаев), 3 и 5 (11 случаев), 5 и 3 (2 случая), 4 и 5 (8 случаев), 5 и 4 (3 случая), 5 и 5 (3 случая).

Структуры опухоли градации 3 (13 случаев) имели разные размеры, округлую, угловатую, удлинённую, ветвящуюся и неправильную форму, хорошо определяемые просветы. В 5 случаях при сумме Глисона $8 = 3 + 5$ и в 1 случае при сумме Глисона $8 = 5 + 3$ они характеризовались наличием округлых криброзных структур, размеры которых были сопоставимы с нормальными ацинусами предстательной железы. В 10 из 11 случаев при сумме Глисона $8 = 3 + 5$ железы имели признаки апокриновой секреции с наличием в просвете ацинусов слабо эозинофильной аморфной субстанции. При сумме Глисона $8 = 5 + 3$ данный признак отсутствовал.

Опухолевые структуры градации 4 (18 случаев) представлены сливающимися между собой железами с плохо определяемыми просветами. Они образовывали цепочки, гнезда и крупные эпителиальные комплексы с небольшим количеством стромальных элементов. Так, сливающиеся между собой мелкие железистые структуры с плохо определяемыми просветами имели место в 1 из 7 случаев при сумме Глисона $8 = 4 + 4$, в 1 из 8 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$ и ни в одном из 3 случаев при сумме Глисона $9 = 5 + 4$. Наличие малых криброзных железистых структур, сопоставимых по размеру с нормальными ацинусами и имеющих инфильтративные края, отмечено в 6 из 7 случаев при сумме Глисона $8 = 4 + 4$, в 3 из 8 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$ и в 1 из 3 случаев при сумме Глисона $9 = 5 + 4$. Крупные инфильтративные криброзные железистые структуры обнаружены в 5 из 7 случаев при сумме Глисона $8 = 4 + 4$, в 4 из 8 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$ и в 1 из 3 случаев при сумме Глисона $9 = 5 + 4$.

Опухолевые структуры градации 5 (27 случаев) состояли из эпителиальных комплексов без признаков железистой дифференцировки или изолированно лежащих клеток (рисунки 7 и 8). Патогномоничны опухолевые криброзные железистые структуры с некрозом в центре (комедо-некрозы) (рисунок 9). Так, солидные эпителиальные комплексы без признаков железистой дифференцировки имели место в 5 из 11 случаев при сумме Глисона $8 = 3 + 5$, в обоих случаях при сумме Глисона $8 = 5 + 3$, в 3 из 8 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$, во всех 3 случаях при сумме Глисона $9 = 5 + 4$ и в 2 из 3 случаев при сумме Глисона $10 = 5 + 5$. Опухолевые структуры в виде изолированно лежащих клеток имели место в 10 из 11 случаев при сумме Глисона $8 = 3 + 5$, в 1 из 2 случаев при сумме Глисона $8 = 5 + 3$, в 7 из 8 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$, во всех случаях при сумме Глисона $9 = 5 + 4$ и $10 = 5 + 5$. Опухолевые криброзные железистые структуры с комедо-некрозами отмечены в 1 случае при сумме Глисона $9 = 5 + 4$.

Особых изменений со стороны фибромускулярной стромы предстательной железы в исследованных образцах не обнаружено.

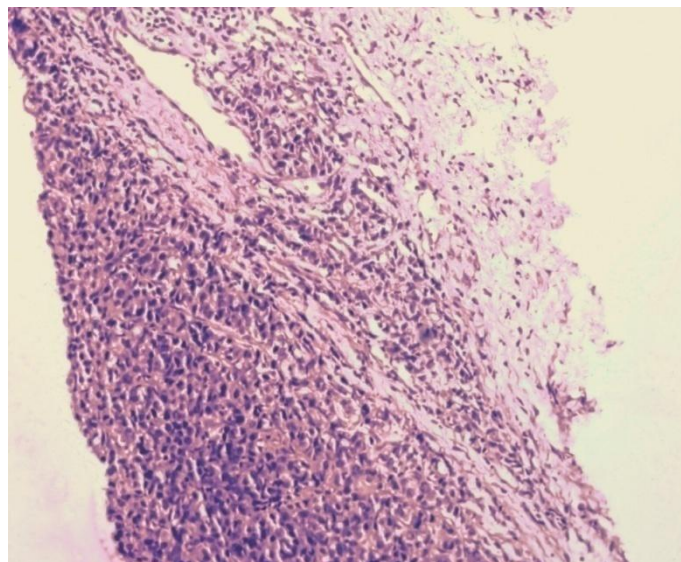


Рисунок 7 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены солидными пластами, тяжами и изолированно лежащими клетками. Окраска гематоксилином и эозином.

Объектив $20\times$, окуляр $10\times$

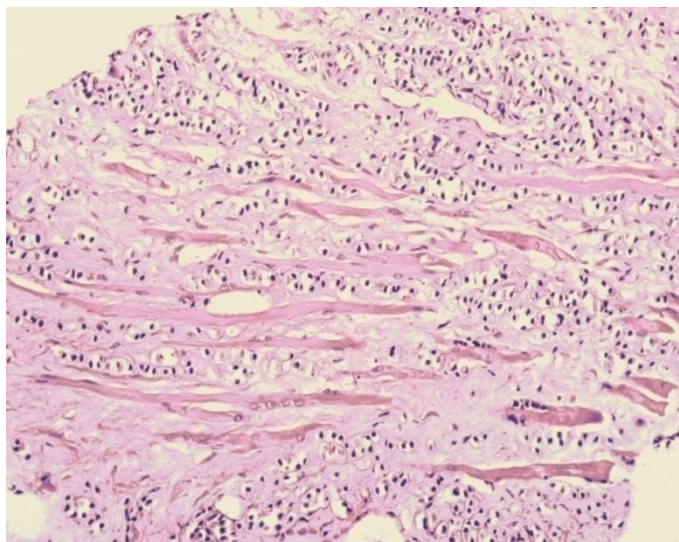


Рисунок 8 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены тяжами и изолированно лежащими клетками. Окраска гематоксилином и эозином.

Объектив $20^{\times}$, окуляр $10^{\times}$

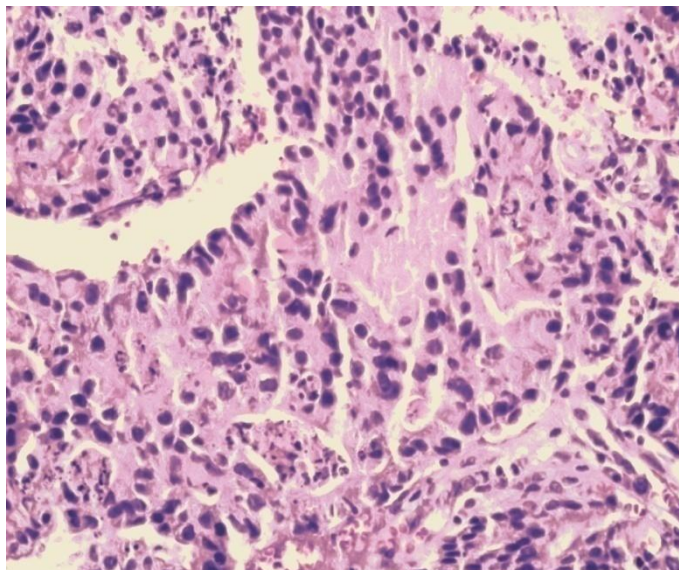


Рисунок 9 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены криброзными железами с комедо-некрозами. Окраска гематоксилином и эозином.

Объектив $40^{\times}$, окуляр $10^{\times}$

Клетки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы градации 3 характеризовались призматической или кубической формой. Цитоплазма светлая и/или слабо базофильная. Границы клеток четкие. Ядра гиперхромные, округлой или овальной формы, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались базально. Хроматин интерфазных ядер мелкоглыбчатый. Ядрышки укрупненные, округлой формы, слабо базофильные, располагались эксцентрично, в количестве 1–2. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

Клетки опухоли градации 4 характеризовались низкой кубической формой. Цитоплазма слабо эозинофильная и/или амфифильная. Границы клеток местами нечеткие. Ядра гиперхромные, округло-овальной формы, несколько различались по размеру, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались в центре или эксцентрично. Хроматин интерфазных ядер грубозернистый. Ядрышки разных размеров, округлой формы, слабо базофильные и эозинофильные, располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. В 1 из 11 случаев при сумме Глисона $8 = 4 + 4$ клетки имели гипернефроидный вид. Аналогичное отмечалось в 1 из 3 случаев при сумме Глисона $9 = 4 + 5$ и в 1 из 3 случаев при сумме Глисона $9 = 5 + 4$. Признаки апокриновой секреции отсутствовали. Митозы единичные, выявлены в 1 из 7 случаев при сумме Глисона $8 = 4 + 4$.

Клетки опухоли градации 5 характеризовались кубической, полигональной и/или округлой формой. Цитоплазма слабо эозинофильная и/или амфифильная. Границы клеток нечеткие. Ядра гиперхромные, округлой, овальной или неправильной формы, границы кариолеммы четкие. Часто ядра располагались в центре или эксцентрично. Хроматин интерфазных ядер грубозернистый. Реже встречались полиморфные, значительно укрупненные ядра. Ядрышки крупные, округлой или неправильной формы, располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Признаки апокриновой секреции отсутствовали. Митозы единичные, обнаружены в 3 из 11 случаев при сумме Глисона $8 = 3 + 5$, в 3 из 8 случаев при сумме Глисона

9 = 4 + 5 и в 2 из 3 случаев при сумме Глисона 10 = 5 + 5.

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 8–10 (3 + 5, 5 + 3, 4 + 4, 4 + 5, 5 + 4, 5 + 5) в срезах биоптатов при градации 5 характерны солидные пласты, тяжи или изолированно лежащие клетки, а также комедо-некрозы в окружении папиллярных, криброзных или солидных структур. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, измененными тинкториальными свойствами цитоплазмы и низкой митотической активностью. Железы и клетки градаций 3 и 4 аналогичны таковым при сумме Глисона 6 и 7 соответственно.

3.4 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6

При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 10 больных РПЖ с суммой Глисона 6 (3 + 3) (1-я прогностическая группа) клеточность в 3 случаях расценена как очень низкая, в 5 – как низкая и в 2 – как умеренная. Опухоль во всех случаях представлена небольшими полиморфными ацинусами, среди которых у 8 пациентов обнаружены округлые криброзные структуры, сопоставимые по размеру с нормальными железами (рисунки 10–13). При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 3 по системе Глисона в срезах биоптатов.

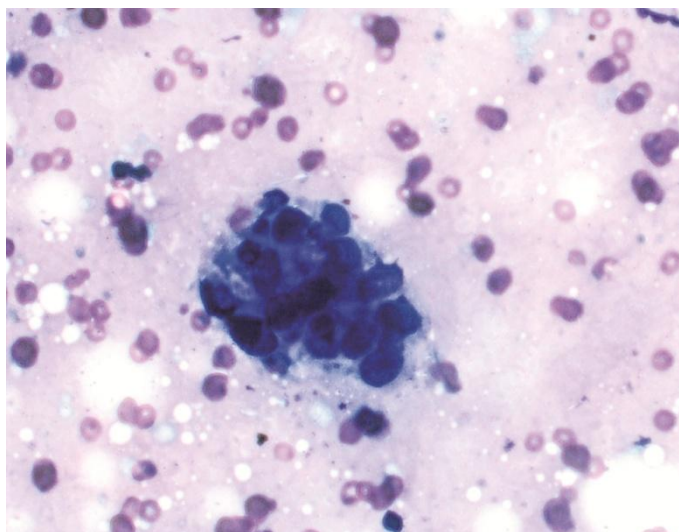


Рисунок 10 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Структуры опухоли представлены небольшими ацинусами. Окраска азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

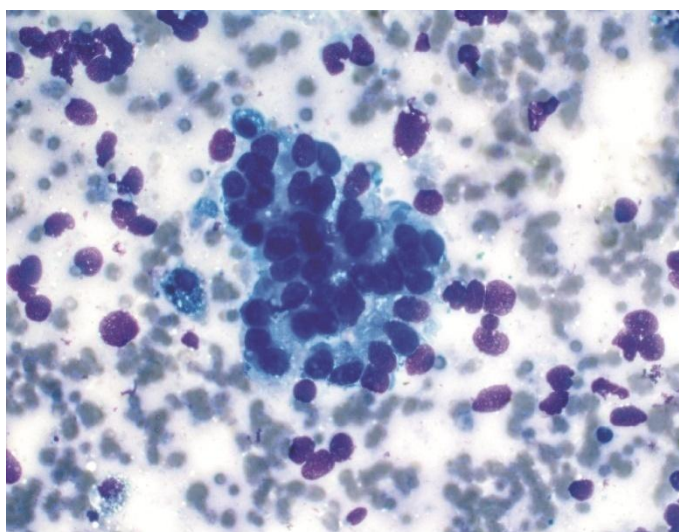


Рисунок 11 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криврозные железистые структуры. Окраска азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

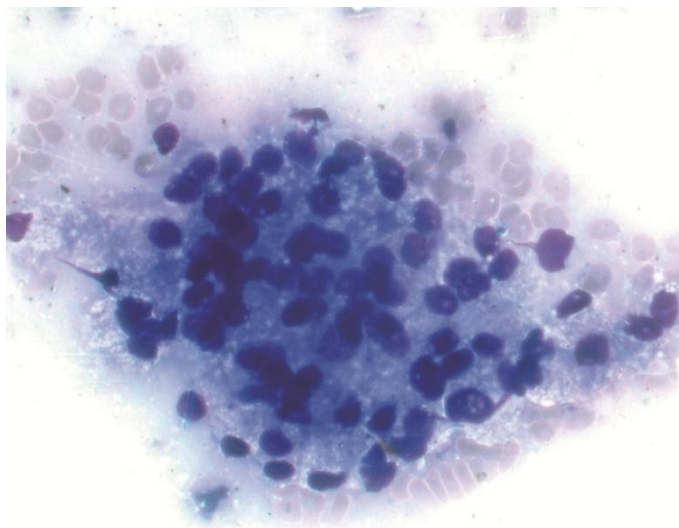


Рисунок 12 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криврозные железистые структуры. Окраска азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

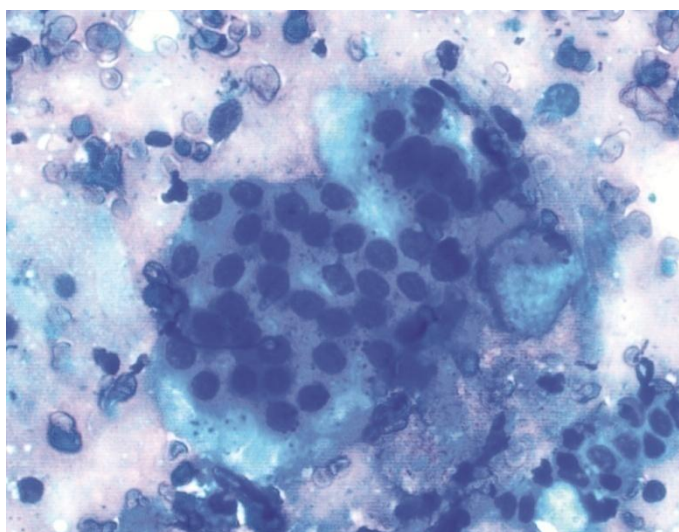


Рисунок 13 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криврозные железистые структуры. Окраска азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

Клетки опухоли кубической, реже цилиндрической, формы, границы четкие. Ядра округлые, гиперхромные, располагались в центре и/или эксцентрично, в некоторых клеточных скоплениях наблюдалось наслаивание их

друг на друга. Структура гетерохроматина мелко- и грубозернистая. Контуры ядерной мембраны четкие, фокально определялись разрывы оболочки. В части клеток просматривались округлой формы ядрышки, в количестве 1–2. Цитоплазма развита умеренно, равномерного розово-фиолетового или серо-голубого оттенка, иногда встречались мелкие вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра. Клетки без признаков секреции. Митозы не обнаружены.

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 6 (3 + 3) в мазках-отпечатках биоптатов характерны полиморфные ацинусы, а также небольшие округлые криброзные структуры. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, низкой митотической активностью.

3.5 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 7

При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 18 больных РПЖ с суммой Глисона 7 (3 + 4, 4 + 3) (2-я прогностическая группа) клеточность в 1 случае расценена как очень низкая, в 1 – как низкая, в 11 – как умеренная и в 5 – как высокая.

Опухоль в 14 случаях представлена небольшими полиморфными ацинусами, в 13 – округлыми криброзными структурами, сопоставимыми по размеру с нормальными железами. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 3 по системе Глисона в срезах биоптатов. В 7 случаях обнаружены крупные криброзные железы, в 8 – многослойные пласты клеток опухоли с плохо определяемыми просветами. В 1 случае клетки опухоли напоминали таковые при гипернефроидном раке (пласты клеток с обильной вакуолизированной цитоплазмой, округло-овальными гиперхромными ядрами, расположенными в центре или эксцентрично). При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации

4 по системе Глисона в срезах биоптатов (рисунки 14, 15 и 16). Иногда встречались изолированно лежащие клетки, «голые» ядра.

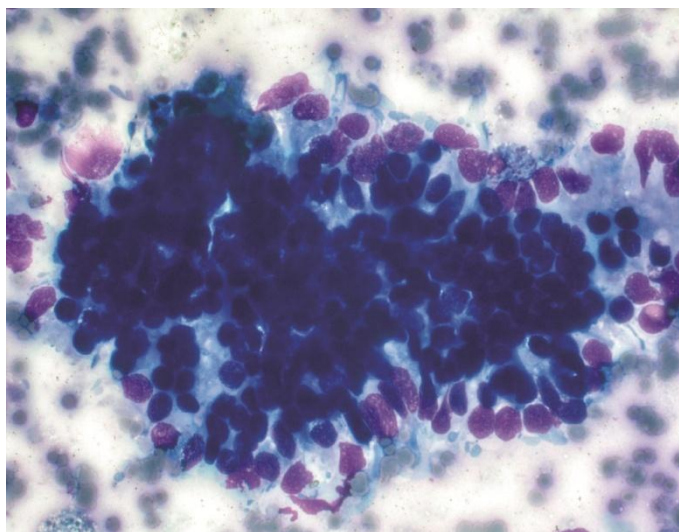


Рисунок 14 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Большие кривозные железистые структуры. Окраска азур-II-эозином.

