

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Администрация Волгоградской области
Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области
Волгоградский научный центр РАМН и АВО
Волгоградский государственный медицинский университет
Волгоградское областное патологоанатомическое бюро

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА**

Методические рекомендации

Волгоград 2007

УДК 616.65-006
ББК 56.9+55.6

«УТВЕРЖДАЮ»
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВЫ АДМИНИСТРАЦИИ
ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ,
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИИ
Е.А. АНИЦЕНКО



Рецензенты:

Главный уролог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, к.м.н. Р.Е. Шульгин.

Заведующий кафедрой общей хирургии с урологией д.м.н., профессор А.А. Полянцев.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОДГОТОВИЛИ:

В.Б. Писарев, Б.В. Голуб, Г.Л. Снигур.

Методические рекомендации предназначены для врачей хирургов, урологов, онкологов, патологоанатомов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Введение	3
2.	Краткие морфофункциональные особенности строения предстательной железы	5
3.	Современная диагностика рака предстательной железы	17
	3.1. Пальцевое ректальное исследование	18
	3.2. Трансректальное ультразвуковое сканирование	18
	3.3. Сывороточные маркеры	19
	3.4. Компьютерная томография	20
	3.5. Магниторезонансная томография	21
	3.6. Биопсия	21
	3.7. Морфологическое исследование	28
4.	Классификации рака предстательной железы	35
	4.1. Клиническая классификация TNM	35
	4.2. Патологоанатомическая классификация pTNM	37
	4.3. Клинико-морфологическая классификация	37
	4.4. Классификация Глисона	41
	4.4.1. Градации Глисона	44
	4.4.2. Градация 1	46
	4.4.3. Градация 2	46
	4.4.4. Градация 3	47
	4.4.5. Градация 4	48
	4.4.6. Градация 5	49
5.	Приложение №1 (Иллюстрации)	50
6.	Приложение №2 (Протокол исследования)	64
7.	Список литературы	65

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из онкологических заболеваний у мужчин, оно стоит на втором месте по уровню смертности, обусловленной раком. Рак предстательной железы редко встречается в возрасте до 50 лет, но его частота, так же как и смертность от этого заболевания, неуклонно увеличивается с возрастом и достигает максимума на девятом десятке лет жизни. Хотя это в основном болезнь пожилых людей, укорочение жизни от рака простаты составляет, по существующим оценкам, девять лет.

Ежегодно в Европе регистрируется не менее 80 тыс. новых случаев этого заболевания. В США заболеваемость раком простаты в настоящее время составляет 317000 новых случаев в год, а смертность — 41400. Каждые 17 минут в США от РПЖ умирает один мужчина. В 2001 г. это заболевание стало основной причиной смерти примерно 31500 человек. Смертность от РПЖ в Канаде составляет примерно 25 на 100000 мужского населения.

В России в 1999 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ находился на 4-м ранговом месте после рака легкого, желудка и кожи. Анализ статистики РПЖ с 1990 по 1999 гг. свидетельствует, что за указанный период произошло практически двукратное увеличение общего числа наблюдаемых больных как в абсолютных показателях (с 16883 до 33880), так и на 100000 населения (с 11,4 до 23,3). Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ за 10 лет вырос с 8,3 до 12,9, т.е. на 55,4%, заняв по величине прироста 2-е место. В то же время в нашей стране еще не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи этой категории больных. В отличие от развитых стран Запада, 5 лет и более наблюдаются менее трети пациентов: 26,9% — в 1990-м и 28,3% — в 1999 г. За рассматриваемые 10 лет отмечено лишь незначительное снижение общего показателя летальности — с 23,6 до 18,9%. Летальность на первом году наблюдения составляла 30,4% в 1990 г. и 26,0% — в 1999 г.

Современные возможности диагностики РПЖ позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, однако более чем у 50—70% больных на момент диагностики обнаруживают 3—4-ю стадии заболевания. На ранних стадиях развития РПЖ протекает бессимптомно, диагноз часто ставится случайно при ректальном обследовании по поводу других заболеваний, в основном при подозрении на доброкачественную гиперплазию простаты. В клинической картине рака в более поздней стадии преобладают симптомы обструкции или других осложнений, обусловленных ростом опухоли. Другими словами, симптоматика РПЖ складывается из симптомов поражения соседних органов и самой предстательной железы.

Наиболее частой формой рака является аденокарцинома (синонимы: дифференцированная аденокарцинома, анапластическая аденокарцинома, криброзный рак, ацинарная аденокарцинома, криброзный рак, ацинарная аденокарцинома, альвеолярный рак, альвеолярная аденокарцинома, carcinoma simplex, мелкоклеточный рак, слизистый рак) — злокачественная опухоль, воз-

никающая из эпителия протоков и (или) ацинусов. Макроскопически железа обычных размеров или незначительно увеличена, в ней определяется плотный узел с неровными краями или ткань ее бугристая, на разрезе зернистого вида.

Клинически опухоль может протекать бессимптомно, по мере прогрессирования появляются дизурические явления. Метастазирует в кости и регионарные лимфатические узлы, реже в другие органы. Иногда опухоль прорастает в прилежащие органы малого таза и изредка в кости таза.

Из неэпителиальных злокачественных опухолей в предстательной железе может встречаться рабдомиосаркома, лейомиосаркома и др.

Глава 2. **КРАТКИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ** **СТРОЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

Предстательная железа (простата) является самой крупной из добавочных желез мужской половой системы. Располагаясь под мочевым пузырем, простата окружает начальный отдел мочеиспускательного канала - простатическую часть уретры. Именно здесь, в простате, происходит морфологическое соединение выделительной и мужской половой системы, т. к. проходящие через орган семяизвергающие протоки впадают в простатическую уретру в толще предстательной железы в области семенного бугорка. Последний представляет собой выпячивание волокнисто-мышечной стромы простаты в просвет простатической уретры, который вследствие этого в данном участке приобретает С-образную форму на поперечном разрезе. Семяизвергающие протоки делят предстательную железу человека на три доли, каждая из которых подразделяется на нерезко отграниченные друг от друга дольки. Снаружи простата покрыта капсулой, образованной плотной волокнистой соединительной тканью с высоким содержанием гладких миоцитов. Гистологически простата представлена двумя компонентами: волокнисто-мышечной стромой и многочисленными железами.

Развитие предстательной железы, в отличие от семенных пузырьков, не связано с системой мезонефральных протоков. Она закладывается как производное стенки мочеиспускательного канала. Развитие простаты находится под контролем половых гормонов, в первую очередь - андрогенов. Кроме того, в формировании простаты велика роль индуктивного влияния уrogenитальной мезенхимы, в клетках которой первоначально экспрессируются рецепторы андрогенов. Воздействие андрогенов на развивающуюся предстательную железу опосредовано мезенхимными рецепторами андрогенов. Действие тестостерона на последние вызывает экспрессию и секрецию мезенхимными клетками факторов роста, влияющих на развитие эпителиальных компонентов простаты. Эти механизмы начинают функционировать, когда эпителиальные клетки становятся чувствительными к факторам роста (после экспрессии на их поверхности рецепторов факторов роста). Таким образом, развитие предстательной железы начинается с 10-й недели эмбриогенеза под влиянием андрогенов. К 11-й неделе развития в эпителии стенки уретры в

месте закладки простаты (около места впадения в уретру семяизвергающих протоков) можно выявить интенсивную реакцию на кислую фосфатазу. В то же время в эпителии эмбриональных семяизвергающих протоков, впадающих в уретру, кислой фосфатазы нет. На 12-й неделе развития в составе закладки простаты формируются 5 трубчатых выростов эпителиальной стенки уретры, которые в дальнейшем растут в виде пяти долей, не сливаясь вплоть до конца 4-го месяца эмбриогенеза, когда дольчатость органа исчезает. Высокая активность кислой фосфатазы в эпителии эмбриональной простаты сохраняется до 25-й недели развития. Между 17-й и 25-й неделями наблюдается интенсивный рост органа, увеличивается объем, происходит дифференцировка ее эпителиальных и мышечных элементов.

