

УДК 616.65-006.4-073:004

## РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ЗОН ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА РИБОСОМ В АЛГОРИТМЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

*В.В. Гордеев<sup>1</sup>, А.Г. Антонов<sup>2</sup>, А.Н. Евсеев<sup>2</sup>, И.И. Курунова<sup>1</sup>, С.Ю. Крыжановская<sup>2</sup>, С.В. Маршев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО РЖД (690029 г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49),

<sup>2</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет (680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

*Ключевые слова: предстательная железа, интраэпителиальная неоплазия, рак, диагностика.*

Ведется поиск факторов повышенного риска рака предстательной железы (ПЖ) у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени, считающейся наиболее вероятным его предшественником. Выполнена компьютерная морфометрия зон ядрышкового организатора рибосом (ЗЯОР) в 36 биоптатах предстательной железы с очагами ПИН высокой степени. У пациентов, имевших 1-й и 2-й гистотипы эпителия, рак при повторной биопсии ПЖ не выявлен ни в одном случае. У больных, имевших 3-й и более высокие гистотипы, рак ПЖ диагностирован в 7 случаях из 21 (33 %). Таким образом, при диагностике ПИН высокой степени целесообразно выполнять компьютерную морфометрию ЗЯОР, которая является эффективным методом прогнозирования развития рака ПЖ.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени в настоящее время считается наиболее вероятным предшественником рака предстательной железы (ПЖ) [6]. Пациенты, у которых диагностирована ПИН высокой степени, при повторной биопсии ПЖ имеют высокий риск (от 2,3 до 73% [7]) выявления рака ПЖ. Высокая вероятность выявления рака в данной ситуации сохраняется, даже если первичная биопсия была выполнена по расширенной методике [2, 9].

Ведется поиск факторов риска, позволяющих прогнозировать вероятность выявления рака ПЖ при повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени. К ним относятся число биоптатов с ПИН высокой степени, доля ткани биоптата, пораженного неоплазией, сочетание ПИН высокой степени с атипической мелкоацинарной пролиферацией [2, 5, 12]. В некоторых работах показано значение скорости роста концентрации простатического специфического антигена (ПСА) как фактора риска выявления рака ПЖ у больных с ПИН [10], но это положение оспаривается результатами других исследований [8].

С учетом данных, полученных в последнее десятилетие, в случае, если ПИН высокой степени диагностирована при биопсии ПЖ, выполненной по расширенной схеме, рекомендуется наблюдение с периодическим исследованием уровня ПСА и повторной биопсией. Оптимальное время ее выполнения неизвестно, рекомендуется ежегодная биопсия ПЖ, даже если уровень ПСА остается стабильным [7].

Особый интерес с точки зрения исследования пренеопластических процессов, в том числе ПИН, представляет гистохимическая реакция выявления

активности зон ядрышкового организатора рибосом (ЗЯОР или AgNORs) [3]. Азотнокислое серебро окрашивает те ядрышковые организаторы, которые в фазе G2 активно функционируют, участвуя в синтезе 18S и 28S классов РНК. Площадь ядрышек и содержание аргирофильных белков в целом отражают функциональную активность ядрышковых организаторов. Выявлена закономерность возрастания значений морфометрических параметров ядер при дисплазии и злокачественной трансформации, что отражает увеличение пролиферативной активности клеток на определенном этапе и их малигнизацию [4]. В работе W.A. Sakr et al. методом компьютерной морфометрии ЗЯОР было показано, что в эпителии предстательной железы без дисплазии площадь ядрышек составляет 1,836 мкм<sup>2</sup>, при ПИН – 3,129 мкм<sup>2</sup>, а при инвазивной карциноме – 4,737 мкм<sup>3</sup> [11]. В.И. Цыганковым и др. на основе того же метода были выделены шесть гистотипов эпителия ПЖ, соотносимые с конкретными клинико-морфологическими формами ее патологии [1, 3].

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным ряд вопросов, связанных с тактикой ведения пациентов после выявления у них ПИН высокой степени. Обсуждаются показания к повторным полифокальным биопсиям ПЖ и сроки их выполнения, ведется поиск новых методов прогнозирования развития рака ПЖ у пациентов с ПИН высокой степени.

Целью настоящей работы послужил анализ возможностей компьютерной морфометрии ЗЯОР для прогнозирования выявления рака при повторных биопсиях ПЖ у больных с ПИН высокой степени.