Объектив 100^x, окуляр 20^x

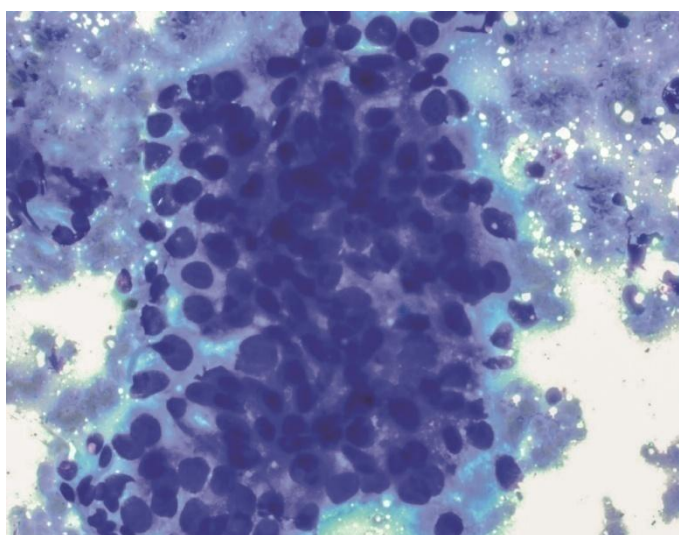


Рисунок 15 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Пласты клеток с плохо определяемыми просветами. Окраска

азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

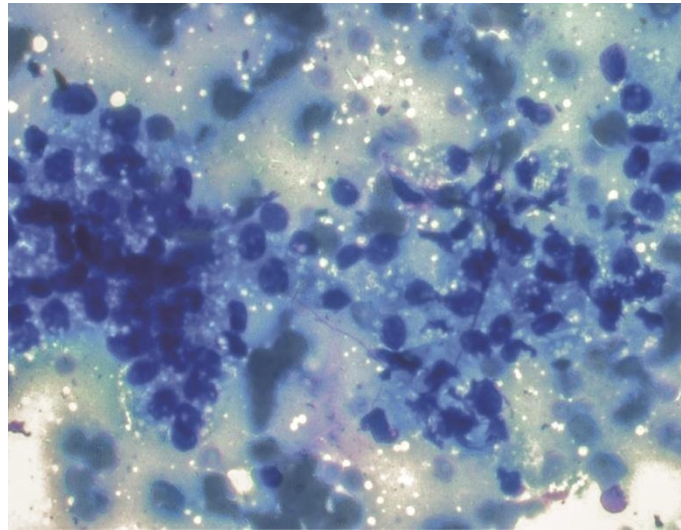


Рисунок 16 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Клетки железистых структур гипернефроидного вида. Окраска азур-II-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x

В мазках-отпечатках биоптатов клетки железистых структур градации 3 кубической, реже цилиндрической формы, границы четкие. Ядра округлые, гиперхромные, располагались в центре и/или эксцентрично, в некоторых клеточных скоплениях наблюдалось наслаивание их друг на друга. Структура гетерохроматина мелко- и грубозернистая. Контуры ядерной мембраны четкие, фокально определялись разрывы оболочки. В части клеток просматривались округлой формы ядрышки, в количестве 1–2. Цитоплазма развита умеренно, равномерного розово-фиолетового или серо-голубого оттенка, иногда встречались мелкие вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра. Клетки без признаков секреции. Митозы не обнаружены.

В мазках-отпечатках биоптатов клетки железистых структур градации 4 кубической или цилиндрической формы, границы местами нечеткие. Ядра округлые, гиперхромные, располагались в центре и/или эксцентрично, в некоторых клеточных скоплениях наблюдалось наслаивание их друг на друга. Структура гетерохроматина мелко- и грубозернистая. Контуры ядерной мембраны четкие. В части клеток просматривались округлой формы ядрышки, в количестве 1–3. Цитоплазма развита умеренно, равномерного розово-фиолетового

или серо-голубого оттенка, иногда встречались мелкие вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра. Клетки без признаков секреции. Митозы не обнаружены.

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 7 ($3 + 4$, $4 + 3$) в мазках-отпечатках при градации 4 характерны большие криброзные структуры, пласты клеток опухоли с плохо определяемыми просветами, а также клетки, напоминающие таковые при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидного вида). Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, низкой митотической активностью. Железы и клетки градации 3 аналогичны таковым при сумме Глисона 6.

3.6 Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 8–10

При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 34 больных РПЖ с суммой Глисона 8–10 ($3 + 5$, $5 + 3$, $4 + 4$, $4 + 5$, $5 + 4$, $5 + 5$) (3-я прогностическая группа) клеточность в 2 случаях расценена как низкая, в 14 – как умеренная и в 18 – как высокая.

Опухоль в 15 случаях представлена небольшими полиморфными ацинусами, в 18 – округлыми криброзными железами, сопоставимыми по размеру с нормальными. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 3 по системе Глисона в срезах биоптатов. В 10 случаях имели место большие криброзные железы, превышавшие по размеру нормальные. В 17 случаях опухолевые элементы представлены эпителиальными пластами с плохо определяемыми железистыми просветами. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 4 по системе Глисона в срезах биоптатов. В 8 случаях встречались солидные пласты и тяжи клеток

опухоли без признаков железистой дифференцировки. В 29 случаях отмечены изолированно лежащие клетки. В 31 микропрепарате фон представлен детритом с обилием «голых» ядер. При сравнительной оценке это соответствовало градации 5 по системе Глисона в срезах биоптатов (рисунки 17, 18, 19 и 20).

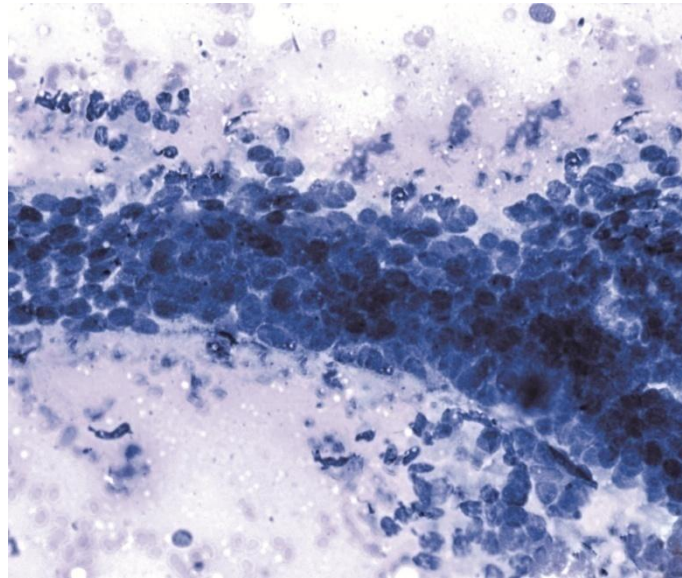


Рисунок 17 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Солидные пласты клеток. Окраска азур-II-эозином.

Объектив 100^x, окуляр 10^x

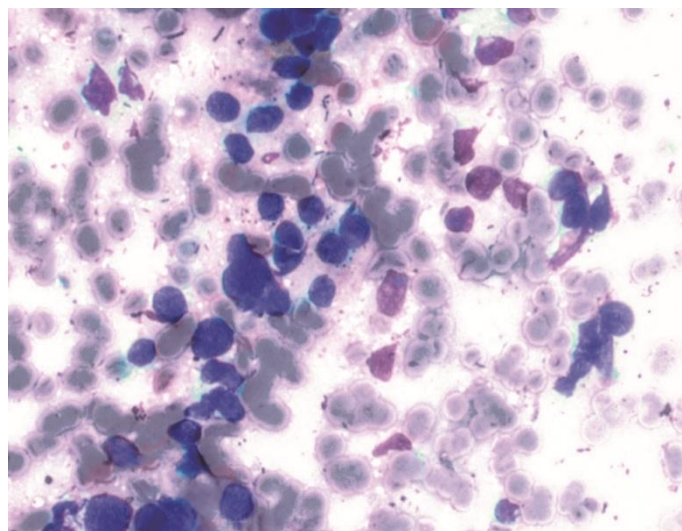


Рисунок 18 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки. Окраска азур-II-эозином.

Объектив 100^x, окуляр 20^x

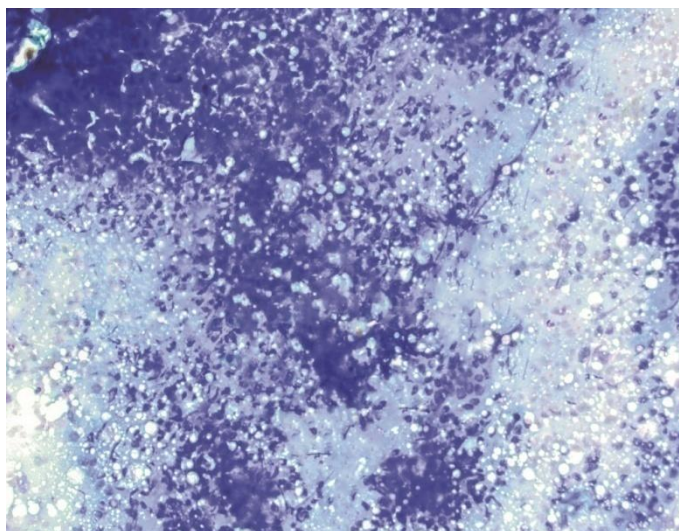


Рисунок 19 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки и детрит. Окраска азур-П-эозином.

Объектив 100^x, окуляр 4^x

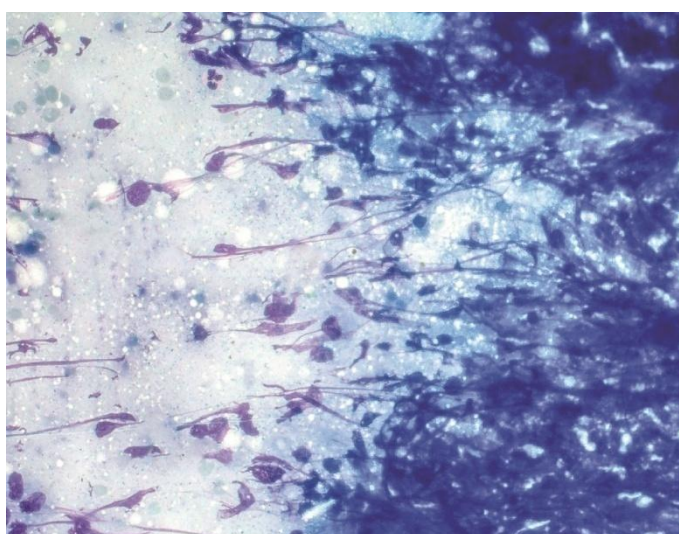


Рисунок 20 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки и детрит. Окраска азур-П-эозином.

Объектив 100^x, окуляр 10^x

В мазках-отпечатках биоптатов клетки железистых структур градации 4 кубической или цилиндрической формы, границы местами нечеткие. Ядра округлые, гиперхромные, располагались в центре и/или эксцентрично, в некоторых клеточных скоплениях наблюдалось наслаивание их друг на друга.

Структура гетерохроматина мелко- и грубозернистая. Контуры ядерной мембраны четкие. В части клеток просматривались округлой формы ядрышки, в количестве 1–3. Цитоплазма развита умеренно, равномерного розово-фиолетового или серо-голубого оттенка, иногда встречались мелкие вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра. Клетки без признаков секреции. Митозы не обнаружены.

В мазках-отпечатках биоптатов клетки железистых структур градации 5 кубической или округлой формы, границы нечеткие. Ядра округлые, гиперхромные, располагались в центре и/или эксцентрично, часто наблюдалось наслаивание их друг на друга. Структура гетерохроматина грубозернистая. Контуры ядерной мембраны местами нечеткие, определялись разрывы оболочки. Крупные ядрышки округлой формы встречались практически во всех клетках, в количестве 1–3. Цитоплазма развита умеренно или скудная, равномерного розово-фиолетового или серо-голубого оттенка, иногда встречались мелкие вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра. Клетки без признаков секреции. Митозы не обнаружены.

Таким образом, для инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы с суммой Глисона 8–10 (3 + 5, 5 + 3, 4 + 4, 4 + 5, 5 + 4, 5 + 5) в мазках-отпечатках биоптатов при градации 5 характерны солидные пласты и изолированно лежащие клетки, а также детрит. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, низкой митотической активностью. Железы и клетки градаций 3 и 4 аналогичны таковым при сумме Глисона 6 и 7 соответственно.

3.7 Цитоархитектонические эквиваленты градациям системы Глисона в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы

При сравнительной оценке железистых структур инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

нами определены цитоархитектонические эквиваленты градациям 3, 4 и 5 системы Глисона («цитологическая градационная система») (таблица 6). За основу взята градационная система Глисона (модификация 2005 года) [130].

Таблица 6 – Цитоархитектонические эквиваленты градациям системы Глисона в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы («цитологическая градационная система»)

Градация	Характеристика
1, 2	Мономорфные ацинусы небольшого размера округлой или овальной формы.
3	Небольшие полиморфные ацинусы. Небольшие округлые криброзные железистые структуры.
4	Большие криброзные железистые структуры. Пласты клеток опухоли с плохо определяемыми железистыми просветами. Клетки, напоминающие таковые при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидного вида).
5	Солидные пласты клеток опухоли. Изолированно лежащие клетки опухоли. Детрит.

Предлагаемая нами «цитологическая градационная система» РПЖ включает в себя 5 степеней дифференцировки желез опухоли (градаций) – от максимально приближенных к строению нормальных ацинусов предстательной железы до недифференцированных структур. Каждую градацию характеризовали соответствующей цифрой: 1, 2, 3, 4, 5. Поскольку в разных участках опухоли степень дифференцировки желез может различаться, преобладающий компонент обозначали как первичный, а менее распространенный – как вторичный. Арифметическое сложение градаций этих компонентов определяет «цитологическую прогностическую сумму», сопоставимую с суммой Глисона, фактически ограниченную диапазоном от 6 (3 + 3) до 10 (5 + 5), так как оценка градаций 1 и 2 в мазках-отпечатках биоптатов крайне сложна. При наличии однообразных структур дифференцировки опухоли «цитологическая

прогностическая сумма» определялась удвоением показателя их градации ($3 + 3$, $4 + 4$, $5 + 5$). Иногда в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы обнаруживали третичный опухолевый компонент. В этом случае «цитологическую прогностическую сумму» определяли сложением градации преобладающего (первичного) и наивысшей градации менее распространенного (вторичного или третичного) компонентов. Например, если в мазках-отпечатках биоптатов первичный компонент оценен градацией 3, вторичный – 4, а третичный – 5, то «цитологическая прогностическая сумма» составит 8 ($3 + 5$).

Таким образом, железистые структуры градаций 1 и 2 не могут быть охарактеризованы в мазках-отпечатках биоптатов, так как цитологическая диагностика высокодифференцированной аденокарциномы предстательной железы имеет определенные трудности.

Градация 3 (см. рисунки 10, 11, 12 и 13). Железы представлены полиморфными ацинусами, различающимися по размеру и форме (могут быть удлиненными или угловатыми). Также характерны криброзные железистые структуры с хорошо определяемыми просветами, сопоставимые по размеру с нормальными ацинусами и имеющие ровный наружный контур.

Градация 4 (см. рисунки 14, 15 и 16). Железы выглядят как большие криброзные структуры с фестончатыми наружными контурами, в отличие от градации 3, либо как крупные клеточные комплексы с плохо определяемыми просветами. Можно встретить клетки, напоминающие таковые при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидного вида).

Градация 5 (см. рисунки 17, 18, 19 и 20). Железы практически не дифференцированы и представлены солидными пластами клеток без специфической структурной организации или же изолированно лежащими клетками. Характерно наличие детрита.

В соответствии с предложенными нами критериями проведен сравнительный анализ определения суммы Глисона в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы (таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Результаты определения суммы Глисона в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Число больных	Совпадение с суммой Глисона		Несовпадение с суммой Глисона, абс.	Количество различий	
		абс.	%		на 1 единицу	на 2 единицы
1-я (сумма Глисона 6)	10	10	100	0	0	0
2-я (сумма Глисона 7)	18	9	50	9	6	3
3-я (сумма Глисона 8–10)	34	33	97	1	1	0

Таблица 8 – Анализ несовпадений суммы Глисона в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Количество несовпадений	Разница в 1 единицу		Разница в 2 единицы	
		увеличение	уменьшение	увеличение	уменьшение
1-я (сумма Глисона 6)	0	0	0	0	0
2-я (сумма Глисона 7)	9	4	2	3	0
3-я (сумма Глисона 8–10)	1	0	1	0	0

При сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) имело место совпадение значений в 100 % случаев (у 10 из 10 больных).

При сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) отмечено совпадение значений в 50 % случаев (у 9 из 18 больных). При этом из 9 больных с несовпадением значений суммы расхождение на 1 единицу имело место в 6 случаях, на 2 единицы – в 3 случаях. В 4 случаях из 6 она была завышена на 1 единицу по причине выявленных в мазках-отпечатках биоптатов изолированно лежащих клеток опухоли и детрита, что расценено как структуры градации 5

(в срезах биоптатов они не выявлены). В 2 случаях из 6 она была занижена на 1 единицу по причине отсутствия в мазках-отпечатках биоптатов железистых структур градации 4. Причиной завышения значений суммы на 2 единицы в 2 случаях из 3 стали обнаруженные в мазках-отпечатках биоптатов изолированно лежащие клетки опухоли и детрит, расцененные как структуры градации 5 (в срезах биоптатов они не выявлены). Кроме того, в мазках-отпечатках биоптатов преобладали большие криброзные железистые структуры градации 4, однако отсутствовали железы градации 3 (присутствовавшие в срезах биоптатов). В 1 случае из 3 сумма была завышена на 2 единицы по причине выявления в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы первичного опухолевого компонента, представленного градацией 4, вторичного – градацией 3 и третичного – градацией 5 (в срезах биоптатов структуры градации 5 отсутствовали).

При сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) совпадение составило 97 % (у 33 из 34 больных). Только в 1 случае она была занижена на 1 единицу и отнесена к «цитологической прогностической сумме» 7, так как в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы первичному компоненту соответствовала градация 4, а вторичному – градация 3 (в срезах биоптатов последняя отсутствовала).

Таким образом, архитектура инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов однотипна, что позволяет выделить цитологические эквиваленты градациям 3, 4 и 5 системы Глисона.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИИ ЯДЕР И ЯДРЫШЕК КЛЕТОК ИНВАЗИВНОЙ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ МИКРОПРЕПАРАТАХ

4.1 Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10

Результаты измерений ядер клеток РПЖ приведены в таблицах 9, 10, 11 и 12.

В срезах биоптатов в 1-й группе (сумма Глисона 6) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы варьировал от 4,69 до 12,40 мкм, что в среднем составило $7,38 \pm 1,19$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 3,51 до 10,20 мкм (в среднем $5,67 \pm 0,99$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 14,40 до 86,0 мкм² (в среднем $32,03 \pm 10,04$ мкм²). Периметр ядер клеток находился в пределах от 14,20 до 33,80 мкм (в среднем $20,95 \pm 3,10$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,31.

В срезах биоптатов во 2-й группе (сумма Глисона 7) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 4,20 до 14,70 мкм, что в среднем составило $8,38 \pm 1,72$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 3,98 до 11,50 мкм (в среднем $6,45 \pm 1,33$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 17,10 до 118,0 мкм² (в среднем $41,82 \pm 16,82$ мкм²). Периметр ядер клеток находился в пределах от 15,30 до 40,20 мкм (в среднем $23,77 \pm 4,56$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,40.

В срезах биоптатов в 3-й группе (сумма Глисона 8–10) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 4,46 до 17,20 мкм, что в среднем составило $8,41 \pm 1,62$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 3,96 до 12,60 мкм

(в среднем $6,39 \pm 1,21$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 14,70 до $145,0 \text{ мкм}^2$ (в среднем $40,97 \pm 15,07 \text{ мкм}^2$). Периметр ядер клеток находился в пределах от 14,20 до 56,70 мкм (в среднем $23,75 \pm 4,45$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,37.