Начиная с 20-й недели эмбриогенеза на развитие простаты оказывают влияние и эстрогены (материнские и плацентарные). Их действием объясняются изменения железистого эпителия, который к концу внутриутробного периода становится многослойным плоским, а у новорожденных приобретает даже участки ороговения. В основном формирование простаты совершается во втором триместре, а в третьем триместре происходит лишь увеличение объема органа примерно в два раза. К моменту рождения простата достигает веса около 12 г.

Постнатальное развитие предстательной железы человека протекает в несколько этапов:

1) регрессивные изменения после рождения, когда в течение первых месяцев жизни орган теряет 10-30% своей массы;

2) состояние покоя до 12-14 лет (происходит постепенное восстановление массы);

3) этап созревания простаты от 14 до 18 лет, во время которого происходит увеличение массы органа до 20 г и окончательная дифференцировка всех структур простаты.

В ходе постнатального развития у человека не происходит формирования долей, однако отмечается градиент дифференцировки в эпителии протоков желез. Дифференцировка эпителия и окончательный морфогенез железистых структур простаты начинаются в промежуточной ее части и прогрессируют в направлении уретральной (внутренней) и субкапсулярной (наружной) частей. Вплоть до полового созревания в наружных отделах простаты в дорсальной ее части сохраняются недифференцированные секреторно неактивные отделы.

Эпителий желез простаты в процессе дифференцировки из многослойного плоского с участками ороговения (сразу после рождения) под влиянием андрогенов трансформируется в однослойный многорядный, состоящий из базальных, секреторных, нейроэндокринных и слизистых клеток. Последний вид клеток утрачивается в ходе гистогенеза.

Постнатальное развитие простаты и активность ее желез находятся под контролем андрогенов. В частности, рост простаты контролируется механизмом положительной обратной связи. Тестостерон, действующий на клетки простаты, превращается с помощью фермента 5 α -редуктазы в дигидротесто-

стерон. Последний и является главным гормоном, регулирующим рост и функционирование простаты. Образование даже малых доз дигидротестостерона вызывает индукцию выработки 5α -редуктазы, что ведет к дальнейшему углублению положительной регуляции процесса. Дигидротестостерон, таким образом, индуцирует в простате экспрессию фермента собственного биосинтеза. Стимуляция роста простаты дигидротестостероном связана, вероятно, с его эффектом подавления апоптотической гибели клеток предстательной железы (в 2,4 раза эффективнее тестостерона). Рецепторы андрогенов обнаружены в эпителиальных клетках простатических желез, а также в периацинарных и периваскулярных гладких миоцитах и в отдельных фибробластоподобных клетках стромы.

На морфогенез желез простаты, в т. ч. на характер ветвления протоков, а также на характер секретируемых белков оказывает влияние регионарная строма, происходящая из разных участков урогенитальной мезенхимы. Эти воздействия оказываются с помощью факторов роста (основной фактор роста фибробластов, фактор роста эпидермиса, фактор роста кератиноцитов, инсулиноподобные факторы роста), рецепторы которых экспрессируются в эпителиальных клетках простаты и выявляются иммуноцитохимически не только во внутриутробном периоде, но и в течение всей жизни человека. Избыточная экспрессия рецепторов этих факторов или дефицит их экспрессии нарушают нормальные процессы пролиферации и дифференцировки клеток простаты, что приводит к ее гиперплазии. Таким образом, факторы роста и их рецепторы могут играть определенную роль в развитии аденомы предстательной железы, которая часто развивается у мужчин старше 45-50 лет.

Другим фактором развития гиперплазии простаты при старении считается изменение гормонального фона: соотношение андрогенов и эстрогенов изменяется в сторону последних. Эстрогены стимулируют строму предстательной железы, а также воздействуют на эстроген-чувствительные клетки, имеющиеся в протоках желез, расположенных в непосредственной близости от уретры, вызывая пролиферацию этих желез.

Волокнисто-мышечный компонент (строма) предстательной железы состоит из соединительной ткани и гладких миоцитов. В строме простаты имеется трехмерная сеть, состоящая из микрофибрилл коллагена VI типа и эластина, образующая сгущения у базальных мембран, коллагеновых волокон и кровеносных сосудов. В состав стромы простаты входят также коллаген VII и IV типов, ламинин, танасцин, протеогликаны. В строме расположены многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, а также небольшие симпатические ганглии и нервные волокна. Строма простаты, богатая пучками гладких миоцитов и эластическими волокнами, окружает секреторные отделы и выводные протоки желез, образуя между ними сократимые перегородки. Эти перегородки (волокнуто-мышечные тяжи) связаны с капсулой органа. При эякуляции их сокращение способствует выбросу секрета простатических желез в уретру. Вокруг последней гладкая мышечная ткань стромы предстательной железы образует мышечное кольцо - внутренний сфинктер мочевого пузыря.

В простате выявляются три группы желез:

1) **слизистые** (периуретральные, или внутренние) железы, короткие с расширенными секреторными отделами, выводные протоки открываются в различных участках простатической части уретры; в составе этих желез имеются клетки, содержащие рецепторы эстрогенов, вследствие чего именно эти железы образуют аденоматозные узелки при гиперплазии простаты, что ведет к сдавлению уретры;

2) **подслизистые** (промежуточные) железы - трубчато-альвеолярные, которые окружают простатическую часть уретры и открываются своими выводными протоками латеральнее семенного бугорка, отделены от главных желез довольно мощной прослойкой гладкой мышечной ткани.

3) **главные** (наружные, или простатические) железы - самые крупные трубчато-альвеолярные железы в количестве от 30 до 50. Они открываются в 16-32 выводных протока, впадающих в уретру латерально от семенного бугорка, но ближе к нему, чем места впадения в уретру протоков подслизистых желез. В просветах концевых отделов и выводных протоков главных желез встречаются простатические конкреции - округлые слоистые тельца различных размеров (20 мкм-2 мм). Эти структуры образуются в результате конденсации продуктов секреции желез вокруг погибших и разрушенных эпителиальных клеток. В дальнейшем конкреции могут минерализовываться. Они состоят из различных белков, нуклеиновых кислот, холестерина, после обызвествления содержат и фосфат кальция. С возрастом количество и размеры простатических конкреций увеличиваются.

Концевые отделы желез простаты выстланы однослойным кубическим или высоким призматическим эпителием, в некоторых участках - однослойным многорядным призматическим. Участки выводных протоков в непосредственной близости от уретры выстланы многослойным переходным эпителием (как выстилка самой уретры). В составе эпителия простатических желез встречаются 3 вида клеток: 1) базальные - низкие, с темными округлыми ядрами и бедной органеллами цитоплазмой - это стволовые клетки; 2) главные клетки - кубические или высокие призматические, ядра локализуются в базальной части клетки, содержат довольно крупные ядрышки; в апикальной части цитоплазмы располагаются секреторные гранулы разных размеров и электронной плотности; 3) эндокринные (дендритные) клетки выявляются в эпителии секреторных отделов и выводных протоков, относятся к диффузной эндокринной системе и имеют нейральное происхождение, в секреторных гранулах выявлены серотонин, соматостатин, холецистокинин, хромогранин, кальцитонин. Кальцитонин и серотонин локализуются в одних и тех же секреторных гранулах. Эти гранулы характеризуются полиморфизмом, часто имеют удлиненную эллипсоидную форму, в некоторых определяется электронно-плотный центр. Эндокринные клетки оказывают паракринные влияния на сократительную активность гладкой мышечной ткани стромы простаты (серотонин, холецистокинин) и секреторную активность эпителиальных клеток (соматостатин). Некоторые эндокринные клетки иннервированы свободными пептидергическими нервными окончаниями.