**Материал и методы.** Обследовано 36 пациентов с ПИН высокой степени, диагностированной при первичных полифокальных биопсиях ПЖ и исследовании операционного материала после вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии ПЖ. В срок от 3 до 85 месяцев (медиана – 12 месяцев, интерквартильный размах 6–22 месяцев) были выполнены повторные полифокальные биопсии ПЖ. Гистологические препараты для выявления активности ЗЯОР окрашивали 50% раствором азотнокислого серебра. Морфометрическому анализу подвергались идентифицированные патоморфологом наиболее репрезентативные участки препарата. Анализ изображений по программе «Мекос» заключался в сегментации (выделении) ядер и ядрышек и их измерении с последующей статистической обработкой полученных

Таблица 1

Морфометрические параметры ЗЯОР эпителиоцитов в очагах ПИН высокой степени

Параметр	Диапазон	M±m	СКО	Сv
Суммарная площадь ЗЯОР, мкм <sup>2</sup>	0,91–3,68	2,27±0,16	0,79	34,8
Дисперсия площади ЗЯОР	0,15–2,22	0,85±0,13	0,63	74,1
Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	14,69–32,35	22,98±1,00	5,03	21,9
Дисперсия/суммарная площадь ЗЯОР	0,14–0,66	0,33±0,03	0,16	48,5
ЗЯОР/площадь ядра	0,059–0,139	0,100±0,003	0,02	23,0

Примечание. М – среднее арифметическое; m – ошибка среднего арифметического; СКО – среднее квадратическое отклонение; Сv – коэффициент вариации.

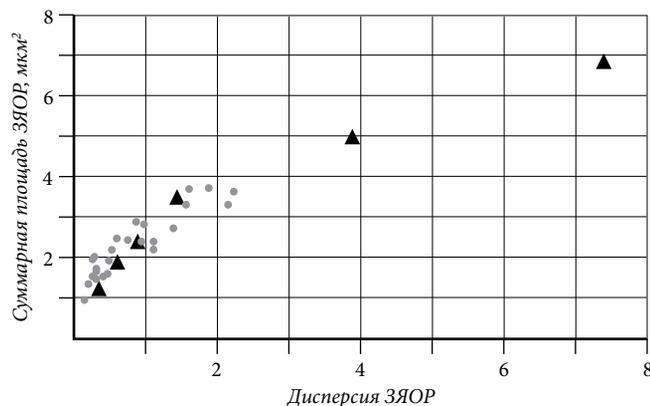


Рис. 1. Распределение средних суммарных площадей ЗЯОР в зависимости от их дисперсий в очагах ПИН высокой степени: ▲ – гистотипы эпителия; ● – результаты морфометрии.

данных. Измерялась площадь ядра, суммарная площадь ЗЯОР, подсчитывалось количество ядрышек, вычислялись дисперсия площади ЗЯОР, отношение дисперсии к площади ЗЯОР и ЗЯОР-ядерное отношение. На основании результатов измерений устанавливалась принадлежность эпителия ПЖ к одному из шести гистотипов [1, 3].

**Результаты исследования.** Основные морфометрические и статистические параметры указывали на наличие значительной неоднородности очагов ПИН высокой степени по значениям суммарной площади ЗЯОР, их дисперсии и отношению дисперсии к суммарной площади (табл. 1). На рис. 1 представлено распределение очагов ПИН высокой степени по считающимся наиболее информативными значениям суммарной площади ЗЯОР и их дисперсии. Значения гистотипов эпителия ПЖ, установленные на основании полученных морфометрических данных, колебались от 1-го до 5-го.

При повторных биопсиях рак ПЖ был диагностирован в 19% случаев (у 7 человек). У пациентов, имевших 1-й и 2-й гистотипы эпителия он не был выявлен ни в одном случае, все диагнозы рака пришлось на 21 наблюдение с гистотипом эпителия 3 и выше (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** Результаты исследования свидетельствуют о неоднородности по активности ЗЯОР очагов ПИН высокой степени, диагностируемых при световой микроскопии. Это может

Таблица 2  
Операционные характеристики диагностического теста для 3-го и 4-го гистотипов эпителия ПЖ