Таблица 9 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение длинного диаметра ядра, мкм	Максимальное значение длинного диаметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$7,38 \pm 1,19$	4,69	12,40
2-я ($n = 540$)	7	$8,38 \pm 1,72^*$	4,20	14,70
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$8,41 \pm 1,62^\blacksquare$	4,46	17,20
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 10 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Короткий диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение короткого диаметра ядра, мкм	Максимальное значение короткого диаметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$5,67 \pm 0,99$	3,51	10,20
2-я ($n = 540$)	7	$6,45 \pm 1,33^*$	3,98	11,50
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$6,39 \pm 1,21^\blacksquare$	3,96	12,60
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 11 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Площадь ядер, $\text{мкм}^2 (\bar{X} \pm \sigma)$	Минимальное значение площади ядра, мкм^2	Максимальное значение площади ядра, мкм^2
1-я ($n = 300$)	6	$32,03 \pm 10,04$	14,40	86,0
2-я ($n = 540$)	7	$41,82 \pm 16,82^*$	17,10	118,0
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$40,97 \pm 15,07^\blacksquare$	14,70	145,0
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 12 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Периметр ядер, $\text{мкм} (\bar{X} \pm \sigma)$	Минимальное значение периметра ядра, мкм	Максимальное значение периметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$20,95 \pm 3,10$	14,20	33,80
2-я ($n = 540$)	7	$23,77 \pm 4,56^*$	15,30	40,20
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$23,75 \pm 4,45^\blacksquare$	14,20	56,70
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Среднее арифметическое длинного диаметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 на 1,0 мкм больше, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,03 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p > 0,05$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 12 % ($p < 0,01$) и снижение на 0,4 % ($p > 0,05$).

Среднее арифметическое короткого диаметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 0,78 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,06 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p > 0,05$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 12 % ($p < 0,01$) и снижение на 0,9 % ($p > 0,05$).

Среднее арифметическое площади ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 9,79 мкм², чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,85 мкм² меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p > 0,05$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 26 % ($p < 0,01$) и снижение на 2 % ($p > 0,05$).

Среднее арифметическое периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 2,82 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,02 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p > 0,05$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 12 % ($p < 0,01$) и снижение на 0,1 % ($p > 0,05$).

Графическое отображение изученных переменных ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов (кариограммы) приведено на рисунках 21, 22, 23 и 24.

Кариограммы во всех трех прогностических группах больных характеризовались куполообразной формой с правосторонней асимметрией (рисунки 21, 22 и 23). Так, в 1-й группе (сумма Глисона 6) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 14,40 до 86,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 22,0 до 42,0 мкм² (рисунок 21).

Во 2-й группе (сумма Глисона 7) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 17,10 до 118,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 25,0 до 59,0 мкм² (см. рисунок 22).

В 3-й группе (сумма Глисона 8–10) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 14,70 до 145,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 26,0 до 56,0 мкм² (см. рисунок 23).

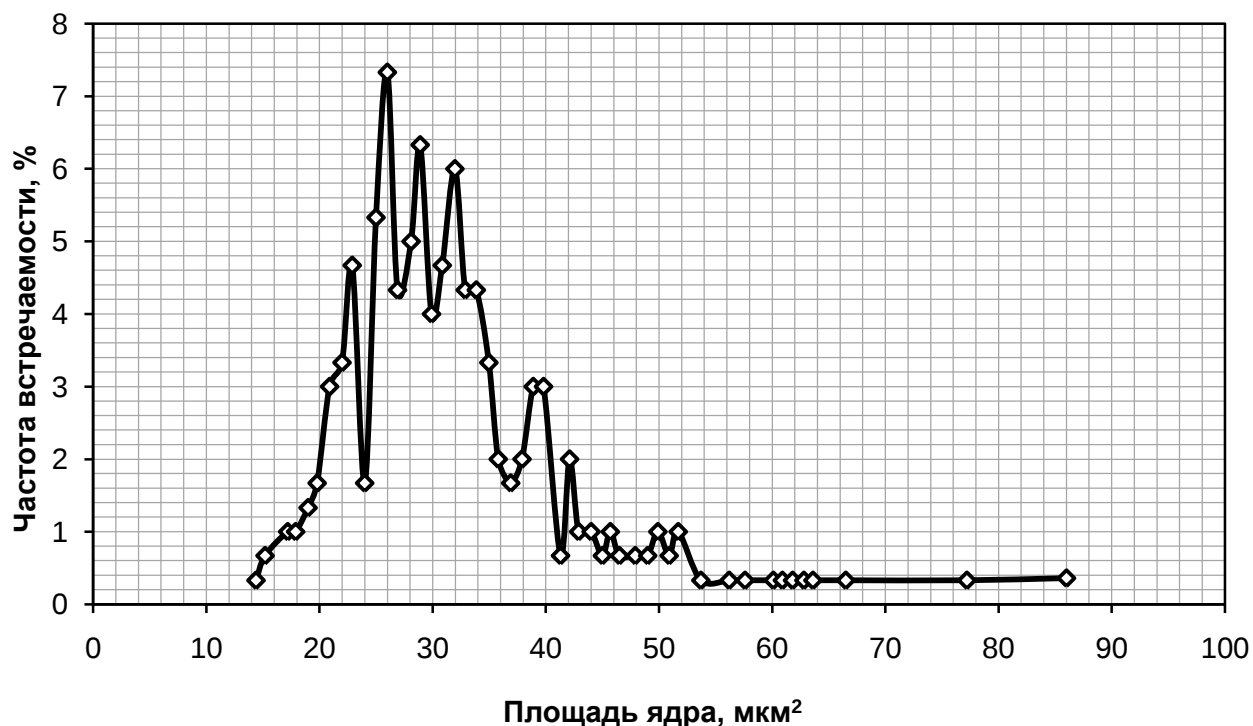


Рисунок 21 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6)

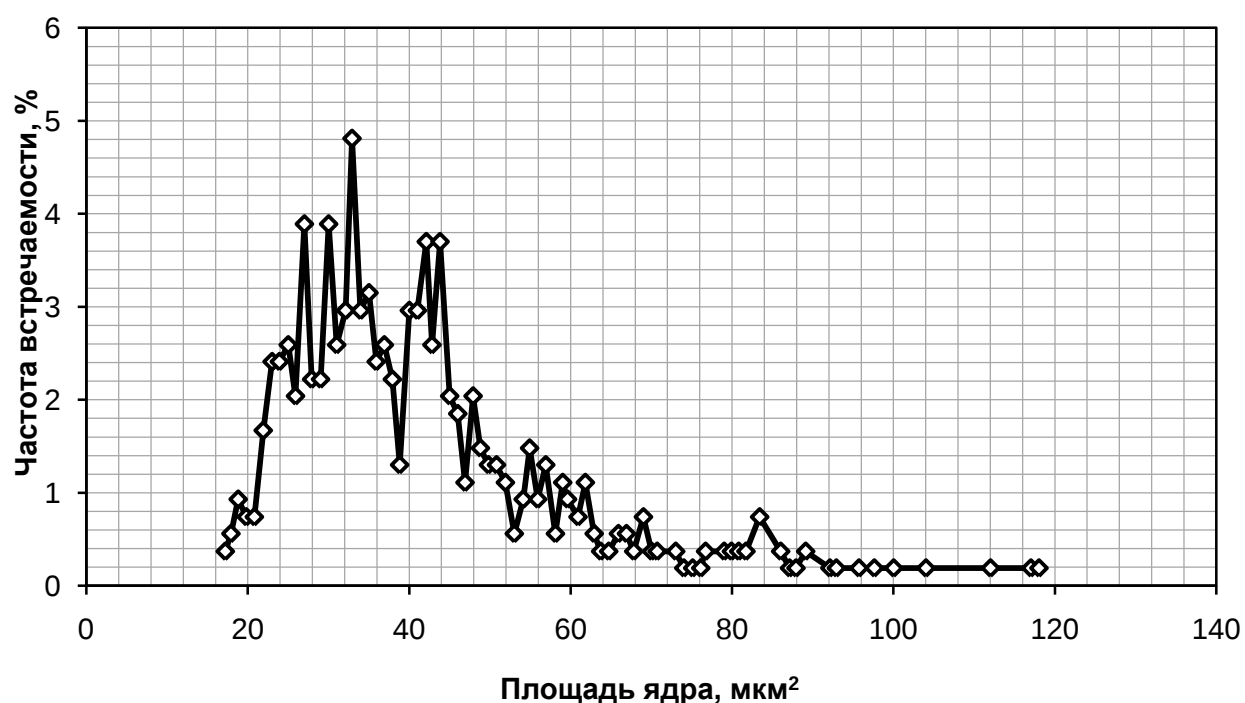


Рисунок 22 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)

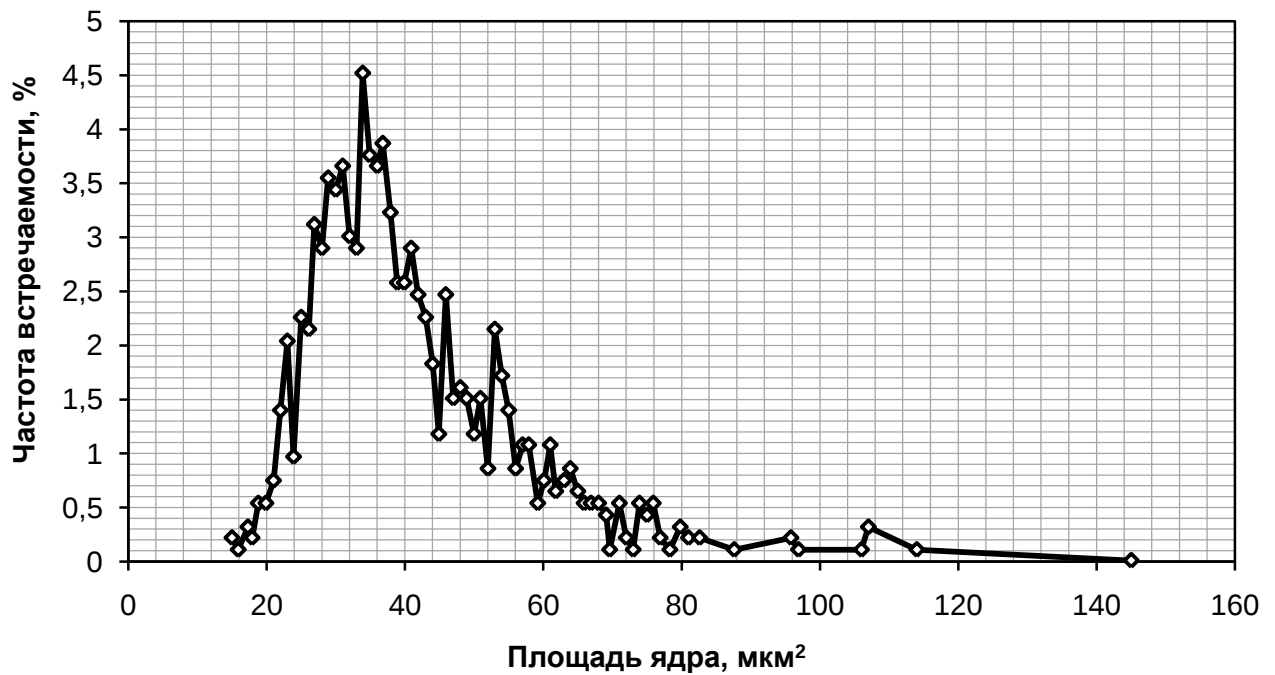


Рисунок 23 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)

Во всех трех прогностических группах между периметром и площадью ядер клеток отмечается прямо пропорциональная зависимость: увеличение площади ведет к нарастанию периметра. При этом, чем выше сумма Глисона, тем шире диапазон значений площади и периметра ядер клеток (рисунок 24).

Таким образом, морфометрическое исследование ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов выявило статистически значимые различия между группами: 1-й (сумма Глисона 6) и 2-й (сумма Глисона 7), 1-й (сумма Глисона 6) и 3-й (сумма Глисона 8–10). Между 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группами статистически значимые различия отсутствовали. При этом большинство значений площади ядер клеток 1-й группы находилось в диапазоне 22,0–42,0 мкм², 2-й – 25,0–59,0 мкм² и 3-й – 26,0–56,0 мкм². Установлена прямо пропорциональная зависимость между площадью и периметром ядер клеток. С учетом коэффициента вариации (V) в 1-й группе (сумма Глисона 6) ядра клеток опухоли мономорфные, а во 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группах – полиморфные.

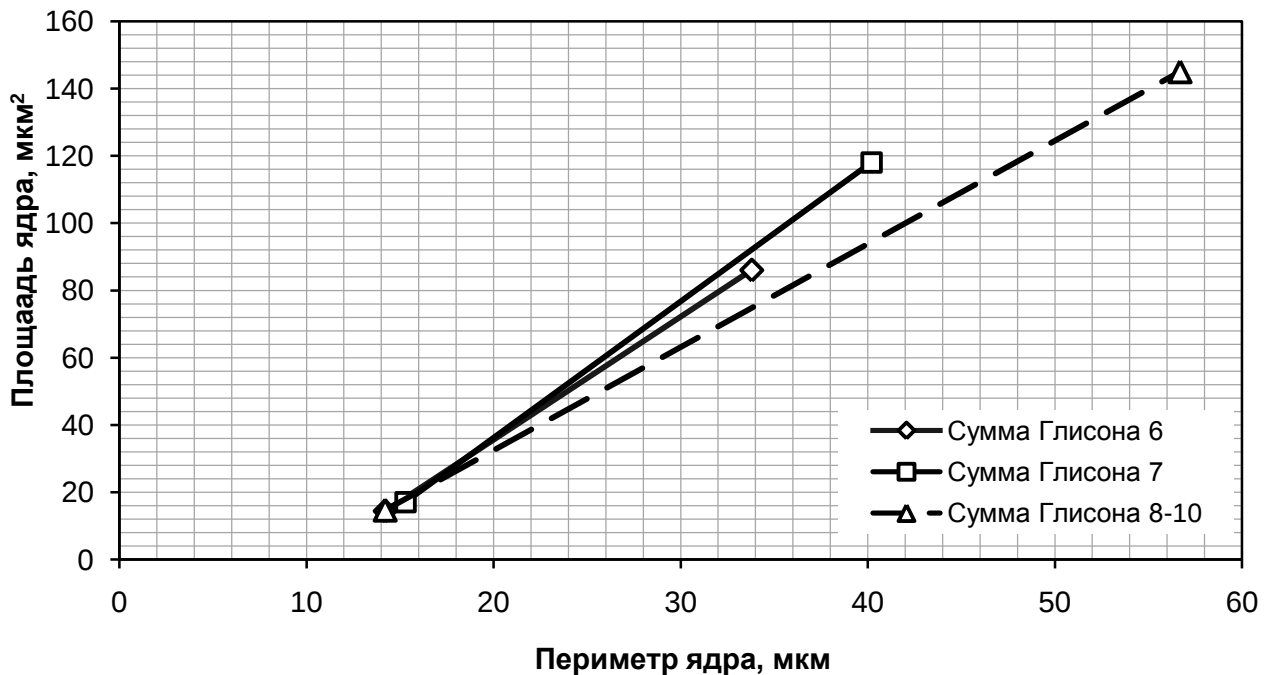


Рисунок 24 – Зависимость периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в срезах биоптатов

4.2 Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10

Результаты измерений ядер клеток РПЖ приведены в таблицах 13, 14, 15 и 16.

В мазках-отпечатках биоптатов в 1-й группе (сумма Глисона 6) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы варьировал от 7,06 до 15,60 мкм, что в среднем составило $11,02 \pm 1,72$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 5,16 до 12,70 мкм (в среднем $9,0 \pm 1,52$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 29,30 до 142,0 мкм² (в среднем $75,66 \pm 21,72$ мкм²). Периметр ядер клеток находился в пределах от 20,0 до 44,10 мкм (в среднем $32,01 \pm 4,76$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,29.

В мазках-отпечатках биоптатов во 2-й группе (сумма Глисона 7) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной

железы колебался от 8,24 до 24,30 мкм, что в среднем составило $13,45 \pm 2,94$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 5,50 до 22,60 мкм (в среднем $10,80 \pm 2,52$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 42,0 до 376,0 мкм² (в среднем $114,78 \pm 53,50$ мкм²). Периметр ядер клеток находился в пределах от 24,20 до 71,30 мкм (в среднем $38,87 \pm 8,40$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,47.

В мазках-отпечатках биоптатов в 3-й группе (сумма Глисона 8–10) длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 7,77 до 27,0 мкм, что в среднем составило $14,76 \pm 2,76$ мкм. Короткий диаметр ядер клеток находился в диапазоне от 5,78 до 19,20 мкм (в среднем $11,39 \pm 2,19$ мкм). При этом площадь ядер клеток колебалась от 39,60 до 302,0 мкм² (в среднем $129,10 \pm 44,93$ мкм²). Периметр ядер клеток находился в пределах от 23,30 до 66,0 мкм (в среднем $41,92 \pm 7,40$ мкм). Коэффициент вариации площади ядер клеток (V) – 0,35.

Таблица 13 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение длинного диаметра ядра, мкм	Максимальное значение длинного диаметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$11,02 \pm 1,72$	7,06	15,60
2-я ($n = 540$)	7	$13,45 \pm 2,94^*$	8,24	24,30
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$14,76 \pm 2,76^{*\blacksquare}$	7,77	27,0
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 14 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Короткий диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение короткого диаметра ядра, мкм	Максимальное значение короткого диаметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$9,0 \pm 1,52$	5,16	12,70
2-я ($n = 540$)	7	$10,80 \pm 2,52^*$	5,50	22,60
3-я ($n = 1020$)	8–10	$11,39 \pm 2,19^{*\blacksquare}$	5,78	19,20
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 15 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Площадь ядер, мкм^2 ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение площади ядра, мкм^2	Максимальное значение площади ядра, мкм^2
1-я ($n = 300$)	6	$75,66 \pm 21,72$	29,30	142,0
2-я ($n = 540$)	7	$114,78 \pm 53,50^*$	42,0	376,0
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$129,10 \pm 44,93^{*\blacksquare}$	39,60	302,0
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 16 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Периметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение периметра ядра, мкм	Максимальное значение периметра ядра, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$32,01 \pm 4,76$	20,0	44,10
2-я ($n = 540$)	7	$38,87 \pm 8,40^*$	24,20	71,30
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$41,92 \pm 7,40^{*\blacksquare}$	23,30	66,0
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Среднее арифметическое длинного диаметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 на 2,43 мкм больше, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 1,31 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 18 % ($p < 0,01$) и снижение на 9 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое короткого диаметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 1,8 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,59 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 17 % ($p < 0,01$) и снижение на 5 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое площади ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на $39,12 \text{ мкм}^2$, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на $14,32 \text{ мкм}^2$ меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 34 % ($p < 0,01$) и снижение на 11 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 6,86 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 3,05 мкм меньше, чем при

сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 18 % ($p < 0,01$) и снижение на 7 % ($p < 0,01$).

Графическое отображение изученных переменных ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов (кариограммы) приведено на рисунках 25, 26, 27 и 28.

Кариограммы во всех трех прогностических группах больных характеризовались куполообразной формой с левосторонней асимметрией (рисунки 25, 26 и 27). Так, в 1-й группе (сумма Глисона 6) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 29,30 до 142,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 54,0 до 97,0 мкм² (см. рисунок 25).

Во 2-й группе (сумма Глисона 7) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 42,0 до 376,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 61,0 до 168,0 мкм² (см. рисунок 26).