Главные клетки выполняют основные функции простаты, вырабатывая секрет ее желез. Секрет - водянистая, непрозрачная опалесцирующая жидкость с рН 6,0-6,5. Секрет вырабатывается постоянно в объеме 0,5-2,0 мл/сут; при эякуляции выбрасывается в уретру, в отсутствие эякуляции всасывается главными клетками желез. В состав простатического секрета входят:

а) ряд протеолитических ферментов (в т. ч. фибринолизин), разжижающих эякулят;

б) трансклутаминаза - фермент, который при попадании в эякулят усиливает эффект белка, подавляющего иммуногенность спермиев (этот белок секретируется в семенных пузырьках); тем самым трансклутаминаза играет большую роль в предотвращении иммунного ответа в женских половых путях при попадании в них спермиев;

в) простатический андрогенсвязывающий белок - его синтез и секреция стимулируются андрогенами, он содержится в просвете секреторных отделов в больших концентрациях, что может создавать высокие уровни содержания андрогенов вблизи эпителиальных клеток желез;

г) кислая фосфатаза - фермент, являющийся одним из маркеров простаты, увеличение содержания этого фермента в крови может говорить о раке предстательной железы с прорастанием опухоли за пределы капсулы;

д) белки аннексины - семейство белков, связывающих ионы кальция и фосфолипиды;

е) фосфолипиды - предохраняют спермии от перепадов температур;

ж) лимонная кислота;

з) цинк (может играть роль антибактериального фактора) и магний;

и) простагландины - влияют на сократительную активность гладкой мускулатуры женских половых путей при попадании туда эякулята;

к) спермин - предохраняет мочеполовой тракт от инфицирования;

л) холестерин.

В формировании секрета простатических желез принимают участие простасомы. Они были обнаружены в апикальных отделах железистых клеток простаты человека и некоторых животных, а также в секрете желез и в семенной жидкости. Это мелкие пузырьки диаметром 50-80 нм, заключенные внутри крупных пузырьков, которые, опустошаясь экзоцитозом, выбрасывают простасомы в просвет секреторного отдела. В эякуляте простасомы связываются с поверхностью спермиев и, обладая иммунодепрессивными свойствами, предохраняют их от воздействия иммунных факторов женского полового тракта. Иммуноактивный специфический антиген простасом обнаружен в апикальных отделах главных клеток простатических желез, но отсутствует в базальных и нейроэндокринных клетках.

Главные клетки желез простаты участвуют в регуляции эндокринных функций, вырабатывая ингибин, который обладает действием, идентичным тестикулярному ингибину, т. е. подавляет выработку гипофизарного фоллитропина. Эпителиальные клетки простаты сами продуцируют в небольших количествах фоллитропин. Его образование модулируется собственным ингибином по механизму аутокринной отрицательной обратной связи. Проста-

тический ингибин продуцируется и после кастрации, что говорит о его независимом от андрогенов образовании.

Кроме уже упомянутых рецепторов, к факторам роста и к андрогенам в эпителиальных клетках простаты выявлена экспрессия рецепторов соматотропина. Действие последнего вызывает повышение чувствительности клеток желез простаты к андрогенам посредством усиления экспрессии рецепторов андрогенов, 5α -редуктазы и ряда андроген-чувствительных белков. В клетках простатического эпителия выявляется специфический простатический антиген, повышение уровня которого происходит при раке предстательной железы.

Простатическая маточка является рудиментом сохранившегося участка слившихся парамезонефральных (мюллеровых) протоков около того места, где они открывались в мочеполовой синус. Простатическая маточка - гомолог матки и влагалища - представляет собой маленький слепой дивертикул, заключенный в предстательной железе и открывающийся в простатическую уретру в области семенного бугорка. У плодов простатическая маточка выстлана многослойным плоским эпителием, дающим положительную реакцию на кератин. После рождения в ее стенке формируются альвеолярные углубления, строение которых усложняется после полового созревания. Эпителий морфологически и иммуноцитохимически становится таким же, как в простате. В эпителии выявляется много эндокринных клеток, содержащих нейроспецифическую энolahу, серотонин, хромогранин. Фиброзная строма, в которую погружена простатическая маточка, по периферии окружена слоем гладкой мышечной ткани.

Бульбоуретральные (куперовы) железы - парные органы, расположенные по обеим сторонам основания полового члена по краям луковицы уретры и впадающие в нее своими выводными протоками. Развиваются бульбоуретральные железы из стенки мочеиспускательного канала. Во время внутриутробного развития на них, как и на простату, оказывают влияние эстрогены матери и плаценты, что приводит к формированию выстилки, образованной многослойным плоским эпителием. После рождения в бульбоуретральных железах экспрессируются рецепторы андрогенов, и дальнейшее их развитие протекает под влиянием мужских половых гормонов. К периоду полового созревания эпителий секреторных отделов и выводных протоков приобретает однослойность.

Бульбоуретральные железы - сложные разветвленные трубчато-альвеолярные. Они варьируют по размерам, но в среднем имеют 1 см в диаметре. Каждая железа состоит из нескольких долек, отделенных друг от друга прослойками соединительной ткани, содержащей много эластических волокон, гладких миоцитов и единичные поперечнополосатые мышечные волокна. Соединительнотканые септы срастаются с капсулой, покрывающей орган снаружи. Капсула представлена плотной соединительной тканью с небольшим количеством скелетных мышечных волокон, происходящих из урогенитальной диафрагмы. Секреторные отделы желез неодинаковы по размерам, могут образовывать сильно расширенные ацинусы. Их эпителиальные

клетки различны по высоте: на некоторых участках они могут быть кубическими, на других - высокими призматическими. При накоплении большого количества секрета и растяжении ацинусов выстилающие их клетки могут уплощаться. Секреторные клетки имеют округлые ядра, локализованные базально. В апикальном отделе цитоплазмы находятся секреторные гранулы с мукоидным секретом, а также ацидофильные тельца веретеновидной формы. Размеры и высота секреторных клеток зависят от их функционального состояния. Среди этих клеток встречаются единичные эндокриноциты. Снаружи от базальной мембраны секреторных отделов располагаются миоэпителиальные клетки.

Внутридольковые выводные протоки выстланы однослойным призматическим эпителием, общий выводной проток - однослойным многорядным эпителием, а около места впадения в уретру небольшие участки эпителиальной выстилки представлены многослойным переходным эпителием, в составе которого могут располагаться группы секреторных клеток.

Секрет бульбоуретральных желез представляет собой прозрачную вязкую жидкость, содержащую гликозаминогликаны (сиалопротеины, галактозамин, галактуроновую кислоту, метилпентозу и др.). Удаление желез не влияет на функциональную активность сперматозоидов. Вероятно, секрет этих желез участвует в увлажнении уретры, образует смазку перед эякуляцией и выбрасывается в уретру при оргазме.

Железы мочеиспускательного канала (уретральные железы, железы Литтре) расположены в слизистой оболочке губчатой части уретры. Это простые как разветвленные, так и неразветвленные трубчато-альвеолярные железы. Эпителий секреторных отделов состоит из высоких призматических главных клеток, базальных клеток и эндокринных клеток. Главные (слизистые экзокриноциты) клетки имеют базально расположенное ядро, гранулярную эндоплазматическую сеть (ГЭС) с расширенными цистернами, развитый комплекс Гольджи, большое количество светлых секреторных слизистых гранул в апикальном отделе цитоплазмы. Некоторые расширенные цистерны ГЭС заполнены плотно упакованными расположенными параллельно друг другу тубулярными структурами. Низкие базальные клетки характеризуются электронно-плотной цитоплазмой и многочисленными филаментами цитоскелета. Базальные клетки считаются недифференцированными. Эндокринные клетки содержат мелкие гранулы различных размеров и электронной плотности.