Операционная характеристика, %	Гистотип эпителия	
	3-й	4-й
Диагностическая чувствительность	100,0	71,4
Диагностическая специфичность	51,7	82,7
Диагностическая эффективность	75,9	77,1
Диагностическая точность	61,1	80,6
Прогностическая ценность положительного результата	33,3	50,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	100,0	92,3

расцениваться как результат субъективности описательных методов патоморфологической диагностики, что говорит о необходимости применения количественной патоморфологии, для уточнения степени дисплазии. Исследование активности ЗЯОР позволяет провести стратификацию ПИН высокой степени по риску выявления рака ПЖ при повторной биопсии. Так, пациенты с 1-м и 2-м гистотипами эпителия относятся к группе низкого риска развития рака ПЖ. Больные с 3-м гистотипом имеют умеренный риск, а пациенты с 4-м гистотипом и выше относятся к группе высокого риска развития рака ПЖ. Данный принцип стратификации положен в основу разработанного нами алгоритма клинического ведения пациентов с ПИН высокой степени (рационализаторское предложение № 2645 от 16.10.2009 г.) В алгоритм были включены и клинико-лабораторные факторы риска: исходный уровень ПСА, исходная плотность ПСА, число ПИН высокой степени позитивных биоптатов, плотность ПСА, рассчитанная перед повторной биопсией, объем ПЖ, измеренный перед повторной биопсией (рис. 2).

Таким образом, в случае диагностики при световой микроскопии ПИН высокой степени, целесообразно выполнять компьютерную морфометрию ЗЯОР (с определением гистотипа эпителия ПЖ), которая является эффективным методом прогнозирования развития рака ПЖ и позволяет выделить пациентов особой группы риска.

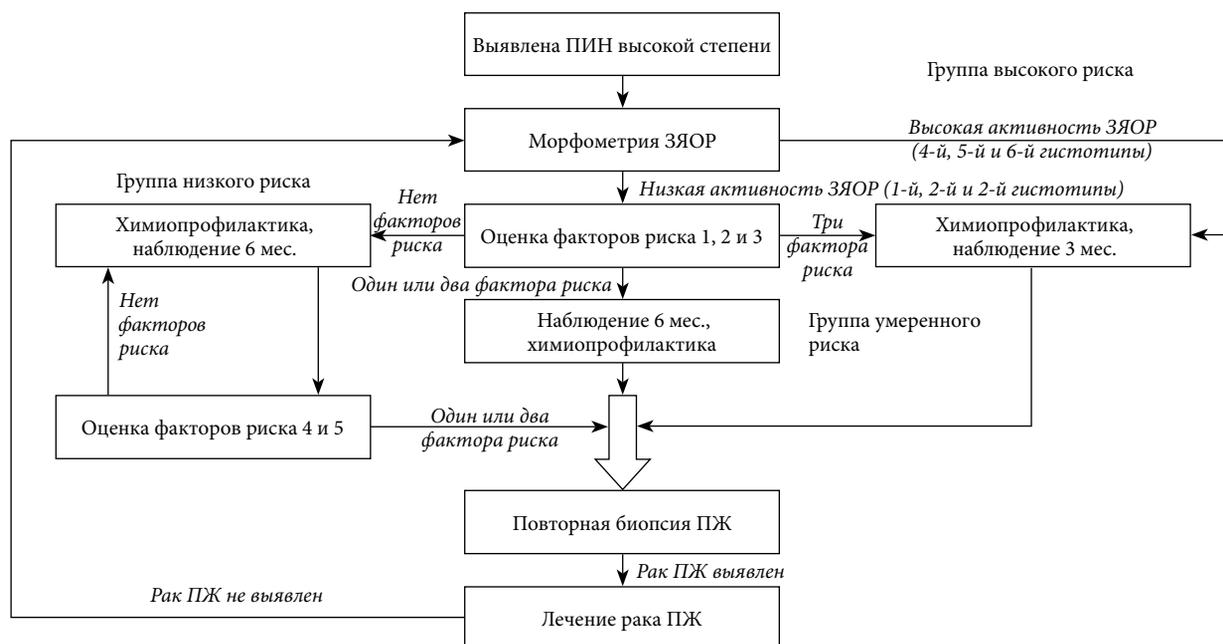


Рис. 2. Алгоритм клинического ведения пациентов с ПИН высокой степени.