В 3-й группе (сумма Глисона 8–10) разброс значений площади ядер клеток находился в пределах от 39,60 до 302,0 мкм², из них большинство – в диапазоне от 84,0 до 174,0 мкм² (см. рисунок 27).

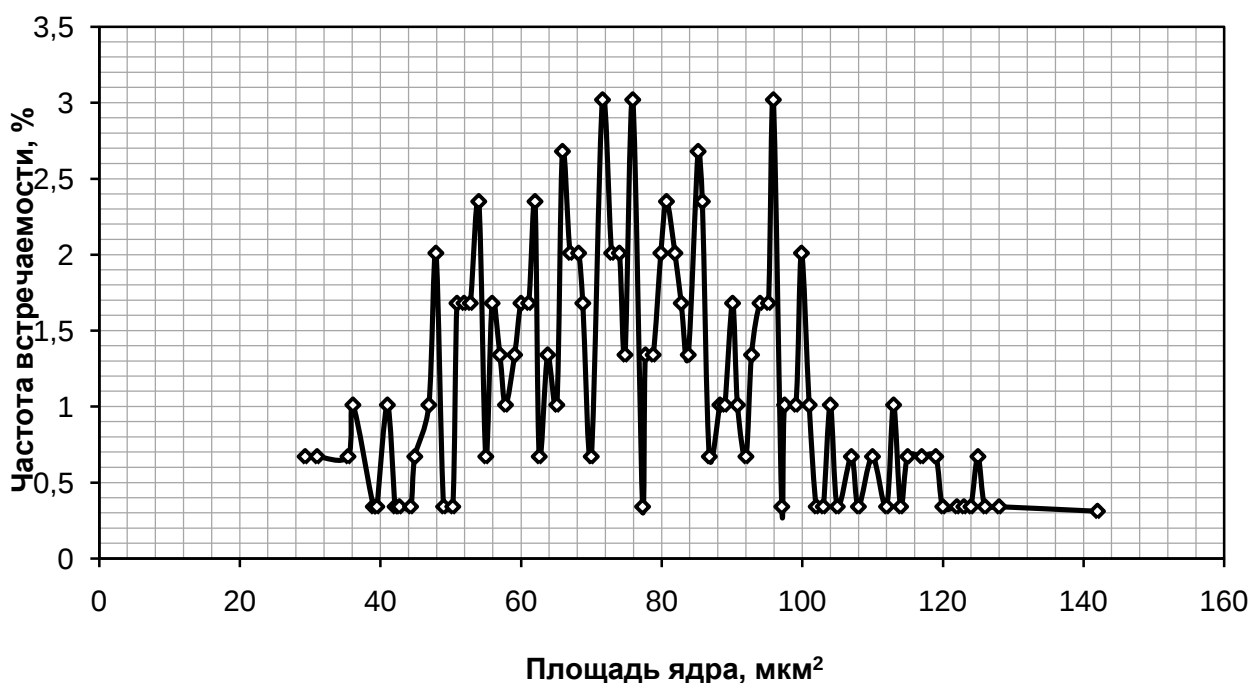


Рисунок 25 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6)

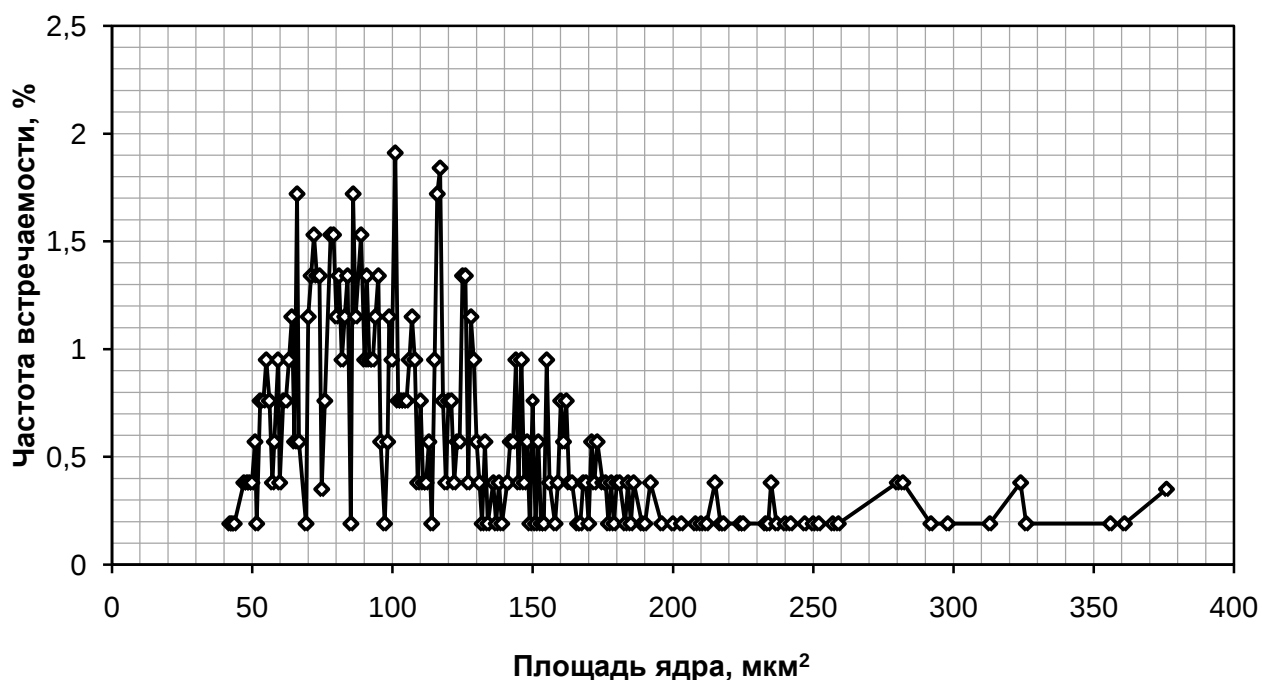


Рисунок 26 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)

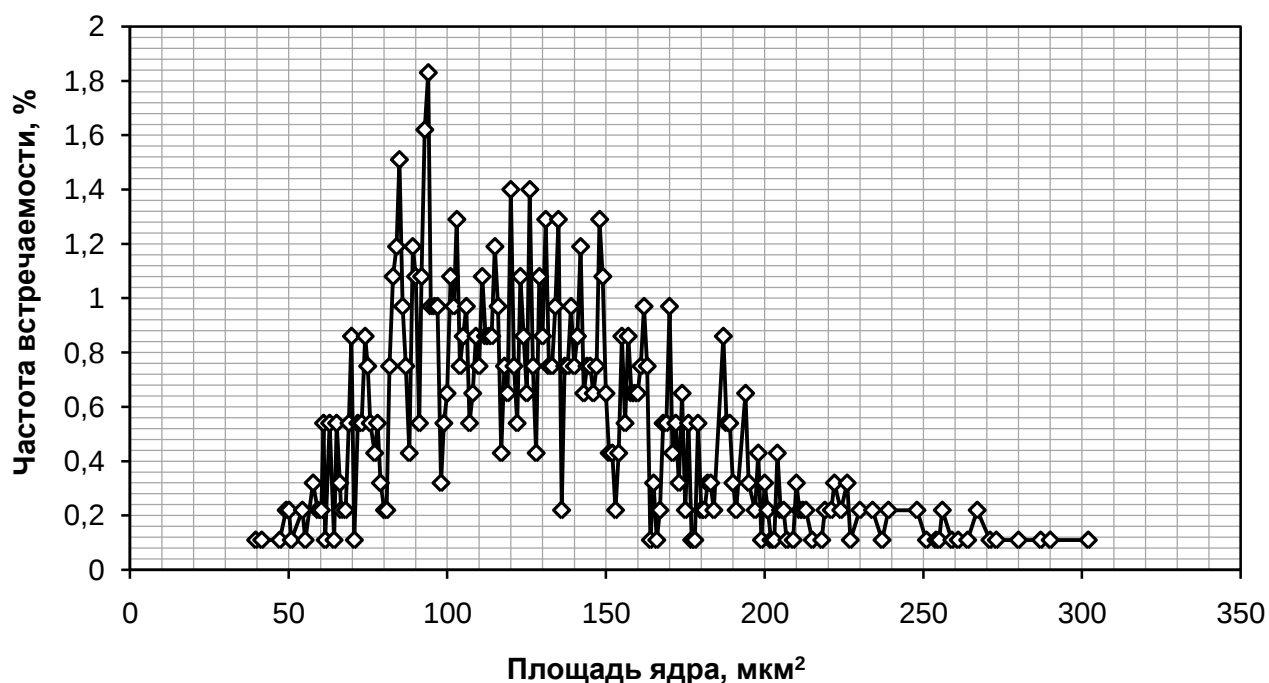


Рисунок 27 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)

Во всех трех прогностических группах между периметром и площадью ядер клеток отмечается прямо пропорциональная зависимость: увеличение площади ведет к нарастанию периметра. При этом диапазон значений площади и периметра ядер при сумме Глисона 7 шире, чем таковой при сумме Глисона 6 и 8–10 (рисунок 28).

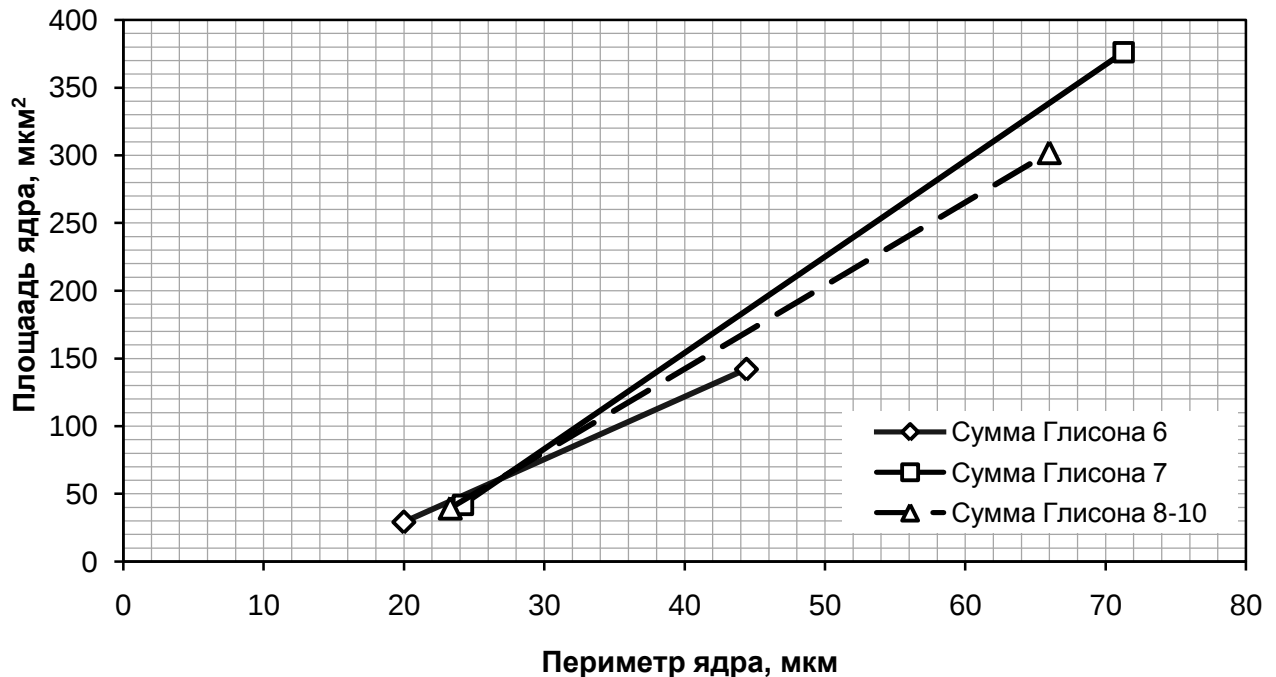


Рисунок 28 – Зависимость периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в мазках-отпечатках биоптатов

Таким образом, морфометрические исследования ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов выявили статистически значимые различия между прогностическими группами: 1-й (сумма Глисона 6) и 2-й (сумма Глисона 7), 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10), 1-й (сумма Глисона 6) и 3-й (сумма Глисона 8–10). При этом большинство значений площади ядер клеток 1-й группы находилось в диапазоне 54,0–97,0 мкм², 2-й – 61,0–168,0 мкм² и 3-й – 84,0–174,0 мкм². Установлена прямо пропорциональная зависимость между площадью и периметром ядер клеток. С учетом коэффициента вариации (V) в 1-й группе (сумма

Глисона 6) ядра клеток опухоли мономорфные, а во 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группах – полиморфные.

4.3 Нуклеоломорфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10

Результаты измерений ядрышек клеток РПЖ приведены в таблицах 17, 18, 19 и 20.

В срезах биоптатов в 1-й группе (сумма Глисона 6) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы варьировал от 0,65 до 3,60 мкм, что в среднем составило $1,71 \pm 0,54$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 0,56 до 2,93 мкм (в среднем $1,69 \pm 0,52$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,29 до 7,33 мкм² (в среднем $2,41 \pm 1,41$ мкм²). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 1,93 до 10,30 мкм (в среднем $5,38 \pm 1,69$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,59.

В срезах биоптатов во 2-й группе (сумма Глисона 7) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 0,88 до 4,67 мкм, что в среднем составило $2,01 \pm 0,66$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 0,88 до 4,68 мкм (в среднем $1,97 \pm 0,61$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,58 до 17,10 мкм² (в среднем $3,33 \pm 2,15$ мкм²). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 2,16 до 15,0 мкм (в среднем $6,30 \pm 2,04$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,65.

В срезах биоптатов в 3-й группе (сумма Глисона 8–10) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 0,88 до 6,22 мкм, что в среднем составило $2,27 \pm 0,78$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 0,88 до 9,29 мкм (в среднем $2,25 \pm 0,80$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,60 до

30,10 мкм² (в среднем $4,37 \pm 3,23$ мкм²). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 1,91 до 20,0 мкм (в среднем $7,16 \pm 2,41$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,74.

Таблица 17 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение длинного диаметра ядрышка, мкм	Максимальное значение длинного диаметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$1,71 \pm 0,54$	0,65	3,60
2-я ($n = 540$)	7	$2,01 \pm 0,66^*$	0,88	4,67
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$2,27 \pm 0,78^{*\blacksquare}$	0,88	6,22
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 18 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Короткий диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение короткого диаметра ядрышка, мкм	Максимальное значение короткого диаметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$1,69 \pm 0,52$	0,56	2,93
2-я ($n = 540$)	7	$1,97 \pm 0,61^*$	0,88	4,68
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$2,25 \pm 0,80^{*\blacksquare}$	0,88	9,29
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 19 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Площадь ядрышек, мкм ² ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение площади ядрышка, мкм ²	Максимальное значение площади ядрышка, мкм ²
1-я ($n = 300$)	6	$2,41 \pm 1,41$	0,29	7,33
2-я ($n = 540$)	7	$3,33 \pm 2,15^*$	0,58	17,10
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$4,37 \pm 3,23^{*\blacksquare}$	0,60	30,10
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 20 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Периметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение периметра ядрышка, мкм	Максимальное значение периметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$5,38 \pm 1,69$	1,93	10,30
2-я ($n = 540$)	7	$6,30 \pm 2,04^*$	2,16	15,0
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$7,16 \pm 2,41^{*\blacksquare}$	1,91	20,0
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Среднее арифметическое длинного диаметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 на 0,30 мкм больше, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,26 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение показателя на 15 % ($p < 0,01$) и снижение на 12 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое короткого диаметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 0,28 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,28 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 17 % ($p < 0,01$) и снижение на 12 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое площади ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 0,92 мкм², чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 1,04 мкм² меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 28 % ($p < 0,01$) и снижение на 24 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 0,92 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,86 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 15 % ($p < 0,01$) и снижение на 12 % ($p < 0,01$).

Графическое отображение изученных переменных ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов (нуклеолограммы) приведено на рисунках 29, 30, 31 и 32.

Нуклеолограммы во всех трех прогностических группах больных характеризовались куполообразной формой с правосторонней асимметрией (рисунки 29, 30 и 31). Так, в 1-й группе (сумма Глисона 6) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,29 до 7,33 мкм², из них большинство – в диапазоне от 1,0 до 3,80 мкм² (см. рисунок 29).

Во 2-й группе (сумма Глисона 7) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,58 до 17,10 мкм², из них большинство – в диапазоне от 1,20 до 5,50 мкм² (см. рисунок 30).

В 3-й группе (сумма Глисона 8–10) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,60 до 30,10 мкм², из них большинство – в диапазоне от 1,0 до 7,60 мкм² (см. рисунок 31).