Некоторые эпителиальные клетки иннервированы ВИПергическими волокнами. Железы выделяют свой слизистый секрет в предсперматозоидную часть эякулята. В просвете ацинусов в составе секрета обнаружены неразветвленные тубулярные белковые структуры, функция которых не вполне ясна. Уретральные железы являются андрогензависимыми. После кастрации уменьшается высота секреторных клеток, объем их ядер, количество митохондрий и секреторных гранул в клетке. Введение тестостерона восстанавливает все структуры до нормального состояния.

Зональная анатомия предстательной железы:

В 1981 г. McNeal описал зональную анатомию предстательной железы (схема 1), что имеет большое значение для понимания протекающих в ней процессов. В основном выделяют две большие зоны: центральную, которая занимает около 23% массы железы, и периферическую, составляющую примерно 75% ее массы. Около 2% массы ткани железы приходится на промежуточную или переходную зону, окружающую мочеиспускательный канал. Именно из нее развивается доброкачественная гиперплазия, которая оттесняет всю железистую ткань к периферии и создает из нее так называемую хирургическую капсулу железы. Железы каждой зоны неоднородны. Центральная зона состоит из крупных ацинусов, окруженных плотной стромой. Эти ацинусы приблизительно в 3 – 4 раза больше по размерам, чем ацинусы периферической зоны.

Большие комплексы ацинусов разделены плотными фибромускулярными трабекулами. Периферическая зона окружает центральную сзади, сверху и сбоку. Ее железы небольшие и круглые и состоят из гладкого эпителия и свободной стромальной ткани. Эпителий отдельных ацинусов содержит обычно два или три слоя кубических или цилиндрических клеток, каждая из которых имеет темное базальное ядро. Промежуточная зона состоит из двух небольших парауретральных долек, расположенных на среднем уровне простаты. Гистологически они аналогичны железам периферической зоны, но многочисленнее и окружены более плотной стромальной тканью. Эти две доли находятся между везикосфинктерной системой, окружающей проксимальную уретру, и протоками центральной и периферической зон, которые открываются в дистальную уретру. Маленькие ходы и ацинусы промежуточной зоны пенетрируют препростатический сфинктер, а круглые волокна сфинктера пенетрируют строму промежуточной зоны.

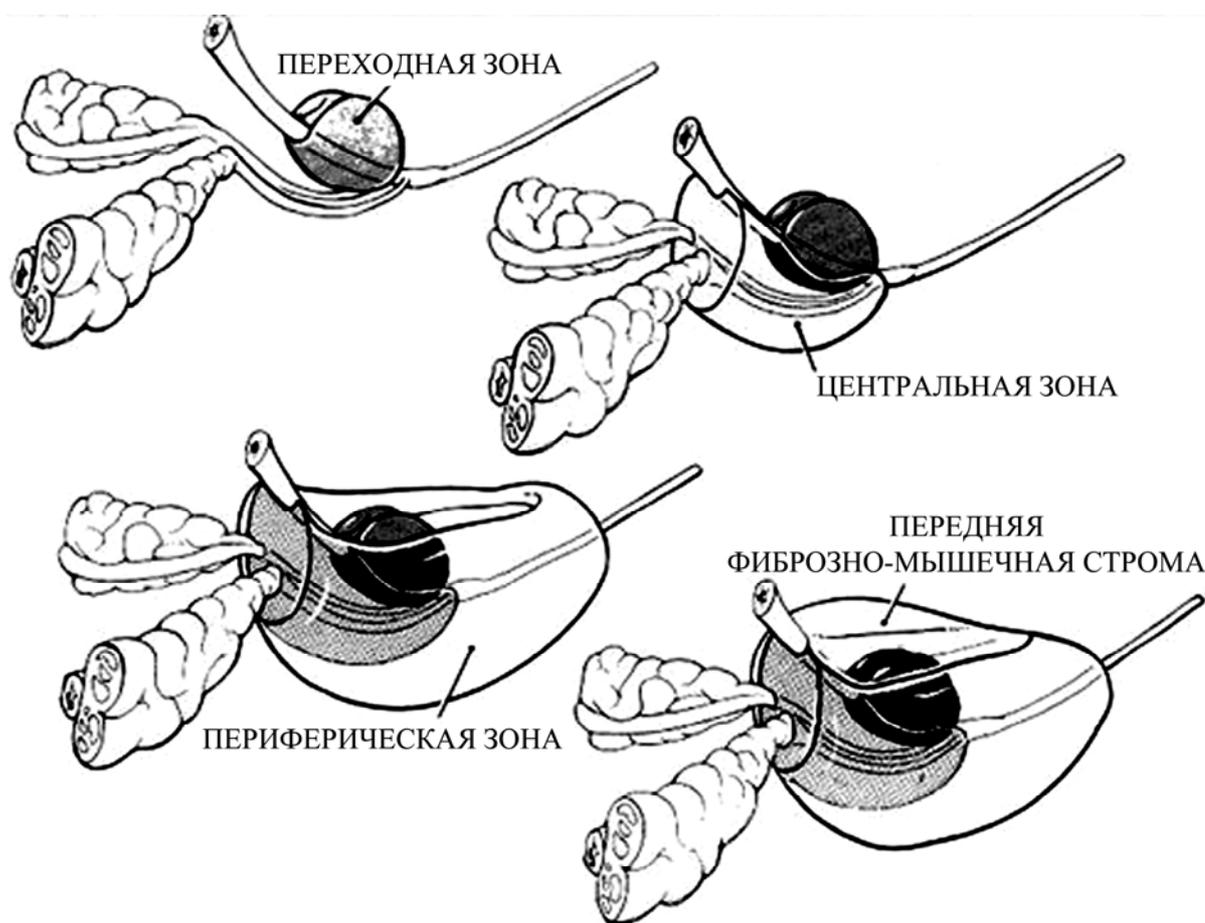


Схема 1. Зональная анатомия предстательной железы по McNeal.

По частоте возникновения рака на первом месте стоят периферические зоны. На их долю приходится 70-80% случаев. Переходная зона поражается в 10-20% и менее 5% приходится на центральные зоны.

Глава 3. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностика рака предстательной железы на самых ранних, наиболее важных для клиницистов стадиях, представляет некоторые трудности из-за частого отсутствия характерных симптомов. Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики рака предстательной железы увеличивает вероятность выявления заболевания на ранних стадиях, когда еще возможно применение радикальных методов лечения.

Диагностика этого заболевания ставит две основные задачи: выявление заболевания и определение стадии и степени распространенности процесса, что имеет решающее значение для выбора лечебной тактики.

Рак предстательной железы выявляется в 4-7% случаев у мужчин в возрасте 50 лет с пиком заболеваемости в 70 лет, не имеющих урологической

симптоматики и заболеваний мочеполовой системы в анамнезе. Более того, РПЖ 1-2-й стадии, как правило, клинически ничем себя не проявляет, поэтому сбор анамнеза и выявление симптоматики не являются клинически значимыми факторами в диагностике ранних стадий.

На ранних стадиях развития РПЖ протекает бессимптомно, диагноз часто ставится случайно при ректальном обследовании по поводу других заболеваний, в основном при подозрении на доброкачественную гиперплазию простаты. В клинической картине рака в более поздней стадии преобладают симптомы обструкции или других осложнений, обусловленных ростом опухоли.

Современные возможности диагностики РПЖ позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, однако более чем у 50—70% больных на момент диагностики обнаруживают 3—4-ю стадии заболевания.

3.1. ПАЛЬЦЕВОЕ РЕКТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) пока является стандартом для скрининговой диагностики первичной опухоли рака предстательной железы, хотя этот метод считается недостаточно чувствительным для диагностики опухолей, не выходящих за пределы простаты. Опухоль размером 1—1,2 см, как правило, остается незамеченной. Тем не менее, пальцевое ректальное исследование можно считать базовым диагностическим методом, обязательным при первичном осмотре.

