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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Батороев Юрий Климентьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Вторушин Сергей Владимирович

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, профессор кафедры патологической анатомии)

доктор медицинских наук

Филимонов Павел Николаевич

(Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, заведующий лабораторно-экспериментальным сектором)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Российской академии медицинских наук (г. Москва)

Защита состоится «___» _____ 2015 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.05 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/354>)

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

А. В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Имянитов Е. Н., 2008). 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» (Hsing A. W., Chokkalingam A. P., 2006; Ries L. A. G. et al., 2007). 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 (Имянитов Е. Н., 2008).

К настоящему времени успехи в этом направлении ограничиваются лишь достижениями морфологов, определяющих важный для клиники прогностический показатель – сумму Глисона (DeMarzo A. M. et al., 2003). 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 %) (King C. R., Long J. P., 2000; King C. R., 2006; Tomioka S. et al., 2006). 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 (Blute M. L. et al., 2001).

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 карионуклеоломорфометрии. 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 грациям 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 градам 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 и выводы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по вопросам модернизации онкологической службы регионального уровня (Красноярск, 2012), на 5-й Межрегиональной научно-практической конференции урологов Байкальского региона по актуальным вопросам оперативной урологии и онкоурологии (Чита, 2012), на 10-м Юбилейном съезде ассоциации клинических цитологов России (Смоленск, 2013).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую работу Областного онкологического диспансера г. Иркутска и Иркутского областного патологоанатомического бюро, а также в учебный процесс кафедры онкологии с курсом патологической анатомии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

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

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственного исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 37 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 146 источников, из которых 113 иностранных авторов.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в патологоанатомическом отделении Областного онкологического диспансера (г. Иркутск) на основе анализа биопсийного и операционного материала, записей амбулаторных карт и историй болезни пациентов с раком предстательной железы, проходивших обследование и лечение в период с 2008 по 2009 г. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (протокол № 2 от 27.02.2014).

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. 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.

Получение материала для морфологического исследования. Из правой и левой долей предстательной железы под контролем УЗИ (аппарат В-К Medical Hawk 2102) при помощи трансректального датчика (В-К Medical м/ч 7,5 МГц) 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. В 1-й и 2-й группах исследовали операционный материал после радикальной простатэктомии. Удаленный макропрепарат окрашивали чернилами для визуализации хирургического края, погружали в 10%-й нейтральный забуференный формалин и направляли в патогистологическую лабораторию.

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 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) 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 под покровное стекло.

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) (Epstein J. I. et al., 2005). 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 кардио- 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 (Автандилов Г. Г., 1990). Всего в 1-й группе выполнено 300 измерений ($n = 300$), во 2-й группе – 540 измерений ($n = 540$), в 3-й группе – 1020 измерений ($n = 1020$) 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 Image Scope M (2008), при увеличении окуляра 10^x , объектива 10^x , 20^x , 40^x и 100^x .

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 (рН 7,0). Исследования проводили на микроскопе «Carl Zeiss» (модель «Jenaval») при увеличении окуляра 10^x , объектива 40^x и 100^x . При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков биоптатов подробно описывали цитоархитектонику и клеточные особенности инвазивной ацинарной аденокарциномы. Клеточность мазков-отпечатков оценивали при малом увеличении (окуляр 10^x , объектив 20^x): 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^x , объектив 40^x и 100^x), 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^x , объектив 40^x и 100^x): форма клеток, расположение и тинкториальные особенности ядра, строение хроматина и ядерной мембраны, характеристика ядрышка и цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое соотношение, наличие или отсутствие митозов (Шапиро Н. А., 2008). 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 выполнено 300 измерений ($n = 300$), во 2-й группе – 540 измерений ($n = 540$), в 3-й группе – 1020 измерений ($n = 1020$) ядер и ядрышек клеток опухоли.

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

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). 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. Результаты измерений представлены в виде средней арифметической исследуемой группы и ее стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$) (Ланг Т. А., Сесик М., 2011). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между группами применяли U -критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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). Для данной группы характерны инфильтративные ацинарные железы, варьирующие по форме и размерам. Кроме того, встречаются округлые криброзные железистые 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.

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.

В данной группе для градации 4 характерны сливающиеся, небольшого размера ацинусы, с нечеткими границами, плохо определяемыми просветами, а также крупные инфильтративные криброзные железистые 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. Железистые структуры и клетки градации 3 аналогичны таковым при сумме Глисона 6.

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).

В данной группе для 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. Железистые структуры и клетки градаций 3 и 4 аналогичны таковым при сумме Глисона 6 и 7 соответственно.

Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6. При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 10 больных 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 обнаруживались округлые крибровые железистые структуры, сопоставимые по размеру с нормальными ацинусами. Клетки опухоли с атипическими признаками: увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией ядер, укрупненными ядрышками, низкой митотической активностью. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 3 по системе Глисона в срезах биоптатов.

Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 7. При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 18 больных 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.

В данной группе характерны большие крибровые железистые 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. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам градации 4 по системе Глисона в срезах биоптатов. Кроме того, встречались железы и клетки аналогичные градации 3 при сумме Глисона 6.

Характеристика инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 8–10. При исследовании мазков-отпечатков биоптатов 34 больных 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.

В данной группе 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. При сравнительной оценке описанные структуры соответствовали железам

градации 5 по системе Глисона в срезах биоптатов. Кроме того, встречались железы и клетки аналогичные градациям 3 и 4 при сумме Глисона 6 и 7 соответственно.

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 шкалы Глисона («цитологическая градационная система») (таблица 1). За основу взята градационная система Глисона (модификация 2005 года).

Таблица 1 – 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 кривозные железистые структуры.
4	Большие кривозные 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» рака предстательной железы 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).

При сумме Глисона 6 (1-я прогностическая группа) имело место ее совпадение в 100 % случаев (у 10 из 10 больных). При сумме Глисона 7 (2-я прогностическая группа) отмечено ее совпадение 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 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 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.

Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. Результаты измерений ядер клеток опухоли приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов ($\bar{X} \pm \sigma$)

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядер, мкм	Короткий диаметр ядер, мкм	Площадь ядер, мкм ²	Периметр ядер, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$7,38 \pm 1,19$	$5,67 \pm 0,99$	$32,03 \pm 10,04$	$20,95 \pm 3,10$
2-я ($n = 540$)	7	$8,38 \pm 1,72^*$	$6,45 \pm 1,33^*$	$41,82 \pm 16,82^*$	$23,77 \pm 4,56^*$
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$8,41 \pm 1,62^\blacksquare$	$6,39 \pm 1,21^\blacksquare$	$40,97 \pm 15,07^\blacksquare$	$23,75 \pm 4,45^\blacksquare$

Примечания: n – число измерений; * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,01$); $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое длинного диаметра ядер клеток 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 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 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 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 %

($p > 0,05$). Коэффициенты вариации площади ядер клеток (V) в исследованных группах составили 0,31, 0,40 и 0,37 соответственно.

Таким образом, кариоморфометрическое исследование в срезах биоптатов предстательной железы 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.

Кариоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. Результаты измерений ядер клеток опухоли приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры ядер клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов ($\bar{X} \pm \sigma$)

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядер, мкм	Короткий диаметр ядер, мкм	Площадь ядер, мкм ²	Периметр ядер, мкм
1-я ($n = 300$)	6	11,02 ± 1,72	9,0 ± 1,52	75,66 ± 21,72	32,01 ± 4,76
2-я ($n = 540$)	7	13,45 ± 2,94*	10,80 ± 2,52*	114,78 ± 53,50*	38,87 ± 8,40*
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	14,76 ± 2,76*■	11,39 ± 2,19*■	129,10 ± 44,93*■	41,92 ± 7,40*■

Примечания: n – число измерений; * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); ■ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое длинного диаметра ядер клеток 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 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 при сумме Глисона 7 больше на 39,12 мкм², чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 14,32 мкм² 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 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 % ($p < 0,01$). Коэффициенты вариации площади ядер клеток (V) в исследованных группах составили 0,29, 0,47 и 0,35 соответственно.

Таким образом, кариоморфометрическое исследование в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы выявило статистически значимые различия между 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).

Нуклеоломорфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. Результаты измерений ядрышек клеток опухоли приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах биоптатов ($\bar{X} \pm \sigma$)

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм	Короткий диаметр ядрышек, мкм	Площадь ядрышек, мкм ²	Периметр ядрышек, мкм
1-я ($n = 300$)	6	1,71 ± 0,54	1,69 ± 0,52	2,41 ± 1,41	5,38 ± 1,69
2-я ($n = 540$)	7	2,01 ± 0,66*	1,97 ± 0,61*	3,33 ± 2,15*	6,30 ± 2,04*
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	2,27 ± 0,78*■	2,25 ± 0,80*■	4,37 ± 3,23*■	7,16 ± 2,41*■

Примечания: n – число измерений; * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); ■ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое длинного диаметра ядрышек клеток 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 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 при сумме Глисона 7 больше на $0,92 \text{ мкм}^2$, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на $1,04 \text{ мкм}^2$ 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 при сумме Глисона 7 больше на $0,92 \text{ мкм}$, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на $0,86 \text{ мкм}$ 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 % ($p < 0,01$). Коэффициенты вариации площади ядрышек клеток (V) в исследованных группах составили 0,59, 0,65 и 0,74 соответственно.

Таким образом, нуклеоморфометрическое исследование в срезах биоптатов предстательной железы выявило статистически значимые различия между 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).