Рисунок 29 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6)

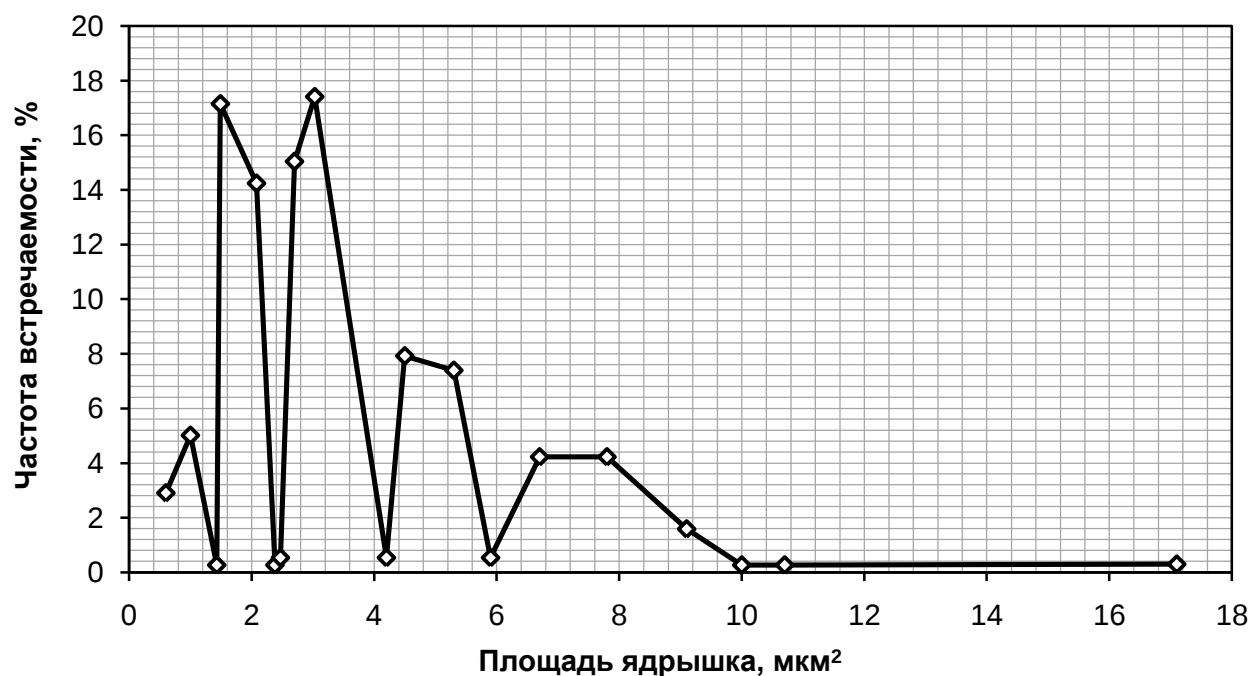


Рисунок 30 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)

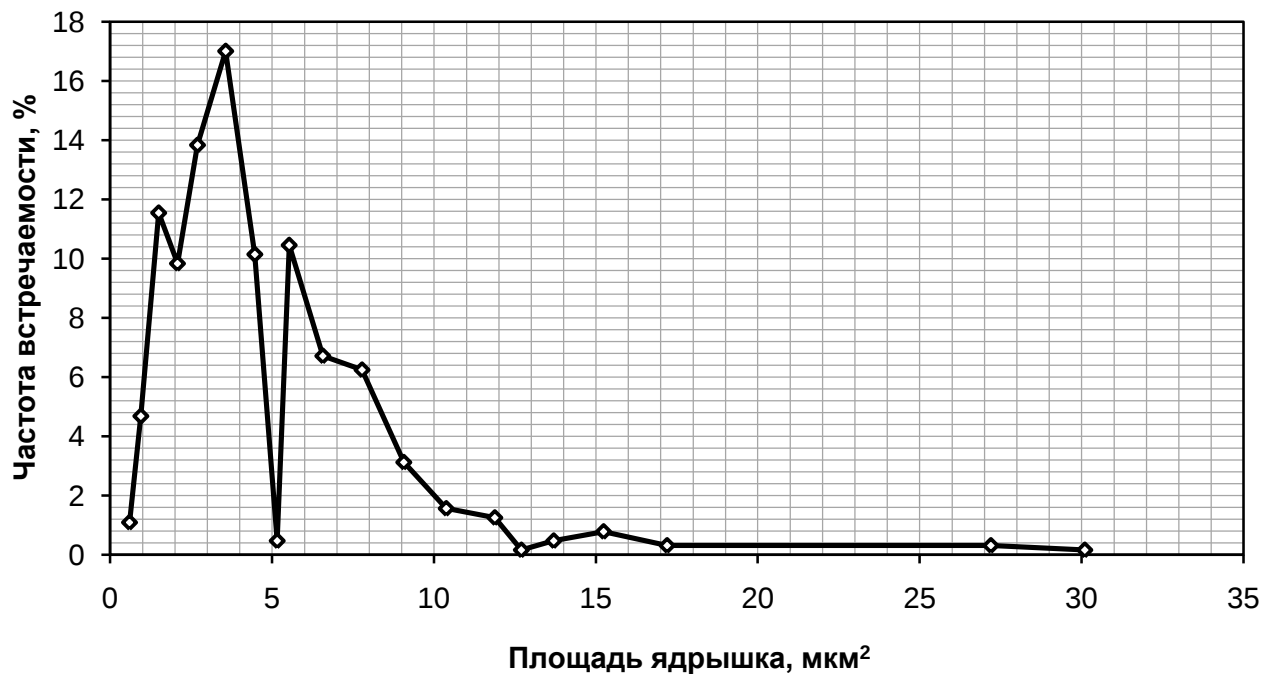


Рисунок 31 – Частота встречаемости ядершек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)

Во всех трех прогностических группах между периметром и площадью ядершек клеток отмечается прямо пропорциональная зависимость: увеличение площади ведет к нарастанию периметра. При этом, чем выше сумма Глисона, тем шире диапазон значений площади и периметра ядершек клеток (рисунок 32).

Таким образом, морфометрические исследования ядершек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов выявили статистически значимые различия между прогностическими группами: 1-й (сумма Глисона 6) и 2-й (сумма Глисона 7), 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10), 1-й (сумма Глисона 6) и 3-й (сумма Глисона 8–10). При этом большинство значений площади ядершек клеток 1-й группы находилось в диапазоне 1,0–3,80 мкм², 2-й – 1,20–5,50 мкм² и 3-й – 1,0–7,60 мкм². Установлена прямо пропорциональная зависимость между площадью и периметром ядершек клеток. С учетом коэффициента вариации (*V*) во всех группах ядершки клеток опухоли полиморфные.

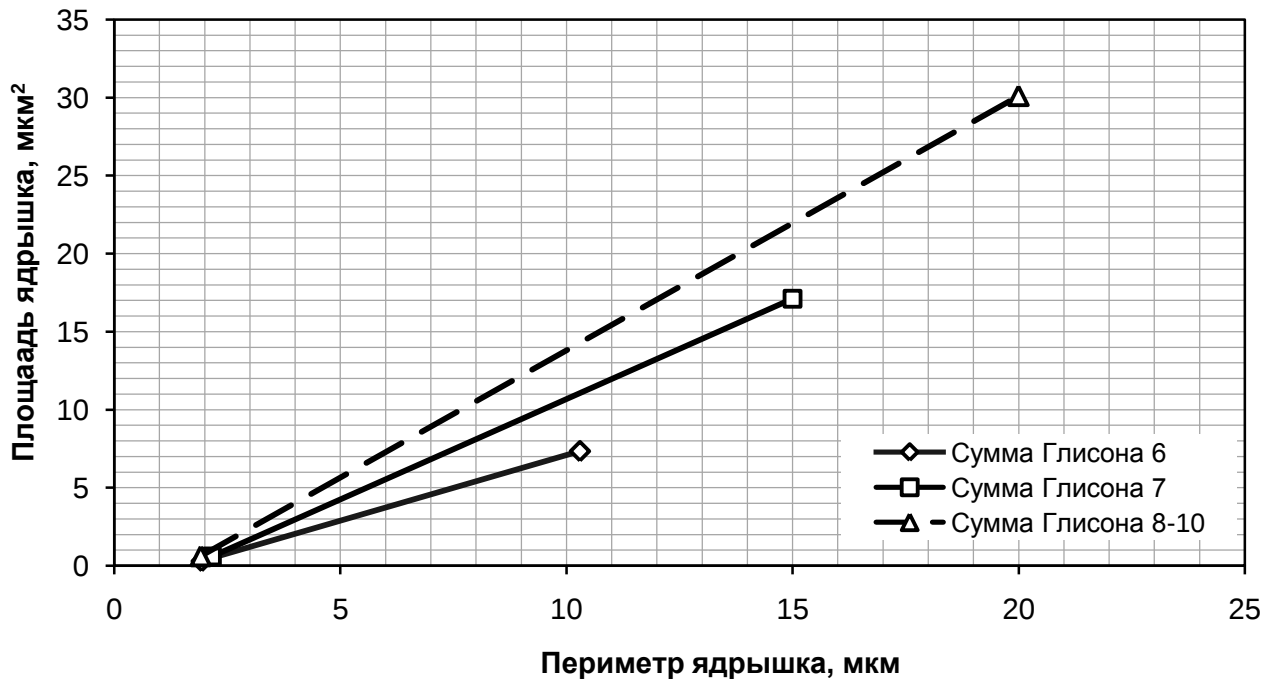


Рисунок 32 – Зависимость периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в срезах биоптатов

4.4 Нуклеоломорфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10

Результаты измерений ядрышек клеток РПЖ приведены в таблицах 21, 22, 23 и 24.

В мазках-отпечатках биоптатов в 1-й группе (сумма Глисона 6) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы варьировал от 0,74 до 3,70 мкм, что в среднем составило $1,87 \pm 0,69$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 0,74 до 3,70 мкм (в среднем $1,80 \pm 0,64$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,43 до $10,75 \text{ мкм}^2$ (в среднем $2,85 \pm 1,84 \text{ мкм}^2$). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 2,32 до 11,62 мкм (в среднем $5,69 \pm 1,91$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,65.

В мазках-отпечатках биоптатов во 2-й группе (сумма Глисона 7) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 1,11 до 6,66 мкм, что в среднем составило $2,63 \pm 0,82$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 1,11 до 5,18 мкм (в среднем $2,55 \pm 0,76$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,97 до 23,22 мкм² (в среднем $5,72 \pm 3,44$ мкм²). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 2,29 до 17,44 мкм (в среднем $8,11 \pm 2,47$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,60.

В мазках-отпечатках биоптатов в 3-й группе (сумма Глисона 8–10) длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы колебался от 1,11 до 8,14 мкм, что в среднем составило $3,28 \pm 1,06$ мкм. Короткий диаметр ядрышек клеток находился в диапазоне от 1,11 до 7,40 мкм (в среднем $3,07 \pm 0,92$ мкм). При этом площадь ядрышек клеток колебалась от 0,97 до 43,01 мкм² (в среднем $8,59 \pm 5,45$ мкм²). Периметр ядрышек клеток находился в пределах от 3,49 до 23,25 мкм (в среднем $9,98 \pm 3,0$ мкм). Коэффициент вариации площади ядрышек клеток (V) – 0,63.

Таблица 21 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение длинного диаметра ядрышка, мкм	Максимальное значение длинного диаметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$1,87 \pm 0,69$	0,74	3,70
2-я ($n = 540$)	7	$2,63 \pm 0,82^*$	1,11	6,66
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$3,28 \pm 1,06^{*\blacksquare}$	1,11	8,14
Примечания:				
1. n – число измерений;				
2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$);				
3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 22 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Короткий диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение короткого диаметра ядрышка, мкм	Максимальное значение короткого диаметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$1,80 \pm 0,64$	0,74	3,70
2-я ($n = 540$)	7	$2,55 \pm 0,76^*$	1,11	5,18
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$3,07 \pm 0,92^{*\blacksquare}$	1,11	7,40
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 23 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Площадь ядрышек, мкм ² ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение площади ядрышка, мкм ²	Максимальное значение площади ядрышка, мкм ²
1-я ($n = 300$)	6	$2,85 \pm 1,84$	0,43	10,75
2-я ($n = 540$)	7	$5,72 \pm 3,44^*$	0,97	23,22
3-я ($n = 1\,020$)	8–10	$8,59 \pm 5,45^{*\blacksquare}$	0,97	43,01
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Таблица 24 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Периметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	Минимальное значение периметра ядрышка, мкм	Максимальное значение периметра ядрышка, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$5,69 \pm 1,91$	2,32	11,62
2-я ($n = 540$)	7	$8,11 \pm 2,47^*$	2,29	17,44
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$9,98 \pm 3,0^{\blacksquare}$	3,49	23,25
Примечания: 1. n – число измерений; 2. * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); 3. $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).				

Среднее арифметическое длинного диаметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 на 0,76 мкм больше, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,65 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 29 % ($p < 0,01$) и снижение на 20 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое короткого диаметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 0,75 мкм, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 0,52 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 29 % ($p < 0,01$) и снижение на 17 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое площади ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на $2,87 \text{ мкм}^2$, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на $2,87 \text{ мкм}^2$ меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 50 % ($p < 0,01$) и снижение на 33 % ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона 7 больше на 2,42 мкм,

чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 1,87 мкм меньше, чем при сумме Глисона 8–10 ($p < 0,01$). В относительном выражении это составляет соответственно повышение на 30 % ($p < 0,01$) и снижение на 19 % ($p < 0,01$).

Графическое отображение изученных переменных ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов (нуклеолограммы) приведено на рисунках 33, 34, 35 и 36.

Нуклеолограммы во всех трех прогностических группах больных характеризовались куполообразной формой с правосторонней асимметрией (рисунки 33, 34 и 35). Так, в 1-й группе (сумма Глисона 6) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,43 до 10,75 мкм², из них большинство – в диапазоне от 1,0 до 4,60 мкм² (см. рисунок 33).

Во 2-й группе (сумма Глисона 7) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,97 до 23,22 мкм², из них большинство – в диапазоне от 2,30 до 9,20 мкм² (см. рисунок 34).

В 3-й группе (сумма Глисона 8–10) разброс значений площади ядрышек клеток находился в пределах от 0,97 до 43,01 мкм², из них большинство – в диапазоне от 3,10 до 14,0 мкм² (см. рисунок 35).

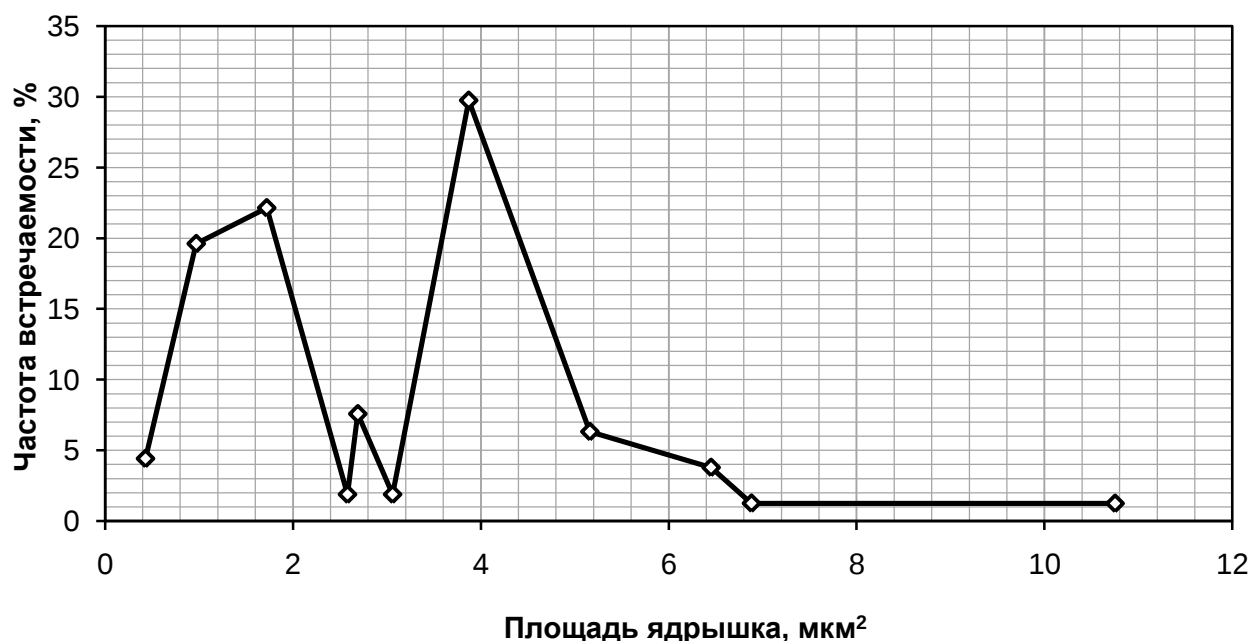


Рисунок 33 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6)

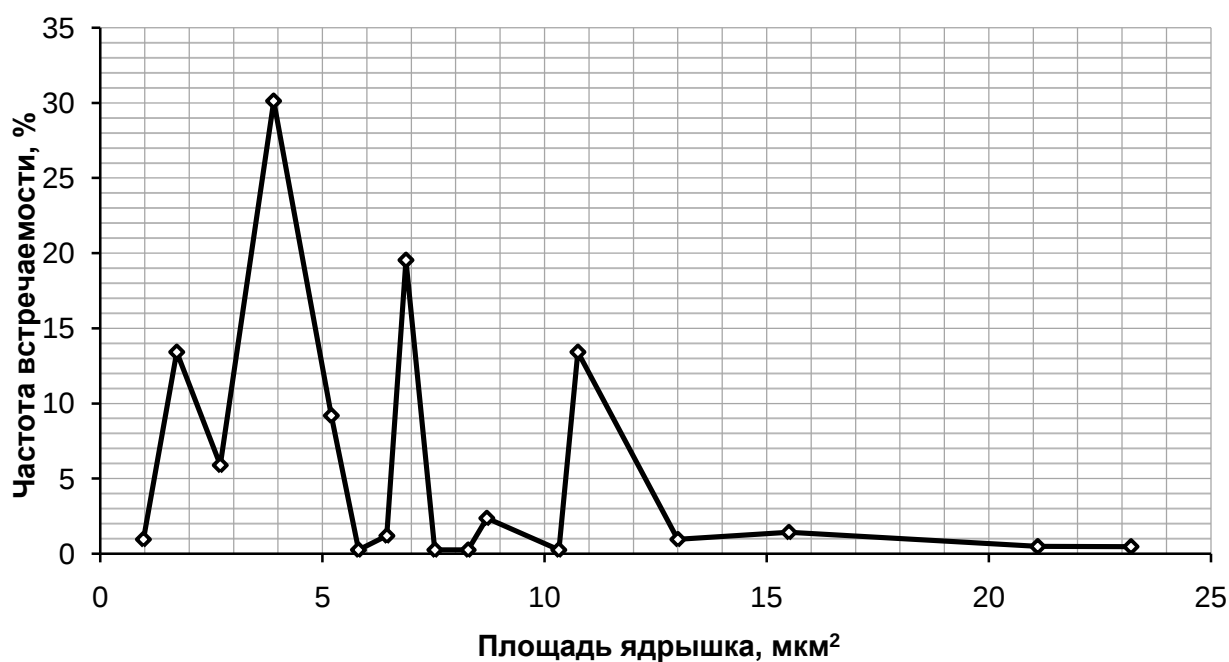


Рисунок 34 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)



Рисунок 35 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)

Во всех трех прогностических группах между периметром и площадью ядрышек клеток отмечается прямо пропорциональная зависимость: увеличение площади ведет к нарастанию периметра. При этом чем выше сумма Глисона, тем шире диапазон значений площади и периметра ядрышек клеток (рисунок 36).

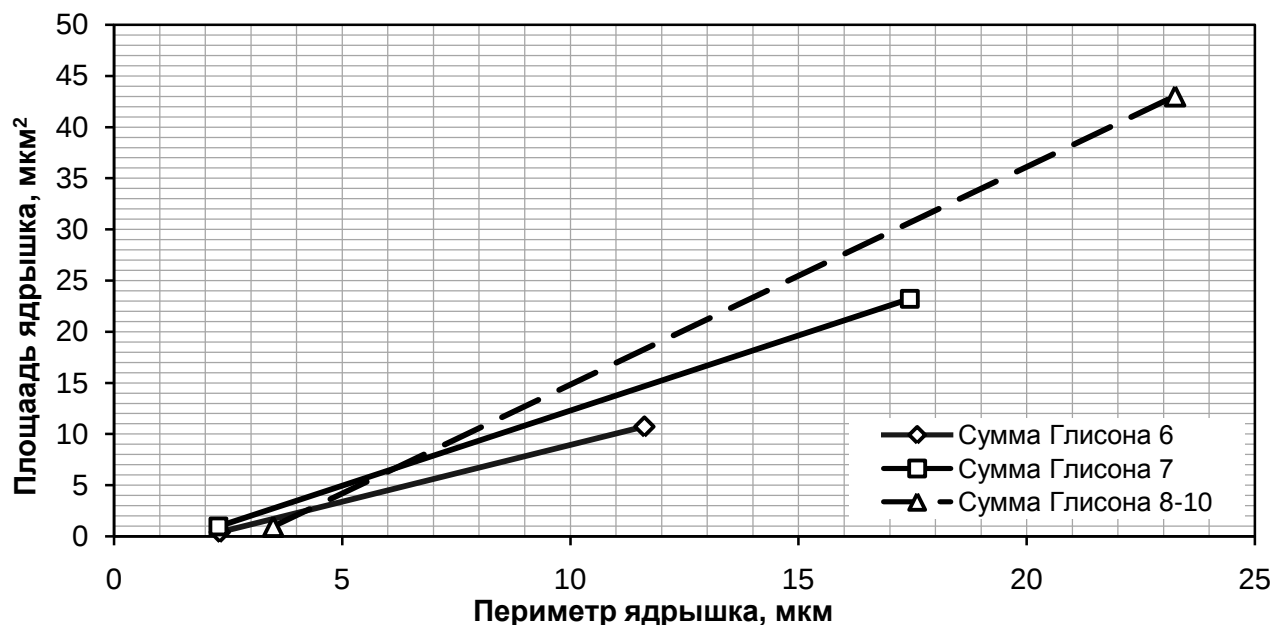


Рисунок 36 – Зависимость периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в мазках-отпечатках биоптатов

Таким образом, морфометрические исследования ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов выявили статистически значимые различия между прогностическими группами: 1-й (сумма Глисона 6) и 2-й (сумма Глисона 7), 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10), 1-й (сумма Глисона 6) и 3-й (сумма Глисона 8–10). При этом большинство значений площади ядрышек клеток 1-й группы находилось в диапазоне 1,0–4,60 мкм², 2-й – 2,30–9,20 мкм² и 3-й – 3,10–14,0 мкм². Установлена прямо пропорциональная зависимость между площадью и периметром ядрышек клеток. С учетом коэффициента вариации (V) во всех группах ядрышки клеток опухоли полиморфные.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая агрессивность РПЖ колеблется в широких пределах. Часто опухоль на протяжении ряда лет не проявляет признаков роста. Однако, нередко наблюдения, когда, едва зародившись, новообразование характеризуется стремительным ростом и метастазированием. Поэтому возникает необходимость прогнозирования течения опухолевого процесса и определения оптимальной тактики ведения пациентов. С этой целью в онкологии оправдан поиск тех прогностических признаков и маркеров, которые бы оценивали агрессивность поведения опухоли у конкретного больного.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о первостепенном значении морфологических исследований в определении индивидуального прогноза течения РПЖ. Неоспоримую прогностическую ценность имеют патоморфологическая стадия заболевания по системе TNM, гистологический вариант и объем опухоли, сумма Глисона, состояние краев резекции, плоидность ДНК клеток опухоли.