Специфичность пальцевого ректального исследования в отношении выявления рака простаты невелика: только у 26-34% мужчин с подозрительными результатами обнаруживается рак предстательной железы. Как правило, подозрение на рак простаты при проведении ПРИ возникает лишь на поздних стадиях процесса. Доля ложно отрицательных диагнозов при этом исследовании достигает 40-60%.

3.2. ТРАНСРЕКТАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ

Трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗ) является основным методом инструментального исследования простаты. Наиболее информативные для выявления первичной опухоли результаты удается получить при продольном трансректальном сканировании. Основной закономерностью является снижение эхогенности в пораженных опухолью участках, хотя патогномичных ультразвуковых признаков аденокарциномы, по-видимому, не существует, а у 15-20% пациентов, у которых клиническая стадия аденокарциномы предстательной железы установлена другими методами, эхографические изменения отсутствуют. Эхографическими симптомами аденокарциномы простаты являются единичные, четко очерченные фокусы сниженной эхогенности, множественные гипоэхогенные участки с расплывчатыми границами, изо- и гиперэхогенные фокусы. При прорастании опухоли за пре-

дела капсулы предстательной железы на эхограммах наблюдается прорыв капсулы и гиперэхогенной жировой полоски, окружающей ПЖ.

В целом прогностичность положительного результата при использовании только ТРУЗ не превышает 40-43%, поэтому обязательным является сочетание его с другими методами.

Существует ТРУЗ с использованием цветового доплеровского картирования, позволяющего изучать сосудистую архитектуру простаты. В этом случае наиболее информативным является продольное ультразвуковое сканирование, а для изучения спектральных характеристик кровотока — поперечное сканирование. В участках злокачественного поражения наблюдается снижение индекса резистентности на 12-15% по сравнению с кровотоком неизмененной предстательной железы. Для диагностики и дифференциальной диагностики цветовое доплеровское картирование имеет вспомогательное значение.

3.3. СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Сывороточный маркер рака предстательной железы определяющий присутствие и степень злокачественности заболевания - **простат-специфический антиген (ПСА)**. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет около 10% от общего количества антигена. Под понятием «общий» ПСА подразумевается сумма концентраций свободного и связанного ПСА. При наличии рака предстательной железы в клетках опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез антихимотрипсина. В результате увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена.

В норме содержание ПСА в сыворотке крови не превышает 4,0 нг/мл. Значения 4,0—10,0 нг/мл рассматриваются как промежуточные («серая зона»), а более 10,0 нг/мл — диагностически значимые даже при нормальных данных ПРИ. При высоких цифрах общего ПСА биопсию предстательной железы проводят в обязательном порядке. С целью более точной интерпретации повышенных значений общего ПСА необходимо исследование концентрации свободного ПСА и расчет соотношения свободного и общего ПСА. При значении этого показателя ниже 15% требуется биопсия предстательной железы. При значении более 15% необходимы наблюдение и повторное обследование больного через шесть месяцев.

Причинами повышения ПСА могут быть: рак простаты, воспалительный или инфекционный процесс в простате, гиперплазия простаты, ишемия или инфаркт простаты. А также половой акт, пальцевое исследование простаты, любые манипуляций на нижних мочевых путях, для исключения ложноположительных результатов необходимо определять ПСА спустя минимум 5 дней.

Уровень ПСА позволяет определить оптимальную тактику лечения больного. Это особенно важно при подготовке его к радикальной простатэктомии. У 70% больных с дооперационным содержанием ПСА менее 2,0 нг/мл при радикальной простатэктомии не выявлено экстракапсулярной инвазии, а в 82% случаев с дооперационным уровнем более 50 нг/мл были обнаружены метастазы в тазовых лимфатических узлах.

Определение уровня ПСА является наиболее чувствительным и специфическим онкомаркером для **скрининговой диагностики рака предстательной железы**, однако его возможности ограничены при определении стадии процесса, так как уровень ПСА не зависит от объема опухоли.

3.4. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография не является эффективным методом, она непригодна для дифференцирования рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии. Главная задача КТ состоит в оценке состояния тазовых, абдоминальных лимфатических узлов и костной ткани. В диагностике поражения лимфатических узлов решающее значение имеет изменение их формы и увеличение размеров более чем на 1–1,5 см.

3.5. МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магниторезонансная томография (МРТ) позволяет оценить вовлечение в процесс уретры, различных отделов простаты, мочевого пузыря, клетчатки, мышцы, поднимающей наружный сфинктер прямой кишки, семенных пузырьков и лимфатических узлов. Возможно получение объемного изображения, создаваемого посредством комбинирования коронарной и сагиттальной проекций. МРТ лучше отражает внутрипростатические изменения, чем КТ. Тем не менее, распознавание ткани, пораженной доброкачественной или злокачественной опухолью, производится недостаточно надежно.

3.6. БИОПСИЯ

Подозрение на рак предстательной железы (повышение уровня простат-специфического антигена крови, наличие суспициозных участков в ткани простаты при ректальном осмотре, обнаружение гипоехогенных участков при ультразвуковом исследовании или их сочетание), повышение уровня ПСА более 4 нг/мл, наличие интраэпителиальной простатической неоплазии или атипии в ранее проведенных биопсиях являются показанием к выполнению биопсии простаты — одного из завершающих этапов диагностики, позволяющего начать адекватное лечение.

Биопсия простаты в привычном нам виде стала наиболее широко использоваться в клинической практике в течение последних 10–15 лет, когда появились высокоскоростные автоматические устройства для биопсии, со-

стоящие из биопсийного пистолета (BIP, Bard, PRO-MAG и т.д.) и одноразовых биопсийных игл 16 или 18 калибра.

В настоящее время в большинстве случаев биопсия простаты выполняется под контролем трансректальной ультрасонографии. Имеется целый ряд научных работ, согласно которым диагностическая ценность этой методики биопсии выше по сравнению с биопсией под контролем пальца или трансперинеальным доступом. В то же время считается, что проведение биопсии простаты под пальцевым контролем оправдано у определенных категорий пациентов — при пункции небольшого пальпируемого подозрительного участка, не визуализируемого при ТРУЗИ; или у больного с очень высоким ПСА и простатой хрящевидной плотности, наличие рака у которого не вызывает сомнений и достаточно взять 2–4 столбика ткани.

Промежностная биопсия рекомендуется при стенозе ануса или в случае резекции или ампутации прямой кишки, когда невозможно ввести в нее ультразвуковой датчик или палец. Еще одной, крайне редко используемой методикой у этой же категории пациентов является трансклютеальная биопсия предстательной железы под контролем компьютерного томографа.

Впервые трансректальная биопсия простаты под контролем трансректальной ультрасонографии была выполнена в 1988 г. Впоследствии (в конце 80-х годов) К.К. Hodge с соавт. обосновал и предложил методику биопсии простаты из 6 точек (так называемая «секстантная» биопсия), при которой взятие образцов ткани простаты осуществляется по линии между срединной бороздой и латеральной границей простаты из основания, средней части и верхушки правой и левой долей.

Несмотря на улучшение выявляемость рака простаты при секстантной биопсии, число ложноотрицательных биопсий составляло, по разным данным, от 30 до 45%. В последние годы появились исследования, согласно которым выявляемость рака простаты обратно пропорциональна объему предстательной железы. Данные литературы свидетельствуют, что для адекватного выявления рака предстательной железы недостаточно стандартной секстантной биопсии: необходимо получение образцов ткани из большего количества точек с акцентом на пункцию периферической зоны предстательной железы.

Пациентам с ПСА <20 нг/мл и объемом простаты <50 см³ показано выполнение биопсии простаты из 12 точек; больным с аналогичным уровнем ПСА и объемом простаты >50 см³ из 18 точек. Пациентам с ПСА >20 нг/мл и объемом простаты <50 см³ показано выполнение биопсии простаты из 8-10 точек; больным с аналогичным уровнем ПСА и объемом простаты >50 см³ — из 12 точек.