Нуклеоморфометрия клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов при сумме Глисона 6, 7 и 8–10. Результаты измерений ядрышек клеток опухоли приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Параметры ядрышек клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов ($\bar{X} \pm \sigma$)

Прогностическая группа	Сумма Глисона	Длинный диаметр ядрышек, мкм	Короткий диаметр ядрышек, мкм	Площадь ядрышек, мкм^2	Периметр ядрышек, мкм
1-я ($n = 300$)	6	$1,87 \pm 0,69$	$1,80 \pm 0,64$	$2,85 \pm 1,84$	$5,69 \pm 1,91$
2-я ($n = 540$)	7	$2,63 \pm 0,82^*$	$2,55 \pm 0,76^*$	$5,72 \pm 3,44^*$	$8,11 \pm 2,47^*$
3-я ($n = 1\ 020$)	8–10	$3,28 \pm 1,06^{*\blacksquare}$	$3,07 \pm 0,92^{*\blacksquare}$	$8,59 \pm 5,45^{*\blacksquare}$	$9,98 \pm 3,0^{*\blacksquare}$

Примечания: n – число измерений; * – статистически значимое различие между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$); $\blacksquare$ – статистически значимое различие между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Среднее арифметическое длинного диаметра ядрышек клеток при сумме Глисона 7 на $0,76 \text{ мкм}$ больше, чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на $0,65 \text{ мкм}$ 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 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 при сумме Глисона 7 больше на 2,87 мкм², чем при сумме Глисона 6 ($p < 0,01$), и на 2,87 мкм² 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 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 % ($p < 0,01$). Коэффициенты вариации площади ядрышек клеток (V) в исследованных группах составили 0,65; 0,60 и 0,63 соответственно.

Таким образом, нуклеоломорфометрическое исследование в мазках-отпечатках биоптатов предстательной железы выявило статистически значимые различия между 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).

На основании вышеизложенного нами предлагается алгоритм комплексной морфологической оценки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы по биопсийному материалу. При определении суммы Глисона 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 карионуклеоломорфометрии в мазках-отпечатках биоптатов.

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 карионуклеоломорфометрических параметров.

2. При инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы кариоморфометрические исследования целесообразно проводить в мазках-отпечатках биоптатов, а нуклеоломорфометрические – 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лелявин, К. Б. Распространенность инцидентального рака предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистпростатэктомию / К. Б. Лелявин, В. В. Дворниченко, **А. В. Тараненко** // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. – 2011. – № 6. – С. 175–178.

2. **Тараненко, А. В.** Сравнительная характеристика систем стадирования рака предстательной железы в историческом аспекте / **А. В. Тараненко**, Ю. К. Батороев, К. Б. Лелявин // *Вопр. онкол.* – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 582–585.

3. **Тараненко, А. В.** Результаты кариометрии ацинарной аденокарциномы предстательной железы / **А. В. Тараненко**, В. В. Дворниченко, Ю. К. Батороев // *Арх. патол.* – 2012. – № 5. – С. 41–43.

4. Сравнительная кариометрия ацинарной аденокарциномы предстательной железы у больных с разной степенью злокачественности в биоптатах и мазках-отпечатках / **А. В. Тараненко**, Ю. К. Батороев, О. В. Бакланова, В. В. Дворниченко // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. – 2012. – № 7. – С. 53–55.

5. Поиск критериев оценки злокачественности рака предстательной железы в мазках-отпечатках, в соответствии с градационной системой Глисона / **А. В. Тараненко**, Ю. К. Батороев, Л. Л. Сосова, В. В. Дворниченко // *Новости клин. цитол. России*. – 2011. – Т. 15, № 3–4. – С. 12–15.

6. Сосова, Л. Л. Возможности цитологического метода в диагностике рака предстательной железы и цитологические эквиваленты градации суммы Глисона / Л. Л. Сосова, Ю. К. Батороев, **А. В. Тараненко** // *Новости клин. цитол. России*. – 2013. – Т. 17, № 1–2. – С. 55.

7. **Тараненко, А. В.** Разработка критериев оценки степени злокачественности рака предстательной железы в мазках-отпечатках / **А. В. Тараненко**, Ю. К. Батороев, Л. Л. Сосова // *Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Красноярск, 24–25 мая 2012 г.)*. – Красноярск, 2012. – С. 161–162.

8. Лелявин, К. Б. Инцидентальный рак предстательной железы / К. Б. Лелявин, **А. В. Тараненко** // *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии : материалы 6-й региональной конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н. В. Васильева, г. Томск, 28 апреля 2011 г.* // *Сиб. онкол. журн.* – 2011. – Прил. № 1. – С. 70–71.

9. **Тараненко, А. В.** Цитологические особенности мазков при ацинарной аденокарциноме предстательной железы в зависимости от величины суммы Глисона / **А. В. Тараненко**, Ю. К. Батороев, Л. Л. Сосова // *Актуальные вопросы оперативной урологии : материалы 5-го межрег. науч.-практ. конф. урологов Байкальского региона*. – Чита, 2012. – С. 49–51.