Сумма Глисона является критерием, прогностическая значимость которого доказана, в связи с чем его успешно применяют в клинической практике. Однако, по мнению авторитетных уропатологов, одной из актуальных проблем морфологической диагностики РПЖ остается частое несоответствие определяемой суммы Глисона в биоптатах и операционном материале, что может стать причиной неверной тактики ведения больных. Так, в 33–45 % случаев сумма Глисона занижается, а в 4–32 % завышается [46; 74; 118]. В первую очередь это обусловлено тем, что при ее определении присутствует доля субъективизма, не позволяющая достичь абсолютной точности, вне зависимости от того, насколько отработана сама градационная система. Тем более это справедливо для биопсийного материала с ограниченным количеством исследуемой ткани опухоли, которая имеет чрезвычайную морфологическую гетерогенность [74].

В последние годы успешно развиваются методы количественной диагностической гистологии и цитологии, что позволяет перейти от описательных

характеристик морфологических объектов к математическому анализу их структур [11]. Важную роль стали играть методы анализа изображения, полученного с помощью микроскопической, компьютерной и телевизионной аппаратуры, что позволяет отнести их к инновационным технологиям. Методы количественной морфологической диагностики дают возможность изучить многие неясные аспекты, касающиеся структуры и функции исследуемых объектов, а также закономерности поведения клетки при различных патологических состояниях. Применение данных методов в онкологии значительно расширяет возможности морфологической диагностики путем объективизации результатов исследования. Таким образом, концептуально одним из возможных путей решения проблемы точности определения суммы Глисона на этапе обследования пациентов может быть морфометрия клеток опухоли.

Изучая особенности клеточного атипизма инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в данной работе проводили морфометрические исследования в трех прогностических группах (1-я – сумма Глисона 6, 2-я – сумма Глисона 7, 3-я – сумма Глисона 8–10) в срезах и мазках-отпечатках биоптатов. С этой целью определяли длинный и короткий диаметры, площадь, периметр, а также коэффициент вариации площади ядер и ядрышек клеток опухоли.

В срезах биоптатов длинный диаметр ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $7,38 \pm 1,19$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $8,38 \pm 1,72$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $8,41 \pm 1,62$ мкм (таблица 25). Короткий диаметр ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $5,67 \pm 0,99$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $6,45 \pm 1,33$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $6,39 \pm 1,21$ мкм (таблица 26). Площадь ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составила $32,03 \pm 10,04$ мкм², при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $41,82 \pm 16,82$ мкм², при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $40,97 \pm 15,07$ мкм² (таблица 27). Периметр ядер клеток при сумме Глисона 6

(1-я прогностическая группа) составил $20,95 \pm 3,10$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $23,77 \pm 4,56$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $23,75 \pm 4,45$ мкм (таблица 28). Статистически значимые различия изученных морфометрических параметров ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы выявлены между 1-й (сумма Глисона 6) и 2-й (сумма Глисона 7), 1-й (сумма Глисона 6) и 3-й (сумма Глисона 8–10) прогностическими группами ($p < 0,01$). Между 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) прогностическими группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

С учетом коэффициента вариации (V) в срезах биоптатов в 1-й группе (сумма Глисона 6) ядра клеток опухоли мономорфные, а во 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группах – полиморфные.

В мазках-отпечатках, в отличие от срезов биоптатов, статистически значимые различия изученных морфометрических параметров ядер клеток имелись между всеми тремя прогностическими группами ($p < 0,01$). Так, длинный диаметр ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $11,02 \pm 1,72$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $13,45 \pm 2,94$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $14,76 \pm 2,76$ мкм (см. таблицу 25). Короткий диаметр ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $9,0 \pm 1,52$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $10,80 \pm 2,52$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $11,39 \pm 2,19$ мкм (см. таблицу 26). Площадь ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составила $75,66 \pm 21,72$ мкм², при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $114,78 \pm 53,50$ мкм², при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $129,10 \pm 44,93$ мкм² (см. таблицу 27). Периметр ядер клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $32,01 \pm 4,76$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $38,87 \pm 8,40$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $41,92 \pm 7,40$ мкм (см. таблицу 28).

С учетом коэффициента вариации (V) в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы в 1-й группе (сумма Глисона 6) ядра клеток опухоли мономорфные, а во 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группах – полиморфные.

Таблица 25 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Длинный диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$7,38 \pm 1,19^{2,3}$	$11,02 \pm 1,72^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$8,38 \pm 1,72^1$	$13,45 \pm 2,94^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$8,41 \pm 1,62^1$	$14,76 \pm 2,76^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 26 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Короткий диаметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$5,67 \pm 0,99^{2,3}$	$9,0 \pm 1,52^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$6,45 \pm 1,33^1$	$10,80 \pm 2,52^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$6,39 \pm 1,21^1$	$11,39 \pm 2,19^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 27 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Площадь ядер, мкм ² ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	32,03 ± 10,04 ^{2,3}	75,66 ± 21,72 ^{2,3}
2-я (сумма Глисона 7)	41,82 ± 16,82 ¹	114,78 ± 53,50 ^{1,3}
3-я (сумма Глисона 8–10)	40,97 ± 15,07 ¹	129,10 ± 44,93 ^{1,2}
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 28 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Периметр ядер, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	20,95 ± 3,10 ^{2,3}	32,01 ± 4,76 ^{2,3}
2-я (сумма Глисона 7)	23,77 ± 4,56 ¹	38,87 ± 8,40 ^{1,3}
3-я (сумма Глисона 8–10)	23,75 ± 4,45 ¹	41,92 ± 7,40 ^{1,2}
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таким образом, в мазках-отпечатках биоптатов с помощью метода компьютерной морфометрии установлены статистически значимые различия изученных параметров ядер клеток между всеми тремя прогностическими группами (1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й), в отличие от срезов биоптатов, где они выявлены только в двух случаях (между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й). Иначе говоря, в мазках-отпечатках биоптатов с возрастанием суммы Глисона размеры ядер увеличиваются, чего не наблюдается в срезах биоптатов, где не выявлено различия в размерах ядер 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) прогностических групп. С учетом коэффициента вариации (V) ядра клеток

опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов в 1-й прогностической группе (сумма Глисона 6) мономорфные, тогда как во 2-й (сумма Глисона 7) и 3-й (сумма Глисона 8–10) группах – полиморфные.

Результаты нашей работы согласуются с данными D. Diaconescu et al. (2009), проводивших кариоморфометрические исследования клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в 3 прогностических группах с суммой Глисона 2–4, 5–7 и 8–10. Авторами отмечено увеличение среднего объема ядер клеток при возрастании суммы Глисона [51].

Различия морфометрических параметров ядер клеток опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов, по-видимому, обусловлены особенностями изготовления микропрепаратов. Каждый этап обработки биоптатов (фиксация, проводка через спирты, заливка и окраска) существенно влияет на размеры ядер клеток опухоли [1]. Кариоморфометрические исследования в срезах биоптатов, по существу, проводятся на «модифицированных» гистологической обработкой клетках. Например, использование 10 %-го формалина уменьшает размеры клеток и их ядер до 45–71 % за счет изменения состояния коллоидов и осмотической среды цито- и кариоплазмы [29]. По этой причине использование мазков-отпечатков биоптатов для компьютерной кариоморфометрии клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы предпочтительнее, так как для их изготовления применяют менее агрессивные химические реагенты, позволяющие сохранить свойства клеток, близкие к нативным.

Прирост площади ядер при возрастании суммы Глисона можно объяснить увеличением ploидности ДНК и повышением функциональной активности клеток [54; 95]. Это в свою очередь приводит к увеличению ядерно-цитоплазматического соотношения и полиморфизма ядер. Так, коэффициент вариации площади ядер клеток опухоли (V) в срезах биоптатов при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил 0,31, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 0,40, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 0,37. В мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) он составил 0,29, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 0,47, при сумме Глисона 8–10

(3-я прогностическая группа) – 0,35. Этот показатель в статистике используется как самостоятельный и весьма информативный индикатор вариации данных. Принято считать, если коэффициент вариации менее 0,33, то совокупность данных является однородной, если более, неоднородной. Следовательно, ядра клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) характеризуются относительным мономорфизмом, тогда как при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) и 8–10 (3-я прогностическая группа) – полиморфизмом. Кроме того, по нашим данным, диапазон абсолютных значений площади ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) шире, чем при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа). Возможно, это связано с тем, что 2-я прогностическая группа (сумма Глисона 7) кариоморфометрически более разнородная и требует деления на подгруппы: $7 = 3 + 4$ и $7 = 4 + 3$. Поэтому для решения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования.

По нашим данным, морфометрические параметры ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы были следующими. В срезах биоптатов длинный диаметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $1,71 \pm 0,54$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $2,01 \pm 0,66$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $2,27 \pm 0,78$ мкм (таблица 29). Короткий диаметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил $1,69 \pm 0,52$ мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $1,97 \pm 0,61$ мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $2,25 \pm 0,80$ мкм (таблица 30). Площадь ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составила $2,41 \pm 1,41$ мкм², при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – $3,33 \pm 2,15$ мкм², при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – $4,37 \pm 3,23$ мкм² (таблица 31). Периметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил

5,38 ± 1,69 мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 6,30 ± 2,04 мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 7,16 ± 2,41 мкм (таблица 32). Статистически значимые различия изученных морфометрических параметров ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы выявлены между всеми тремя прогностическими группами (1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й) ($p < 0,01$).

С учетом коэффициента вариации (V) в срезах биоптатов во всех прогностических группах ядрышки клеток опухоли полиморфные.

В мазках-отпечатках биоптатов длинный диаметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил 1,87 ± 0,69 мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 2,63 ± 0,82 мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 3,28 ± 1,06 мкм (см. таблицу 29). Короткий диаметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил 1,80 ± 0,64 мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 2,55 ± 0,76 мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 3,07 ± 0,92 мкм (см. таблицу 30). Площадь ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составила 2,85 ± 1,84 мкм², при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 5,72 ± 3,44 мкм², при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 8,59 ± 5,45 мкм² (см. таблицу 31). Периметр ядрышек клеток при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил 5,69 ± 1,91 мкм, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 8,11 ± 2,47 мкм, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 9,98 ± 3,0 мкм (таблица 32). Статистически значимые различия изученных морфометрических параметров ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы выявлены между всеми тремя прогностическими группами (1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й) ($p < 0,01$).

С учетом коэффициента вариации (V) в мазках-отпечатках биоптатов во всех прогностических группах ядрышки клеток опухоли полиморфные.

Таблица 29 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Длинный диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$1,71 \pm 0,54^{2,3}$	$1,87 \pm 0,69^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$2,01 \pm 0,66^{1,3}$	$2,63 \pm 0,82^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$2,27 \pm 0,78^{1,2}$	$3,28 \pm 1,06^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 30 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Короткий диаметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$1,69 \pm 0,52^{2,3}$	$1,80 \pm 0,64^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$1,97 \pm 0,61^{1,3}$	$2,55 \pm 0,76^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$2,25 \pm 0,80^{1,2}$	$3,07 \pm 0,92^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 31 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Площадь ядрышек, мкм ² ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$2,41 \pm 1,41^{2,3}$	$2,85 \pm 1,84^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$3,33 \pm 2,15^{1,3}$	$5,72 \pm 3,44^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$4,37 \pm 3,23^{1,2}$	$8,59 \pm 5,45^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таблица 32 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов

Прогностическая группа	Периметр ядрышек, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)	
	срезы биоптатов	мазки-отпечатки биоптатов
1-я (сумма Глисона 6)	$5,38 \pm 1,69^{2,3}$	$5,69 \pm 1,91^{2,3}$
2-я (сумма Глисона 7)	$6,30 \pm 2,04^{1,3}$	$8,11 \pm 2,47^{1,3}$
3-я (сумма Глисона 8–10)	$7,16 \pm 2,41^{1,2}$	$9,98 \pm 3,0^{1,2}$
Примечание. ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия между прогностическими группами ($p < 0,01$).		

Таким образом, в срезах и мазках-отпечатках биоптатов с помощью метода компьютерной морфометрии установлены статистически значимые различия изученных параметров ядрышек клеток между всеми тремя прогностическими группами (1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й). Другими словами, в гистологических и цитологических микропрепаратах с возрастанием суммы Глисона размеры ядрышек увеличиваются. С учетом коэффициента вариации (V) ядрышки клеток опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов во всех прогностических группах полиморфные.

Наши данные согласуются с результатами S. Diaconescu (2010), D. Diaconescu et al. (2012), проводивших в гистологических срезах измерения ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы разной градации. Авторами показана тенденция к увеличению их размеров при возрастании градации.

Нуклеоморфометрические исследования имеют важное значение в оценке функционального состояния клеток опухоли, так как с ядрышками связаны процессы транскрипции и трансформации рибосомальной РНК. Размеры ядрышек в большинстве случаев коррелируют с объемом клеточного белкового синтеза, выявляемого биохимическими методами. Также размеры ядрышек коррелируют со степенью дифференцировки опухоли. Поэтому их увеличение свидетельствует о повышении функциональной активности клеток и снижении степени дифференцировки опухоли [54; 95].

Морфометрические параметры ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов сопоставимы. По-видимому, это связано с тем, что в процессе изготовления микропрепаратов ядрышки претерпевают меньшие изменения, чем ядра.

Коэффициент вариации площади ядрышек (V) в срезах биоптатов при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) составил 0,59, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 0,65, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 0,74. В мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) он составил 0,65, при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) – 0,60, при сумме Глисона 8–10 (3-я прогностическая группа) – 0,63. Следовательно, во всех трех прогностических группах ядрышки клеток опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов характеризовались полиморфизмом.

В срезах биоптатов градиция 3 встречалась в следующих выражениях: 3 + 3, 3 + 4, 4 + 3, 3 + 5 и 5 + 3. Опухолевые элементы данной градиции характеризовались наличием желез округлой, удлиненной, угловатой, неправильной и ветвящейся формы с хорошо определяемыми просветами. Некоторые имели небольшие, выступающие в просвет, сосочковые структуры. Иногда встречались криброзные железистые структуры, однако они не превышали по размеру нормальные ацинусы. Форма клеток призматическая, границы четкие. Ядра округло-овальные с четкими границами. Хроматин мелкоглыбчатый. Ядрышки располагались эксцентрично, в количестве 1–2. Цитоплазма светлая и/или слабо базофильная. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

В мазках-отпечатках биоптатов эквивалентами железам градиции 3 были небольшие полиморфные ацинусы и, реже, криброзные железистые структуры, не превышавшие по размеру нормальные ацинусы. Форма клеток кубическая и цилиндрическая, границы четкие. Ядра округлые, с четкими границами, располагались в центре и эксцентрично. Структура хроматина мелко- и грубозернистая. Ядрышки видны в части клеток, в количестве 1–2. Цитоплазма

умеренно развита, розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

Сравнительный анализ микроскопического строения инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при градации 3 показал однотипность архитектоники и цитологических особенностей. Железы опухоли представлены ацинусами с хорошо определяемыми просветами, а также небольшими криброзными структурами. Клетки кубической или призматической формы с четкими границами. Ядра округло-овальные, характерны ядрышки в количестве 1–2. Цитоплазма в срезах биоптатов светлая и/или слабо базофильная, в мазках-отпечатках биоптатов – розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое, митозы не обнаружены.

В срезах биоптатов градация 4 встречалась в следующих выражениях: 3 + 4, 4 + 3, 4 + 4, 4 + 5 и 5 + 4. Опухолевые элементы данной градации характеризовались наличием сливающихся между собой желез с плохо определяемыми просветами. Они образовывали цепочки, гнезда и крупные эпителиальные комплексы. Кроме того, в некоторых случаях наблюдались крупные криброзные железистые структуры, превышавшие по размеру нормальные ацинусы и имевшие инфильтративные края. Форма клеток кубическая, в отдельных случаях границы нечеткие. Ядра округло-овальные с четкими границами, находились в центре или эксцентрично. Хроматин грубозернистый. Ядрышки располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Цитоплазма эозинофильная и/или амфифильная. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы встречались редко, патологические. Патогномоничны клетки гипернефроидного вида.

В мазках-отпечатках биоптатов эквивалентами железам градации 4 были крупные криброзные структуры, превышавшие по размеру нормальные ацинусы, пласты клеток с плохо определяемыми просветами, а также клетки гипернефроидного вида. Форма клеток кубическая или цилиндрическая. Ядра округло-овальные с четкими границами, находились в центре или эксцентрично.

Хроматин грубозернистый. Ядрышки располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Цитоплазма розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

Сравнительный анализ микроскопического строения инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при градации 4 показал однотипность архитектоники и цитологических особенностей. Железы опухоли представлены большими криброзными структурами, пластами клеток с плохо определяемыми просветами. Клетки кубической или призматической формы с четкими границами. Ядра округло-овальные, характерны ядрышки в количестве 1–3. Цитоплазма в срезах биоптатов эозинофильная и/или амфифильная, в мазках-отпечатках биоптатов – розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Редкие митотические фигуры выявлены в срезах биоптатов и не обнаружены в мазках-отпечатках биоптатов. Также характерны клетки, как при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидного вида).

В срезах биоптатов градация 5 встречалась в следующих выражениях: 4 + 5, 5 + 4 и 5 + 5. Опухолевые элементы данной градации характеризовались наличием клеточных комплексов различных размеров без признаков железистой дифференцировки либо изолированно лежащих клеток. Кроме того, характерны некрозы по типу комедо-карциномы. Форма клеток кубическая, полигональная и/или округлая, границы нечеткие. Ядра округло-овальной или неправильной формы с четкими границами. Хроматин грубозернистый. Ядрышки крупные, располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Цитоплазма эозинофильная и/или амфифильная. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы встречались редко, патологические.