В последние годы в литературе также обсуждается диагностическая ценность биопсии простаты из визуализируемых при ТРУЗИ гипоэхогенных зон. Если наличие их раньше являлось абсолютным показанием к биопсии, то, согласно последним данным, биопсия гипоэхогенных участков позволяет выявить рак только в 17–57% случаев, а до 56% злокачественных опухолей простаты определяются как изоэхогенные или даже (редко) гиперэхогенные.

Гипоэхогенность может быть обусловлена острым или хроническим воспалением в ткани простаты, наличием простатической интраэпителиальной неоплазии, атрофии или инфаркта простаты. Таким образом, обнаружение гипоэхогенной зоны не является высокоспецифичным для рака простаты, а объем гипоэхогенного участка не коррелирует с размерами карциномы простаты.

Одним из наиболее надежных способов диагностики рака простаты является мультифокальная игольчатая биопсия, выполняемая либо под ультразвуковым наведением, либо под пальцевым контролем. В последние годы для получения материала из предстательной железы используется биопсийный пистолет. Рекомендуется отбирать от 6 до 18 цилиндрических проб длиной 15 мм, расположенных равномерно — по три в среднесагиттальной плоскости каждой доли на равном расстоянии друг от друга. Глубина отбора и ориентировка индивидуальной пробы выбираются с таким расчетом, чтобы полностью пересечь периферическую зону простаты, толщина которой в среднесагиттальной плоскости редко превышает 10 мм, и войти в центральную зону железы. Нижний конец извлеченного столбика ткани помечают метиленовой синькой, прежде чем поместить его в формалин, что позволяет в дальнейшем идентифицировать опухоли, зарождающиеся в центральной зоне. Мультифокальная биопсия дает возможность оценить объем опухоли, определить стадию ее развития по Глиссону и локализовать ее положение, что важно для выработки правильной тактики хирургического лечения. Получаемая волюметрическая информация также выгодно отличает способ забора ткани на биопсию в виде цельных столбиков от метода аспирации.

Осложнения биопсии условно можно разделить на незначительные (гематурия, гемоспермия, боли в области промежности и прямой кишки различной степени выраженности) и серьезные (простатит, орхоэпидидимит, острая задержка мочеиспускания, кровотечение из прямой кишки, потеря сознания во время биопсии). Всем больным, перенесшим биопсию простаты, необходимо назначение пероральных антибиотиков, предпочтительно группы цефалоспоринов, для профилактики воспалительных осложнений. Уретроррагия не бывает обильной и в большинстве случаев прекращается самостоятельно в течение первых суток после биопсии. Абсолютных противопоказаний к проведению диагностического поиска для выявления рака предстательной железы не существует, препятствием может служить только крайне тяжелое состояние больного. Увеличение числа пункций простаты не сопровождается ростом числа серьезных осложнений.

Более точно определить поведение опухоли можно на основании ее объема, после радикальной простатэктомии. Объем опухоли, как правило, коррелирует со степенью ее дифференцировки и в равной степени с наличием метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов. Поэтому он является важным фактором в определении клинической стадии заболевания и в сочетании со степенью дифференцировки наиболее точно отражает биологическое поведение опухоли.

Подготовка к биопсии:

В течение 7 дней до биопсии пациентам рекомендуется не принимать: аспирин или аспиринсо-державшие препараты, гепарин, неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин или другие средства, влияющие на свертываемость крови. Если вследствие повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений нельзя прерывать терапию антиагрегантами, биопсию можно выполнить и без ее отмены, но только в условиях стационара.

При беседе с пациентом особое внимание обращается на имевшие место нарушения свертывающей системы крови (длительное кровотечение после удаления зуба, образование подкожных кровоизлияний или гематом после незначительных ударов и травм и др.).

За 3 дня до биопсии рекомендуется также прекратить прием противовоспалительных препаратов: ибупрофена, бутадiona, метиндола, ортофена, вольтарена, диклофенака, индометацина и т.п. (пациенты могут возобновить прием вышеуказанных препаратов через 2–3 дня после биопсии при благоприятном течении).

Вечером накануне биопсии и утром в день исследования показано выполнение очистительной клизмы. Перед биопсией в стационаре пациентам проводится бритье промежности. Утром в день биопсии больным рекомендуется не завтракать, разрешается выпить 200–250 мл жидкости. После завершения биопсии пациенты возвращаются к своему обычному режиму приема пищи; в отсутствие заболеваний, при которых ограничен прием жидкости, рекомендуется до вечера выпить 2500–3000 мл воды, чая, сока и т.п.

Выполнение биопсии простаты без назначения антибиотиков приводит к значительному увеличению частоты бактериурии и бактериемии. В то же время простое назначение очистительной клизмы перед манипуляцией снижает вероятность возникновения бактериемии в дальнейшем.

При профилактическом однократном пероральном назначении офлоксацина или триметоприма-сульфаметоксазола частота развития мочевой инфекции составляет 0,7–4%.

Более продолжительная профилактика с использованием ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней позволяет снизить риск инфекционных осложнений до 0,3%.

Таким образом, большинством авторов признается необходимость проведения профилактической антибактериальной терапии, включающей как минимум однократный прием антибиотика широкого спектра действия (чаще всего — **фторхинолона**) перед пункцией простаты или во время нее. В случае же наличия факторов риска возникновения инфекционных осложнений (диабет, простатит, наличие постоянного катетера и т.д.) показано более длительное назначение антибиотика.

Профилактическая антибактериальная терапия в большинстве случаев проводится пероральными фторхинолонами (**левофлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин**) в течение 3 суток после биопсии (первый прием — за 2 ч до процедуры). Иногда пациенты получают антибиотики тетрациклинового

ряда или макролиды per os, еще реже — цефалоспорины или аминогликозиды внутримышечно.

Обезболивание:

В большинстве случаев трансректальная биопсия простаты выполняется без специальной анестезии. Имеются работы, согласно которым даже биопсия по расширенной методике (из 12 точек) не приводит к увеличению числа осложнений и существенно не влияет на переносимость процедуры.

В редких случаях, как правило, у больных с лабильной нервной системой, применяются внутривенный наркоз, инъекции наркотических анальгетиков; ряд авторов предлагают под контролем трансректальной ультрасонографии вводить по 5 мл (иногда по 10–20 мл) лидокаина в области основания, средней части и верхушки предстательной железы для уменьшения испытываемого пациентами дискомфорта. Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что внутривенная анестезия, наркотические анальгетики или непосредственное введение лидокаина в простату и парапростатические ткани (особенно при трансперинеальном введении) сами по себе могут вызывать нежелательные побочные эффекты, значительно увеличивать продолжительность и стоимость всей процедуры и зачастую, что самое главное, затруднять ее амбулаторное проведение.

Болевые ощущения при трансректальной биопсии предстательной железы возникают вследствие прохождения биопсийной иглы через капсулу простаты в ее строму; при проведении иглы сквозь стенку прямой кишки степень испытываемого больными дискомфорта невелика.

Введение в прямую кишку перед биопсией 2% геля с лидокаином является простым, безопасным и эффективным методом анестезии при трансректальной биопсии предстательной железы. Манипуляция при этом лучше переносится пациентами и является менее инвазивной по сравнению с описанными ранее трансректальными и трансперинеальными так называемыми «прямыми» нервными блокадами. Дополнительным преимуществом можно считать и невысокую стоимость такого вида обезболивания.

В небольшом числе случаев биопсия проводится под спинальной или общей анестезией, показаниями к которой являются желание пациента; повторная биопсия у больного, посчитавшего первичную биопсию болезненной; необходимость осуществить промежуточную биопсию простаты; выполнение биопсии из большого числа точек (более 20) или использование иглы 16 калибра и толще.

Таким образом, в диагностике рака предстательной железы только один метод — биопсия — является инвазивным.