Факторы риска: 1) исходный уровень сывороточного ПСА более 16 нг/мл; 2) исходная плотность ПСА более 0,14 нг/мл $\times$ см<sup>3</sup>; 3) число ПИН высокой степени позитивных биоптатов 2 и более; 4) плотность ПСА перед повторной биопсией более 0,1 нг/мл $\times$ см<sup>3</sup>; 5) объем предстательной железы перед повторной биопсией менее 33 см<sup>3</sup>. После получения результатов повторной биопсии ПЖ, определенные перед ее выполнением уровень сывороточного ПСА, плотность ПСА, а также количество ПИН высокой степени позитивных биоптатов, расцениваются как факторы риска 1, 2 и 3 соответственно.

## Литература

1. Антонов А.Г. Диагностика рака простаты у больных с симптомами нарушения мочеиспускания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2002. 22 с.
2. Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Коско Д. и др. Факторы прогноза выявления рака предстательной железы при повторной биопсии простаты у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени // *Мат. I конгресса Российского общества онкоурологов*. М., 2006. С. 30.
3. Цыганков В.И., Мельникова Н.П., Петричко М.И., и др. Выделение гистотипов эпителия предстательной железы на основе компьютерной морфометрии ядрышковых организаторов // *Дальневосточный мед. журнал*. 2001. № 3. С. 14–17.
4. Цыганков В.И., Иевлева Н.Ф., Чижова Г.В. Морфометрические параметры ядро-ядрышкового аппарата при дисплазии и эндоцервикальном раке шейки матки (цитологические аспекты) // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2006. № 4. С. 82–84.
5. Akhavan A., Keith J.D., Bastacky S.I., et al. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, No. 4. P. 765–769.
6. Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J. High-grade Prostatic intraepithelial neoplasia // *Rev Urol*. 2004. Vol. 6, No. 4. P. 171–179.
7. Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neoplasia: An overview // *Rev Urol*. 2005. Vol. 9, No. 3. P. 11–18.
8. Kronz J.D., Allan C.H., Shaikh A.A., Epstein J.I. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy // *Am. J. Surg. Pathol*. 2001. Vol. 25, No. 8. P. 1079–1085.
9. Lefkowitz G.K., Taneja S.S., Brown J., et al. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels // *J. Urol*. 2002. Vol. 168, No. 4. P. 1415–1418.
10. Loeb S., Roehl K.A., Yu X. et al. Use of prostate-specific antigen velocity to follow up patients with isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy // *Urology*. 2007. Vol. 69, No. 1. P. 108–112.
11. Sakr W.A., Sarkar F.H., Sreepathi P. et al. Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF // *Prostate*. 1993. Vol. 22, No. 2. P. 147–154.
12. Schlesinger C., Bostwick D.G., Iczkowski K.A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice // *Am. J. Surg. Pathol*. 2005. Vol. 29, No. 9. P. 1201–1207.

Поступила в редакцию 14.07.2010.

## THE ROLE OF COMPUTER-HELD MORPHOMETRY OF RIBOSOME NUCLEOLAR ORGANIZER ZONES IN THE ALGORITHM OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASMS

V.V. Gordeev<sup>1</sup>, A.G. Antonov<sup>2</sup>, A.N. Evseev<sup>2</sup>, I.I. Kurunova<sup>1</sup>, S.Yu. Kryzhanovskaya<sup>2</sup>, S.V. Marshev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, JSC "Russian Railways" (49 Voronezhskaya St. Khabarovsk 690029 Russia), <sup>2</sup> Far Eastern State Medical University (35 Muraviova-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russia)

**Summary** – The authors have been searching for factors of an increased risk of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasm known to be its most probable precursor. The authors decided to apply computer-assisted morphometry of the ribosome nucleolar organizer zones in 36 biopsy specimens of the prostate gland with the sites of high-degree prostatic intraepithelial neoplasms. The cancer has not been diagnosed in all cases during re-biopsy of patients with 1 and 2 epithelium hystotypes. The prostate gland cancer has been diagnosed in 7 cases (33%) in patients with 3 and higher epithelium hystotypes. Therefore, when diagnosing high-degree prostatic intraepithelial neoplasms, it is expedient to perform computer-assisted morphometry of the ribosome nucleolar organizer zones that is the most efficient method of predicting the progress of prostate gland cancer.

**Key words:** prostate gland, prostatic intraepithelial neoplasms, cancer, diagnostics.