В мазках-отпечатках биоптатов эквивалентами градации 5 были солидные пласты и тяжи клеток без признаков железистой дифференцировки, изолированно лежащие клетки, а также детрит с обилием «голых» ядер, что отражает повышенную ранимость структур опухоли. Форма клеток кубическая или округлая, границы нечеткие. Ядра округлые, часто наслаивались друг на друга, границы кариолеммы

местами нечеткие. Хроматин грубозернистый. Ядрышки крупные, располагались эксцентрично, в количестве 1–3. Цитоплазма розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Митозы не обнаружены.

Сравнительный анализ микроскопического строения инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при градации 5 показал однотипность архитектоники и цитологических особенностей. Структуры опухоли представлены солидными пластами и изолированно лежащими клетками кубической, полигональной или округлой формы с нечеткими границами. Ядра округло-овальные, характерны ядрышки в количестве 1–3. Цитоплазма в срезах биоптатов эозинофильная и/или амфифильная, в мазках-отпечатках биоптатов – розово-фиолетового или серо-голубого оттенка. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Редкие митотические фигуры выявлены в срезах биоптатов и не обнаружены в мазках-отпечатках биоптатов. Патогномоничны некрозы.

Вышеуказанные цитоархитектонические эквиваленты градациям 3, 4 и 5 дают возможность определять сумму Глисона в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы в диапазоне от 6 до 10. Практически в мазках-отпечатках биоптатов сумму Глисона менее 6 определить крайне трудно, поскольку железы градаций 1 и 2 порой невозможно дифференцировать с неопухолевыми ацинусами предстательной железы [75]. В дополнение к сказанному, ацинарная аденокарцинома с суммой Глисона 2–4 редко встречается в биопсийном материале, а чаще в образцах, полученных при трансуретральной резекции предстательной железы. Это объясняется преимущественной локализацией высокодифференцированной аденокарциномы в переходной зоне органа по сравнению с периферической и центральной зонами [130].

При определении «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы с инвазивной ацинарной аденокарциномой нами показана высокая воспроизводимость результатов при ее значениях 6 (1-я прогностическая группа) и 8–10 (3-я прогностическая группа) – в 100 и 97 % случаев соответственно. Только в 1 случае при сумме Глисона 8 в

мазках-отпечатках биоптатов она была определена как 7 путем сложения обнаруженных структур градаций 4 и 3. Воспроизводимость результатов в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) составила 50 %. Так, в 33% случаев имело место несовпадение сумм с разницей в 1 единицу как в сторону завышения (4 случая), так и занижения (2 случая). В 17 % (3 случая) «цитологическая прогностическая сумма» была завышена на 2 единицы. Причиной несовпадения во всех случаях были различия в архитектонике желез опухоли в гистологических и цитологических микропрепаратах.

Таким образом, проведенное исследование выявило различия не только тканевых, но и цитологических характеристик между всеми тремя прогностическими группами пациентов с инвазивной ацинарной аденокарциномой предстательной железы (сумма Глисона 6, 7 и 8–10). Так, сравнительная оценка морфометрических параметров ядер клеток опухоли позволила статистически значимо разделить группы больных по мазкам-отпечаткам биоптатов предстательной железы. В то же время, анализ морфометрических параметров ядрышек клеток опухоли позволил статистически значимо разделить группы больных как по срезам, так и по мазкам-отпечаткам биоптатов предстательной железы.

Алгоритм комплексной морфологической оценки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы по биопсийному материалу представлен на рисунке 37. При определении суммы Глисона инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов возможно как совпадение, так и несовпадение значений. С целью объективизации результатов и уточнения прогностической группы (1-я, 2-я или 3-я) дополнительно необходимо проведение компьютерной карионуклеоморфометрии в мазках-отпечатках биоптатов.

В качестве иллюстрации применения на практике алгоритма комплексной морфологической оценки инвазивной ацинарной аденокарциномы

предстательной железы по биопсийному материалу приводим следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Р., 62 года, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер по поводу выявленного по месту жительства повышенного уровня общего ПСА сыворотки крови (9,5 нг/мл).

Выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ из 12 точек (по 6 биоптатов из каждой доли). В 5 биоптатах (в 4 из левой и 1 из правой долей) выявлена инвазивная ацинарная аденокарцинома без признаков экстрапростатического распространения. Сумма Глисона в срезах биоптатов составила 7 баллов (3 + 4). Структуры градации 3 представлены ацинусами, варьирующими по форме и размеру, расположенными среди нормальных желез. К структурам градации 4 отнесены ацинусы небольшого размера с плохо определяемыми просветами, выявленные на ограниченных участках в 2 биоптатах левой доли предстательной железы.

При исследовании мазков-отпечатков биоптатов предстательной железы в 5 из них (в 4 из левой и 1 из правой долей) выявлены структуры ацинарной аденокарциномы с предложенной нами «цитологической прогностической суммой» 6 (3 + 3). Структуры градации 3 представлены только небольшими полиморфными ацинусами.

Дополнительно в мазках-отпечатках биоптатов проведено морфометрическое исследование с определением площади ядер и ядрышек на 30 произвольно выбранных клетках опухоли. Площадь ядер находилась в диапазоне от 51,60 до 96,30 мкм² (в среднем $76,71 \pm 12,56$), ядрышек – от 1,0 до 4,70 мкм² (в среднем $2,93 \pm 1,05$).

С учетом результатов комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы окончательно сумма определена как 6 (3 + 3).

При гистологическом исследовании операционного материала после радикальной простатэктомии сумма Глисона составила 6 (3 + 3). Структуры градации 4 не обнаружены.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 67 лет, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер с жалобами на затруднения при мочеиспускании, никтuriю. Уровень общего ПСА сыворотки крови 6,5 нг/мл, отношение свободного ПСА к общему ПСА 10 %.

Выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ из 12 точек. В 7 биоптатах (в 3 из левой и 4 из правой долей) выявлена инвазивная ацинарная аденокарцинома без признаков экстрапростатического распространения. Сумма Глисона в срезах биоптатов составила 7 баллов (3 + 4). Структуры градации 3 представлены ацинусами, варьирующими по форме и размеру, расположенными среди нормальных желез. Структуры градации 4 представлены крупными инфильтративными криброзными железами.

При исследовании мазков-отпечатков биоптатов предстательной железы в 7 из них (в 3 из левой и 4 из правой долей) выявлены структуры ацинарной аденокарциномы с суммой Глисона 7 (3 + 4). Структуры градации 3 представлены небольшими полиморфными ацинусами, градации 4 – большими криброзными железами.

Дополнительно в мазках-отпечатках биоптатов проведено морфометрическое исследование с определением площади ядер и ядрышек на 30 произвольно выбранных клетках опухоли. Площадь ядер находилась в диапазоне от 66,3 до 174,0 мкм² (в среднем $113,9 \pm 31,23$), ядрышек – от 1,8 до 9,4 мкм² (в среднем $5,73 \pm 2,32$).

С учетом результатов комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы окончательно сумма определена как 7 (3 + 4).

При гистологическом исследовании операционного материала после радикальной простатэктомии сумма Глисона составила 7 (3 + 4).

Таким образом, полученные нами данные могут стать основой создания математической модели прогнозирования РПЖ и разработки программного обеспечения для объективизации морфологического заключения на этапе диагностики.

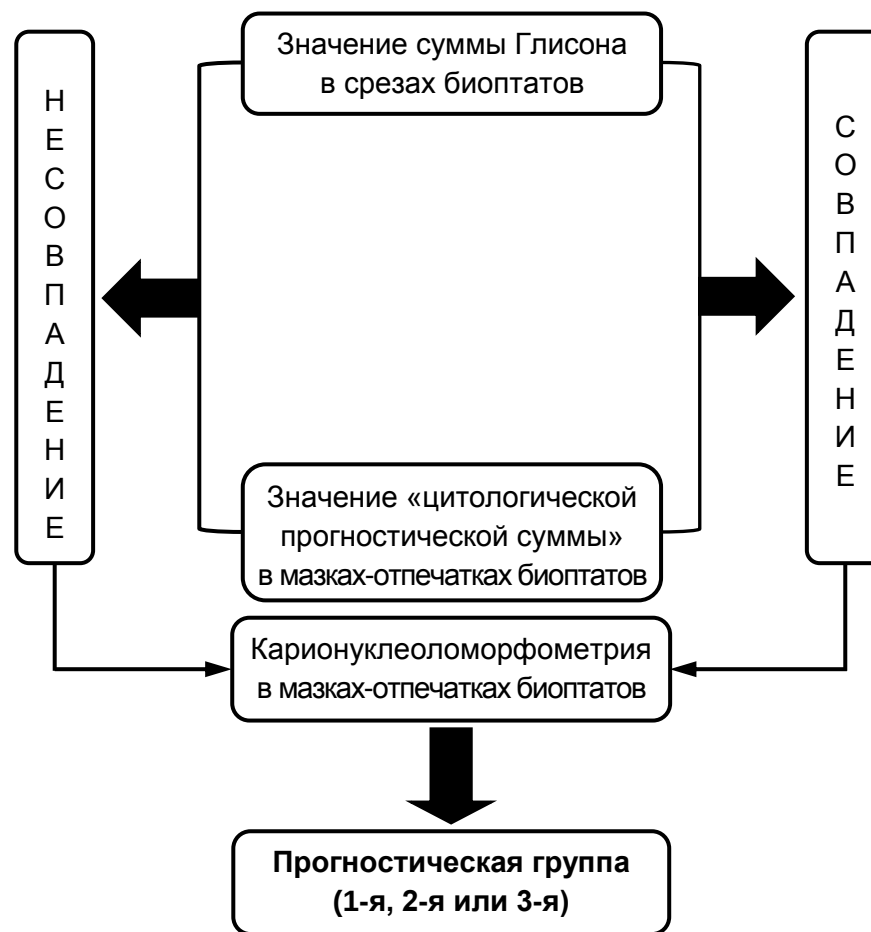


Рисунок 37 – Алгоритм оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы по биопсийному материалу

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ опухолевых железистых структур в срезах и мазках-отпечатках биоптатов показал однотипность их архитектоники, что позволяет выделить цитоархитектонические эквиваленты гистологическим градациям 3, 4 и 5 системы Глисона.

2. Морфометрическое исследование ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов выявило различные значения их параметров (длинного и короткого диаметров, площади и периметра) при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. Установлено увеличение значений с возрастанием суммы Глисона, при этом различия более выражены в цитологических, чем в гистологических микропрепаратах. Кроме того, ядра клеток опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6 характеризуются относительным мономорфизмом, тогда как при сумме Глисона 7 и 8–10 они полиморфные.

3. Морфометрическое исследование ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов выявило различные значения их параметров (длинного и короткого диаметров, площади и периметра) при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. С возрастанием суммы Глисона как в гистологических, так и в цитологических микропрепаратах установлено увеличение вышеперечисленных параметров. Кроме того, ядрышки клеток опухоли в срезах и мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10 характеризуются полиморфизмом.

4. Разработанный алгоритм комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы по биопсийному материалу учитывает особенности ее архитектоники, а также карионуклеоморфометрические параметры в мазках-отпечатках биоптатов, что дает возможность обосновать прогностическую группу на этапе диагностики заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для большей информативности и точного определения суммы Глисона, а соответственно, и прогностической группы при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы на этапе морфологической диагностики следует оценивать не только срезы, но и мазки-отпечатки биоптатов с учетом карионуклеоморфометрических параметров.

2. При инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы кариоморфометрические исследования целесообразно проводить в мазках-отпечатках биоптатов, а нуклеоморфометрические – как в срезах, так и в мазках-отпечатках.

3. В мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы при инвазивной ацинарной аденокарциноме «цитологическую прогностическую сумму» следует определять путем арифметического сложения предложенных нами градаций первичного и вторичного опухолевых компонентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПИН	– простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПСА	– простатический специфический антиген
РПЖ	– рак предстательной железы
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network (Единое Национальное Раковое Сообщество)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Александров, В. П. Рак предстательной железы / В. П. Александров, М. И. Карелин. – СПб. : Изд-во СПбМАПО, 2004. – 148 с.
3. Алексеев, Б. Я. Радикальное хирургическое лечение рака предстательной железы / Б. Я. Алексеев, И. Г. Русаков // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 386–387.
4. Алексеев, Б. Я. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы / Б. Я. Алексеев, К. М. Ньюшко // Онкоурология. – 2007. – № 4. – С. 41–44.
5. Богатырев, В. Н. Использование количественных методов исследования (компьютерной морфометрии и проточной цитометрии) в клинической цитологии / В. Н. Богатырев // Клиническая лабораторная аналитика / ред. В. В. Меньшиков. – М. : Лабинформ, 1999. – Т. 2. – С. 176–177.
6. Бухаркин, Б. В. Рак предстательной железы / Б. В. Бухаркин, М. И. Давыдов, О. Б. Корягин // Клиническая онкоурология / ред. Б. П. Матвеев. – М. : Вердана, 2003. – С. 547–606.
7. Гистоцитологическая диагностика рака и предраковых процессов предстательной железы по материалам пункционных биопсий / И. С. Дерижанова [и др.] // Современные технологии в онкологии : материалы VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-н/Д, 2005. – С. 304–305.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
9. Горбань, Н. А. Современные представления о системе градации Глисона / Н. А. Горбань, А. Г. Кудайбергенова // Онкоурология. – 2010. – № 1. – С. 67–73.

10. Дифференциально-диагностическое значение простатического специфического антигена при гиперплазии предстательной железы / В. В. Максимов [и др.] // Урология и нефрология. – 2001. – № 2. – С. 37–40.
11. Ерохина, О. А. Использование компьютерных технологий в онкоморфологии / О. А. Ерохина, Л. Б. Клюкина // Онкологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 37–42.
12. Имянитов, Е. Н. Эпидемиология и биология рака простаты / Е. Н. Имянитов // Практ. онкология. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 57–64.
13. Кириллов, В. А. Диагностика карциномы щитовидной железы в затруднительных случаях методом морфометрии : инструкция по применению / В. А. Кириллов. – Минск : БГМУ, 2003. – 9 с.
14. Классификация злокачественных опухолей TNM / под ред. Л. Х. Собина [и др.] ; пер. с англ. под ред. А. И. Щеголева, Е. А. Дубовой, К. А. Павлова. – М. : Логосфера, 2011. – 304 с.
15. Коган, М. И. Радикальная хирургия рака предстательной железы / М. И. Коган, О. Б. Лоран, С. Б. Петров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 352 с.
16. Корягина, Р. Ф. Роль цитологического исследования в диагностике рака простаты / Р. Ф. Корягина, А. С. Петрова // Лабораторное дело. – 1977. – № 4. – С. 57–58.
17. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
18. Матвеев, В. Б. Диагностика и лечение рака предстательной железы / В. Б. Матвеев // Вместе против рака. – 2004. – № 1. – С. 2–7.
19. Мационис, А. Э. Иммуногистохимические диагностические маркеры рака предстательной железы / А. Э. Мационис, В. Л. Медведев, Л. А. Медведева // Материалы пленума правления Рос. об-ва урологов. – Омск, 1999. – С. 114–115.
20. Мельник, А. Н. Опухоли предстательной железы / А. Н. Мельник // Цитоморфологическая диагностика опухолей. – Киев, 1983. – С. 137–147.

21. Пименова, Е. Л. Использование компьютерного image-анализа для дифференциальной морфологической и цитологической диагностики и прогноза гепатоцеллюлярной карциномы / Е. Л. Пименова, В. Н. Богатырев, О. В. Чистякова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 33–34.
22. Пожарисский, К. М. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значения простатической интраэпителиальной неоплазии / К. М. Пожарисский, А. В. Воробьев // Практическая онкология. – 2001. – № 2. – С. 17–23.
23. Пушкарь, Д. Ю. Биопсия предстательной железы / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Говоров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.
24. Пушкарь, Д. Ю. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 320 с.
25. Пушкарь, Д. Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы [Электронный ресурс] / Д. Ю. Пушкарь. – 2003. – Режим доступа: http://www.medvman.ru/prostat/bookafeb.html?page=002_007 (1 сент. 2013 г.).
26. Ротин, Д. Л. Использование компьютерных технологий для повышения качества гистологической диагностики опухолей щитовидной железы : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14, 14.00.15 / Ротин Даниил Леонидович ; Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина. – Москва, 2005. – 121 с.
27. Сепетлиев, Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. Сепетлиев ; пер. с болг. под ред. А. М. Меркова. – М. : Медицина, 1968. – 420 с.
28. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.

29. Ташке, К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию / К. Ташке. – Бухарест : Изд-во Академии Социалистической Республики Румынии, 1980. – 191 с.
30. Теврюкова, Н. С. Возможности современной цитологической диагностики рака предстательной железы / Н. С. Теврюкова, В. Н. Богатырев, А. Б. Очиргоряев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 64–70.
31. Цыбин, А. К. Как анализировать медицинскую информацию (некоторые базовые понятия доказательной медицины) / А. К. Цыбин, Э. А. Доценко, Г. И. Юпатов // Мед. панорама. – 2003. – № 3. – С. 5–8.
32. Шапиро, Н. А. Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей / Н. А. Шапиро. – М. : Репроцентр, 2008. – 444 с.
33. Эллиниди, В. Н. Ядрышковые организаторы и митотический режим в гиперпластических изменениях и раке эндометрия / В. Н. Эллиниди, К. М. Пожарисский // Вопр. онкологии. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 636–640.
34. «The Prostate Net» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://prostatenet.com/gleason7.html> (1 сент. 2013 г.).
35. A comparison of nuclear morphometry and Gleason grade as a predictor of prognosis in stage A2 prostate cancer: a critical analysis / A. W. Partin [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 142, № 5. – P. 1254–1258.
36. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate / D. R. Greene [et al.] // J. Urol. – 1991. – Vol. 146, № 4. – P. 1069–1076.
37. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: relative nuclear roundness / D. A. Diamond [et al.] // J. Urol. – 1982. – Vol. 128, № 4. – P. 729–734.
38. Abrahamsson, P. A. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma / P. A. Abrahamsson, A. T. Cockett, P. A. di Sant'Agnese // Prostate (Suppl.). – 1998. – № 8. – P. 37–42.

39. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy / R. J. Babaian [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 1414–1422.

40. Are nuclear shape factors good predictors of the disease course in patients with carcinoma of the prostate? / T. Eichenberger [et al.] // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1987. – Vol. 243, № 1. – P. 533–537.

41. Bcl-2 correlates with tumor ploidy and nuclear morphology in early stage prostate carcinoma. A fine needle aspiration biopsy study / M. V. Maffini [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2001. – Vol. 197, № 7. – P. 487–492.

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

43. Coetzee, L. J. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy / L. J. Coetzee, V. Hars, D. F. Paulson // *Urology*. – 1996. – Vol. 47. – P. 232–235.

44. Cohen, R. J. Neuroendocrine cells – a new prognostic parameter in prostate cancer / R. J. Cohen, G. Gleason, Z. Haffejee // *Br. J. Urol.* – 1991. – Vol. 68, № 3. – P. 258–262.