Помимо определения в крови больных соотношения общего уровня простатического специфического антигена (PSA) к уровню его свободной фракции (показательный скрининг-тест) и других клинических методов обследования, наиболее информативным остается метод гистологического исследования биоптатов предстательной железы. Однако из-за небольшого количества гистологического материала, получаемого при биопсии, существуют некоторые трудности. Иногда сложным бывает дифференцировать мел-

коацинарные структуры предстательной железы, имеющие доброкачественный (склероз, постатрофическая гиперплазия, базально-клеточная гиперплазия предстательной железы) и предраковый характер (атипическая аденоматозная гиперплазия, простатическая интраэпителиальная неоплазия) от рака предстательной железы. В таких спорных случаях, а также в случаях низкодифференцированного и недифференцированного рака предстательной железы, метастатического поражения органа и для определения природы метастазов в другие органы большим подспорьем для патолога служит иммуногистохимическая диагностика (ИГХ).

3.7. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Макроскопическое исследование

В патологоанатомическое отделение может быть доставлен материал, полученный в результате следующих хирургических манипуляций:

- 1) биопсии предстательной железы;
- 2) трансуретральной резекции (ТУР);
- 3) простатэктомии (чрез пузырную "аденомэктомию");
- 4) радикальной простатэктомии.

Материал биопсии должен погружаться в эпендорфы, заполненные фиксирующим раствором (**4% забуференный раствор формалина** – поставляется централизованно из патологоанатомических отделений по предварительному запросу уролога, выполняющего биопсию). После маркировки биопсийного материала и заполнения сопроводительной документации в течение **24 часов** необходимо доставить контейнеры с биопсийным материалом в патологоанатомическое отделение.

Материал ТУР должен сортироваться по величине фрагментов и в каждый контейнер закладываются кусочки одинаковой величины. Материал не вырезается, а весь идет на гистологические срезы максимальной величины.

Материал простатэктомии после формалиновой фиксации весь нарезается по наибольшему размеру на параллельные пластинки толщиной, примерно, 3 мм.

Материал, полученный при радикальной простатэктомии, подготавливается оперирующим хирургом следующим образом:

1. Перед фиксацией в уретру следует ввести резиновый катетер.
2. Фиксировать в растворе **4% забуференного формалина** (предварительно заказанному в патологоанатомическом отделении) не более 24 часов.
3. Оформить сопроводительную документацию и отправить материал в патологоанатомическое отделение.

Для морфологического исследования патологоанатом должен:

4. Отсечь 1,0:0,5 см периферических отделов предстательной железы (края хирургических разрезов).

5. Два, полученных таким образом, конусовидных отрезка поперечными разрезами разложить каждый на 15-20 кусочков толщиной около 0,3 см, каждый из которых осматривается и пальпируется.

6. Остальная ткань предстательной железы должна быть разрезана на серию пластинок толщиной около 0,3 см, каждая из которых осматривается и пальпируется.

При описании макропрепарата патологоанатом должен отразить:

1. Характеристику материала (предстательная железа с уретрой + семенные пузырьки + лимфатические узлы и т.д.)
2. Вес и размеры исследуемого материала.
3. Вид поверхности разрезов предстательной железы (цвет, наличие или отсутствие кист, уплотнений, узлов; их цвет, консистенция, контуры).
4. При выявлении опухоли отметить наличие или отсутствие ее распространения на соседние органы или анатомические структуры.

для микроскопического исследования необходимо взять:

1. Весь материал периферических отделов предстательной железы (края хирургических разрезов) полученный при радикальной простатэктомии. Весь материал биопсии.
2. Из опухоли не менее 3-х кусочков, включая уретру и капсулу предстательной железы.
3. Ткань предстательной железы вне опухоли (из каждой доли).
4. Ткани и органы, прилежащие к предстательной железе (семенные пузырьки, стенки мочевого пузыря, прямой кишки).
5. Все регионарные лимфатические узлы.

При микроскопическом исследовании необходимо отметить:

1. Гистологический тип опухоли (аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома и т.д.).
2. Степень гистопатологической дифференцировки G и по Глиссону.
3. Для материала простатэктомии:
 - а) объем поражения опухолевым процессом предстательной железы (в опухолевый процесс вовлечено менее половины доли, одна доля, обе доли).
 - б) выход опухоли за пределы простаты (врастание в семенной пузырек или пузырьки, инвазия в стенку мочевого пузыря и/или прямой кишки)
 - в) количество исследованных регионарных лимфатических узлов, в том числе с метастазами рака.
 - г) наличие или отсутствие элементов опухоли в крае хирургического разреза.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Большинство опухолевых клеток экспрессируют PAP и PSA. При проведении ИГХ исследований отмечается равномерное цитоплазматическое окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток. Однако, при низкодифференцированном раке (индексы Глиссона 9 – 10) уменьшается экспрессия клетками опухоли PAP. Это объясняется тем, что в нормальных секреторных клетках предстательной железы PAP находится в лизосомах, при раке происходит нарушение проницаемости лизосомальных мембран, пассаж PAP в экстрацеллюлярные пространства, а оттуда - в кровь. Таким образом, при снижении дифференцировки рака предстательной железы уменьшается активность фермента PAP в опухолевых

клетках и повышается в крови. ИГХ определение PSA при метастазах рака предстательной железы позволяет без труда определить его природу.

В цитоплазме опухолевых клеток диффузно экспрессируется маркер дифференциации Leu-7, наблюдается закономерное уменьшение его выработки с возрастанием индекса Глисона. Маркеры пролиферации PCNA и Ki-67 экспрессируются в ядрах большинства клеток. Существует прямая коррелятивная зависимость между количеством опухолевых клеток, экспрессирующих маркеры пролиферации, и гистологической стадией рака предстательной железы.

При проведении ИГХ реакций с панелью моноклональных антител к протеинам-супрессорам апоптоза (bcl-2, Bcl-xL и MCL-1) отмечается экспрессия их в ядрах опухолевых клеток. Для контроля эффективности терапии рака предстательной железы используется гистохимическое определение концов фрагментированной ДНК в клетках, т. е. изучается уровень апоптоза.

В клетках рака предстательной железы отмечается выработка Ulex europaeus lectin (UEA-1) и отсутствует экспрессия виментина. Проведение ИГХ реакции с моноклональным антикератиновым антителом КА4 позволяет наблюдать продукцию в опухолевых клетках кератина.

Экспрессия опухолево-ассоциированного гликопротеина TAG-72 уменьшается с возрастанием индекса Глисона. Не всегда при раке предстательной железы наблюдается экспрессия мутированного протеина p53, что зависит не от гистологического строения опухоли либо стадии ее дифференцировки, а от того состоит ли она из гормоно-зависимых клеток или образована гормоно-независимыми клетками. При андроген-независимом раке предстательной железы всегда отмечается ядерная экспрессия p53 (табл. 1).

Таблица 1.

Иммуногистохимическая характеристика доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и рака предстательной железы (РПЖ).

	КА 4	UEA-1	Виментин	PSA	PAP	PCNA	Ki-67	Leu-7	34bE12	TGF-b1	Bcl-2	TAG-72	P53
ДГПЖ	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
ПИН	+	+	+/-	+	+	++	++	+	+	-	+	+	+/-
РПЖ	+	+	-	+	+	+++	+++	+*	-	-	+	+	+/-**

*С повышением индекса Глисона экспрессия понижается.

**Экспрессия наблюдается только в андроген-независимом раке предстательной железы.

Дифференциальная диагностика: В большинстве случаев при достаточном количестве операционного или биопсийного материала диагностика рака предстательной железы не сложна. Однако, в ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику с атипичной аденоматозной гиперплазией предстательной железы (ААГПЖ), склерозирующим аденозом

предстательной железы, метастатическим и уротелиальным раком мочевого пузыря.

В отличие от ААГПЖ при раке предстательной железы отсутствует слой базальных клеток, что особенно наглядно видно при проведении ИГХ исследования экспрессии цитокератина 34bE12. Большие ядра и выступающие ядрышки в опухолевых клетках, формирующие ацинарные структуры, «спина к спине» прилегающие друг к другу характерны для рака.