45. Comparison of DNA ploidy and nuclear size, shape and chromatin irregularity in tissue sections and smears of prostatic carcinoma / J. I. Epstein [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 1990. – Vol. 12, № 5. – P. 352–358.

46. Comparison of Gleason grade and score between preoperative biopsy and prostatectomy specimens in prostate cancer / S. Tomioka [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 555–559.

47. Computerized image analysis of nuclear shape as a prognostic factor for prostatic cancer / D. A. Diamond [et al.] // *Prostate*. – 1982. – № 4. – P. 321–332.

48. Contemporary update of prostate cancer staging monograms (Partin Tables) for the new millennium / A. W. Partin [et al.] // *Urology*. – 2001. – Vol. 58. – P. 843–848.

49. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer / P. Kupelian [et al.] // *Urology*. — 1996. — Vol. 48. — P. 249–260.

50. David, J. D. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications* / J. D. David. — Elsevier Science, 2010. — 960 p.

51. Diaconescu, D. Prognostic significance of volume-weight mean nuclear volumes in prostate adenocarcinomas / D. Diaconescu, S. Diaconescu, S. Toma // *Bull. Transilvania University of Brasov. Series VI: Medical Sciences*. — 2009. — Vol. 2, № 51. — P. 25–30.

52. Diaconescu, D. Significance of nucleolar organizer regions in prostate adenocarcinoma / D. Diaconescu, S. Toma // *Bull. Transilvania University of Brasov. Series VI: Medical Sciences*. — 2012. — Vol. 5, № 1. — P. 1–6.

53. Diaconescu, S. Nucleolar morphometry in prostate cancer / S. Diaconescu, D. Diaconescu, S. Toma // *Bull. Transilvania University of Brasov. Series VI: Medical Sciences*. — 2010. — Vol. 3. — P. 23–26.

54. Dickersin, R. G. *Diagnostic Electron Microscopy : Atlas* / R. G. Dickersin. — 2nd Ed. — Springer, 2000. — 1043 p.

55. Early-prostate specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: Prediction on the basis of preoperative tumor characteristics / M. Graefen [et al.] // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 36. — P. 21–30.

56. Epstein, J. I. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens / J. I. Epstein // *J. Urol.* — 2011. — Vol. 186, № 3. — P. 790–797.

57. Epstein, J. I. *Prostate Biopsy Interpretation* / J. I. Epstein // *Biopsy Interpretation Series*. — 2nd Ed. — Philadelphia; New York : Lippincott; Raven, 1995. — 272 p.

58. Evaluation of Ki-67 monoclonal antibody as prognostic indicator for prostatic carcinoma / J. McLoughlin [et al.] // *Br. J. Urol.* — 1993. — Vol. 72, № 1. — P. 92–97.

59. Evidence of increased failure in the treatment of prostate carcinoma patients who have perineural invasion treated with three-dimensional conformal radiation therapy / S. R. Bonin [et al.] // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79, № 1. – P. 75–80.
60. Flow cytometry of prostate cancer: relationship of DNA content to survival / R. A. Stephenson [et al.] // *Cancer Res*. – 1987. – Vol. 47, № 1. – P. 2504–2507.
61. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies / R. Casella [et al.] // *J. Urol*. – 1998. – Vol. 160, № 2. – P. 406–410.
62. Forsslund, G. Ploidy level determinations in high grade and low-grade malignant variants of prostatic carcinoma / G. Forsslund, A. Zetterberg // *Cancer Res*. – 1990. – Vol. 50, № 14. – P. 4281–4285.
63. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? / J. R. Stark [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 3459–3464.
64. Gleason score as predictor of clinicopathologic findings and biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy / M. S. Guimaraes [et al.] // *Int. Braz. J. Urol*. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 23–29.
65. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate / J. E. McNeal [et al.] // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66, № 6. – P. 1225–1233.
66. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? / M. Zhou [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. – 2004. – Vol. 28. – P. 239–243.
67. Hsing, A. W. Prostate cancer epidemiology / A. W. Hsing, A. P. Chokkalingam // *Front Biosci*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1388–1413.
68. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score, and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate / A. Rana [et al.] // *Br. J. Urol*. – 1992. – Vol. 69, № 3. – P. 277–281.
69. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up / J. I. Epstein [et al.] // *J. Urol*. – 1993. – Vol. 149, № 6. – P. 1478–1481.

70. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? / E. Kikuchi [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 508–511.
71. Jiborn, T. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment / T. Jiborn, A. Bjartell, P. A. Abrahamsson // Urology. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 585–589.
72. Ki-67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer / L. Bubendorf [et al.] // Hum. Pathol. – 1998. – Vol. 29, № 9. – P. 949–954.
73. Ki-67 labeling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy / L. Bubendorf [et al.] // J. Pathol. – 1996. – Vol. 178, № 4. – P. 437–441.
74. King, C. R. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem? / C. R. King, J. P. Long // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 90, № 6. – P. 326–330.
75. Koss, L. G. Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases / L. G. Koss, M. R. Melamed. – 5th Ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1752 p.
76. Kunju, L. P. Comparison of monoclonal antibody (P504S) and polyclonal antibody to alpha methylacyl-CoA racemase (AMACR) in the work-up of prostate cancer / L. P. Kunju, A. M. Chinnaiyan, R. B. Shah // Histopathology. – 2005. – Vol. 47. – P. 587–596.
77. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus / L. Boccon-Gibod [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 57, № 3. – P. 187–194.
78. McNeal, J. E. Regional morphology and pathology of the prostate / J. E. McNeal // Am. J. Clin. Pathol. – 1968. – Vol. 49, № 3. – P. 347–357.
79. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate / J. E. McNeal // Prostate. – 1981. – Vol. 2, № 1. – P. 35–49.
80. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival / J. C. Cheville [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 95, № 5. – P. 1028–1036.
81. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome / M. A. Rubin [et al.] // Urology. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 542–547.

82. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting / M. Borre [et al.] // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 7. – P. 940–944.

83. Microvessel density, p53, retinoblastoma, and chromogranin A immunohistochemistry as predictors of disease-specific survival following radical prostatectomy for carcinoma of the prostate / T. Krupski [et al.] // Urology. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 743–749.

84. Miller, P. D. Prostate specific antigen and bone scan correlation in staging and monitoring of patients with prostate cancer / P. D. Miller, I. Eardley, R. S. Kirby // Br. J. Urol. – 1992. – Vol. 70. – P. 295–298.

85. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer / A. W. Partin [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 141, № 2. – P. 341–345.

86. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy / M. H. Weinstein [et al.] // Hum. Pathol. – 1996. – Vol. 27, № 7. – P. 683–687.

87. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer / Z. Li [et al.] // Asian J. Androl. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 328–332.

88. Nuclear morphometry is of independent prognostic value only in T1 prostatic adenocarcinomas / S. Vesalainen [et al.] // Prostate. – 1995. – Vol. 27, № 2. – P. 110–117.

89. Nucleolar grading of prostatic adenocarcinoma: light microscopic correlation with disease progression / R. P. Myers [et al.] // Prostate. – 1982. – № 5. – P. 423–432.

90. Paner, G. P. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies / G. P. Paner, D. J. Luthringer, M. B. Amin // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol. 132. – P. 1388–1396.

91. Pathological and molecular aspects of prostate cancer / A. M. DeMarzo [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 955–964.

92. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors / G. S. Jack [et al.] // J. Urol. – 2002. – Vol. 168, № 2. – P. 519–524.

93. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy / M. L. Blute [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 142, № 5. – P. 1262–1265.

94. Patterns of progression in prostate cancer / J. E. McNeal [et al.] // Lancet. – 1986. – Vol. 11, № 1. – P. 60–63.

95. Pavelka, M. Functional Ultrastructure: Atlas of Tissue Biology and Pathology / M. Pavelka, J. Roth. – 2nd Ed. – Springer, 2010. – 365 p.

96. Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer / J. S. Ross [et al.] // Cancer. – 1994. – Vol. 74, № 10. – P. 2811–2818.

97. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up / J. I. Epstein [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 286–292.

98. Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumors treated with radical prostatectomy / S. M. Khoddami [et al.] // BJU Int. – 2004. – Vol. 94, № 1. – P. 42–46.

99. Pretreatment monogram for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy or externalbeam radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A. V. D'Amico [et al.] // J. Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 168.

100. Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in Gleason score 7 prostate cancer: a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy / C. M. Herman [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 657–660.

101. Prognostic factors in prostate cancer / A. Buhmeida [et al.] // Diagn. Pathol. – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 1–15.

102. Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologist Consensus Statement 1999 / D. G. Bostwick [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 995–1000.

103. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer / L. A. Gervasi [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 142. – P. 332–336.

104. Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer / M. Tannenbaum [et al.] // Urology. – 1982. – Vol. 19, № 5. – P. 546–551.

105. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens / M. Ohori [et al.] // J. Urol. – 1995. – Vol. 154, № 5. – P. 1818–1824.

106. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens / N. Maru [et al.] // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32, № 8. – P. 828–833.

107. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors / L. Salomon [et al.] // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 43, № 1. – P. 39–44.

108. Prognostic value of DNA ploidy and nuclear morphometry in prostate cancer treated with androgen deprivation / J. M. Martínez-Jabaloyas [et al.] // Urology. – 2002. – Vol. 59, № 5. – P. 715–720.

109. Proliferative index determination in prostatic carcinoma tissue: is there any additional prognostic value greater than that of Gleason score, ploidy, and pathological stage? / L. J. Coetzee [et al.] // J. Urol. – 1997. – Vol. 157, № 1. – P. 214–218.

110. Prostate cancer grading: the effect of stratification of needle biopsy Gleason Score 4 + 3 as high or intermediate grade / D. M. Fanning [et al.] // BJU Int. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 631–635.

111. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy / D. J. Lightner [et al.] // J. Urol. – 1990. – Vol. 144. – P. 921–926.

112. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients / T. A. Stamey [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 141 (Suppl.). – P. 1076–1083.

113. Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy / F. A. Critz [et al.] // J. Urol. – 1999. – Vol. 161. – P. 1199–1203.

114. Prostate-specific antigen nadir: The optimum level after irradiation for prostate cancer / F. A. Critz [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 2893–2900.

115. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome / J. F. Ward [et al.] // BJU Int. – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 751–756.

116. Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation, and tumor spread in human prostate cancer / O. S. Frankfurt [et al.] // Cancer Res. – 1985. – Vol. 45, № 3. – P. 1418–1423.

117. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma / E. Bollito [et al.] // Ann. Oncol. – 2001. – № 12. – P. 159–164.

118. Reliability of small amounts of cancer in prostate biopsies to reveal pathologic grade / C. R. King [et al.] // Urology. – 2006. – Vol. 67. – P. 1229–1234.

119. Role of microvessel density in predicting recurrence in pathologic Stage T3 prostatic adenocarcinoma / M. T. Gettman [et al.] // Urology. – 1999. – Vol. 54, № 3. – P. 479–485.

120. Romics, I. The prognostic value of prostate specific antigen in the follow-up of patients after radical prostatectomy / I. Romics, U. Würz, D. Bach // Int. Urol. Nephrol. – 1995. – Vol. 27. – P. 319–324.

121. Seay, T. M. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation / T. M. Seay, M. L. Blute, H. Zincke // J. Urol. – 1998. – Vol. 159, № 2. – P. 357–364.

122. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004 [Электронный ресурс] / L. A. G. Ries [et al.]. – National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2007. – Режим доступа: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (1 сент. 2013 г.).

123. Shah, R. B. Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide / R. B. Shah, M. Zhou. – Springer, 2012. – 185 p.

124. Significance of perineural invasion, lymphovascular invasion, and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy / J. H. Jung [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3828–3832.

125. Significance of tumor angiogenesis in clinically localized prostate carcinoma treated with external beam radiotherapy / M. C. Hall [et al.] // *Urology.* – 1994. – Vol. 44, № 6. – P. 869–875.

126. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors / H. Zincke [et al.] // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70, № 1. – P. 311–323.

127. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index / D. G. Bostwick [et al.] // *Urology.* – 1993. – Vol. 41, № 5. – P. 403–411.

128. Stamey, T. A. Standardization of immunoassays for prostate specific antigen: a different view based on experimental observations / T. A. Stamey, A. F. Prestigiacomo, Z. Chen // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 1662–1666.

129. Tarle, M. Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients / M. Tarle, M. Z. Ahel, K. Kovacić // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 2525–2529.

130. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma / J. I. Epstein [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1228–1242.

131. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis / P. Harnden [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 971–981.

132. The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP) / B. Helpap [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 209, № 3. – P. 190–194.

133. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy / M. A. Noordzij [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1995. – Vol. 62, № 3. – P. 252–258.

134. The prognostic significance of nuclear DNA content in prostatic carcinoma / G. Forsslund [et al.] // *Cancer*. – 1992. – Vol. 69, № 6. – P. 1432–1439.

135. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy / J. L. Krijnen [et al.] // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158, № 1. – P. 171–174.

136. The use of ultrasensitive prostate-specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy / M. P. Vaniersel [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 418–422.

137. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer / D. Strohmeyer [et al.] // *Prostate*. – 2000. – Vol. 42, № 1. – P. 26–33.

138. Tumor ploidy and prognosis in carcinomas of the bladder and prostate / A. S. Tavares [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1966. – Vol. 20, № 3. – P. 438–441.

139. *Urologic Surgical Pathology* / D. G. Bostwick, L. Cheng – 2nd Ed. – Elsevier Science, 2008. – 1026 p.

140. Use of Gleason score, prostatespecific antigen, seminal vesicle, and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy / M. L. Blute [et al.] // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165. – P. 119–125.

141. Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies in an independent laboratory / H. Kahane [et al.] // *Urology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 981–986.

142. Varma, M. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature / M. Varma, B. Jasani // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 47. – P. 1–16.

143. Wojno, K. J. The utility of basal cell-specific anticytokeratin antibody (34betaE12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases / K. J. Wojno, J. I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 251–260.

144. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs / J. N. Eble (eds.). – Lyon, France : IARC Press, 2004. – 359 p.

145. Zhou, M. Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA-racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer / M. Zhou, Z. Jiang, J. I. Epstein // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 772–778.

146. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread / J. E. McNeal [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1988. – Vol. 12, № 12. – P. 897–906.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- 1 Рисунок 1 – Схема градационной системы Глисона (модификация 2005 года) [130]..... С. 14
- 2 Рисунок 2 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Опухолевые железы округлой, угловатой и удлинённой формы с хорошо определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 36
- 3 Рисунок 3 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Малые криброзные железистые структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 36
- 4 Рисунок 4 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Небольшие железистые структуры с плохо определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 38
- 5 Рисунок 5 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Крупные криброзные железистые структуры с инфильтративными краями. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 39
- 6 Рисунок 6 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Железистые структуры, напоминающие таковые при светлоклеточном почечно-клеточном раке (гипернефроидный вид). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x.. С. 40
- 7 Рисунок 7 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены солидными пластами, тяжами и изолированно лежащими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 42

- 8 Рисунок 8 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены тяжами и изолированно лежащими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20^x, окуляр 10^x..... С. 43
- 9 Рисунок 9 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Структуры опухоли представлены криброзными железами с комедо-некрозами. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40^x, окуляр 10^x..... С. 43
- 10 Рисунок 10 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Структуры опухоли представлены небольшими ацинусами. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x..... С. 46
- 11 Рисунок 11 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криброзные железистые структуры. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x..... С. 46
- 12 Рисунок 12 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криброзные железистые структуры. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x..... С. 47
- 13 Рисунок 13 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 3. Небольшие криброзные железистые структуры. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x..... С. 47
- 14 Рисунок 14 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Большие криброзные железистые структуры. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x..... С. 49

- 15 Рисунок 15 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Пласты клеток с плохо определяемыми просветами. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x С. 49
- 16 Рисунок 16 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 4. Клетки железистых структур гипернефроидного вида. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x С. 50
- 17 Рисунок 17 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Солидные пласты клеток. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 10^x С. 52
- 18 Рисунок 18 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 20^x С. 52
- 19 Рисунок 19 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки и детрит. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 4^x С. 53
- 20 Рисунок 20 – Инвазивная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, градация 5. Изолированно лежащие клетки и детрит. Окраска азур-П-эозином. Объектив 100^x, окуляр 10^x С. 53
- 21 Рисунок 21 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6) С. 63
- 22 Рисунок 22 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)..... С. 63

- 23 Рисунок 23 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)..... С. 64
- 24 Рисунок 24 – Зависимость периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в срезах биоптатов..... С. 65
- 25 Рисунок 25 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6)..... С. 69
- 26 Рисунок 26 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)..... С. 70
- 27 Рисунок 27 – Частота встречаемости ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10)..... С. 70
- 28 Рисунок 28 – Зависимость периметра ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в мазках-отпечатках биоптатов..... С. 71
- 29 Рисунок 29 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6) С. 76
- 30 Рисунок 30 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7)..... С. 76

31	Рисунок 31 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10).....	C. 77
32	Рисунок 32 – Зависимость периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в срезах биоптатов.....	C. 78
33	Рисунок 33 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 1-й группе (сумма Глисона 6).....	C. 82
34	Рисунок 34 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади во 2-й группе (сумма Глисона 7).....	C. 83
35	Рисунок 35 – Частота встречаемости ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов в зависимости от площади в 3-й группе (сумма Глисона 8–10).....	C. 83
36	Рисунок 36 – Зависимость периметра ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы от площади в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 84
37	Рисунок 37 – Алгоритм оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы по биопсийному материалу.....	C. 103
38	Таблица 1 – Прогностические факторы при раке предстательной железы [102].....	C. 10
39	Таблица 2 – Прогноз рака предстательной железы в зависимости от стадии заболевания, уровня простатического специфического антигена сыворотки крови и суммы Глисона [14].....	C. 12

40	Таблица 3 – Градационная система Глисона (модификация 2005 года) [130].....	С. 14
41	Таблица 4 – Взаимосвязь суммы Глисона с показателями распространенности рака предстательной железы [57].....	С. 16
42	Таблица 5 – Общая характеристика прогностических групп больных раком предстательной железы.....	С. 29
43	Таблица 6 – Цитоархитектонические эквиваленты градациям системы Глисона в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы («цитологическая градационная система»).....	С. 55
44	Таблица 7 – Результаты определения суммы Глисона в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 57
45	Таблица 8 – Анализ несовпадений суммы Глисона в срезах биоптатов и «цитологической прогностической суммы» в мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 57
46	Таблица 9 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	С. 60
47	Таблица 10 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	С. 60
48	Таблица 11 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	С. 61
49	Таблица 12 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	С. 61
50	Таблица 13 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 66
51	Таблица 14 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 67

52	Таблица 15 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 67
53	Таблица 16 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 68
54	Таблица 17 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	C. 73
55	Таблица 18 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	C. 73
56	Таблица 19 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	C. 74
57	Таблица 20 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов.....	C. 74
58	Таблица 21 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 79
59	Таблица 22 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 80
60	Таблица 23 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 80
61	Таблица 24 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов.....	C. 81

62	Таблица 25 – Длинный диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 88
63	Таблица 26 – Короткий диаметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 88
64	Таблица 27 – Площадь ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 89
65	Таблица 28 – Периметр ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 89
66	Таблица 29 – Длинный диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 93
67	Таблица 30 – Короткий диаметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 93
68	Таблица 31 – Площадь ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 93
69	Таблица 32 – Периметр ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов.....	С. 94