При склерозирующем аденозе предстательной железы мелкоацинарные структуры отделены друг от друга фиброзно-мышечной стромой. Сохранен слой базальных клеток, экспрессирующих цитокератин 34bE12.

При проведении дифференциальной диагностики метастатического поражения предстательной железы большое значение имеют наличие клинических симптомов первичной опухоли и ИГХ диагностика органоспецифических маркеров PAP и PSA.

Большим подспорьем для дифференциальной диагностики рака предстательной железы с уротелиальным раком мочевого пузыря является ИГХ исследование. Такие характерные для уротелиального рака цитологические признаки, как более выраженный ядерный полиморфизм и чаще встречающиеся атипичные фигуры митоза, не всегда бывают достаточно информативными для установления правильного гистологического диагноза. Опухолевые клетки уротелиального рака экспрессируют цитокератины 34bE12 и СК 7, протеин p53 и карциноэмбриональный антиген (CEA), однако в них отсутствует продукция органоспецифических протеинов PAP, PSA, а также фосфат специфической фосфатазы (PSAP) и маркера дифференциации Leu-7.

Таким образом, биопсия предстательной железы является наиболее точным и достоверным диагностическим методом при подозрении на РПЖ. Диагностическая значимость повышается при выполнении биопсии из нескольких участков предстательной железы (чаще всего — из 6). Выполнение биопсии может быть произведено трансректально или трансперинеально. Наибольшей эффективности достигают при выполнении биопсии под контролем УЗИ. При правильном выполнении диагностическая ценность аспирационной и игольчатой биопсий одинакова. Мультифокальная биопсия относительно безопасна, частота осложнений при этом не превышает 2%. Для выявления метастазов РПЖ в кости скелета наиболее распространенными методами исследования являются сцинтиграфия костей скелета и рентгенография. Наиболее часто РПЖ метастазирует в кости таза, головку бедренной кости, крестец и тела позвонков.

Возможности КТ, МРТ и лимфографии в установлении стадии рака простаты оценивались многими исследователями. Выявлено, что данные методы не позволяют точно отличить местное поражение простаты от распространенного и определяют только 50% метастазов в тазовые лимфатические узлы. Поэтому большинство авторов не рекомендуют их в качестве рутинного обследования больных раком простаты.

Современные высокотехнологичные методы исследования, такие, как трехмерная ультрасонография, компьютерная трансректальная ультрасоно-

графия, доплерография, в сочетании с биопсией простаты, по предварительным данным, могут существенно повысить выявляемость рака простаты, однако в связи с недостаточным числом наблюдений место указанных методик в клинической практике окончательно не определено, а рутинное использование затруднено в связи с высокой стоимостью оборудования.

Безусловно, многие аспекты, касающиеся биопсии простаты, остаются не до конца ясными и порождают научные споры, объективных и четких ответов на которые пока нет.

Глава 4.

КЛАССИФИКАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СИСТЕМЕ TNM (Опухоли предстательной железы (МКБ-О, С61))

Анатомическое подразделение:

Доли (правая, левая).

Основание железы (у дна мочевого пузыря).

Верхушка железы (внизу, у мочеполовой диафрагмы).

Передняя поверхность (у лобкового симфиза).

Задняя поверхность (у прямой кишки).

Боковые (латеральные) поверхности.

Через предстательную железу проходит мочеиспускательный канал, в который впадают два семявыносящих протока и протоки долек предстательной железы.

Представленная ниже классификация применима только для **аденокарцином**. Переходно-клеточная карцинома предстательной железы классифицируется как опухоль мочеиспускательного канала.

T - Первичная опухоль.

T_x - Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ - Первичная опухоль не определяется.

T₁ - Клинически не определяемая опухоль (не пальпируется, визуально и при УЗИ не определяется).

T_{1a} - Высокодифференцированный рак, выявленный после трансуретральной резекции предстательной железы при гистологическом исследовании, занимающий не более 5% резецированной ткани.

T_{1b} - Любая опухоль, выявленная после трансуретральной резекции предстательной железы или случайно обнаруженная при гистологическом исследовании, более низкой степени дифференцировки или занимающая более 5% резецированной ткани.

T_{1c} - Непальпируемый рак предстательной железы выявляется при биопсии под контролем трансректального УЗИ; показания к биопсии - повышенный уровень ПСА.

T₂ - Опухоль ограничена предстательной железой (Опухоль, выявляемая в одной или обеих долях с помощью игловой биопсии, но не пальпируемая и невидимая при визуализации, классифицируется как T_{1c}).

T_{2a} - Опухоль поражает половину доли или меньше.

T_{2b} - Опухоль поражает больше чем половину доли, но не обе доли.

T_{2c} - Опухоль поражает обе доли.

T₃ - Опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы (Распространение на верхушку предстательной железы или (но не через) капсулу классифицируется как T₂).

T_{3a} - Экстракапсулярное распространение опухоли (с одной или двух сторон).

T_{3b} - Опухоль прорастает в семенные пузырьки.

T₄ - Опухоль несмещается или распространяется на структуры, другие, чем семенные пузырьки: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышечный леватор и/или стенку таза.

N - Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы малого таза, расположенные ниже бифуркаций общих подвздошных артерий.

N_x - Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N₀ - Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

N₁ - Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M - Отдаленные метастазы.

M_x - Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M₀ - Нет признаков отдаленных метастазов.

M₁ - Имеются отдаленные метастазы.

M_{1a} - Метастазы в лимфоузлы, не относящиеся к регионарным.

M_{1b} - Метастазы в кости.

M_{1c} - Метастазы в другие органы (прямая кишка, семенные пузырьки).

4.2. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ pTNM

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям. Однако категория pT₁ отсутствует, так как недостаточно ткани для оценки высшей pT категории.

Гистопатологическая дифференцировка G

G_x - Степень дифференцировки не может быть установлена.

G₁ - Высокая степень дифференцировки, легкая анаплазия (Gleason 2-4).

G₂ - Средняя степень дифференцировки, средняя анаплазия (Gleason 5-6).

G₃ - От средней до низкой степени дифференцировки (Gleason 7).

G₄ - Низкая степень дифференцировки (недифференцированные) опухоли, выраженная анаплазия (Gleason 8-10).

4.3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В 70% случаев рак предстательной железы развивается в периферической зоне, лишь в 10-15% случаев опухоль появляется в центральной зоне, в остальных - в переходной зоне. Заболевание, за редким исключением, начинается после 50 лет. Однако гистологические исследования на аутопсии предстательной железы у молодых мужчин от 30 до 40 лет в 20% случаев выявили микроскопические очаги латентного рака. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, то клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются и начинают утрачивать характерные черты дифференцировки. Принято считать, что при достижении опухоли объема 0.5 см^3 - она становится клинически значимой и требующей проведения соответствующего лечения.

Почти все раковые опухоли, зарождающиеся в простате, являются аденокарциномами. Во многих западноевропейских странах и Америке аденокарцинома простаты — наиболее распространенный вид рака внутренних органов у мужчин; в США в 1991 году было зарегистрировано 122 тыс. заболевших, притом что раком легких в том же году заболели 101 тыс. мужчин. Ежегодная смертность от аденокарциномы простаты составляла в 1983 и 1984 годах 22,7 случая на 100 тыс. населения при заболеваемости 75,3 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость и смертность от рака простаты имеют тенденцию к увеличению во всех странах. В России с 1985 по 1995 год заболеваемость РПЖ возросла с 6 до 12 случаев на 100 тыс. мужчин.

Морфологически злокачественные опухоли предстательной железы подразделяются на эпителиальные и не эпителиальные. В свою очередь эпителиальные опухоли делятся на аденокарциному, переходно-клеточный рак и плоскоклеточный рак. Две последние формы опухоли встречаются довольно редко. Более чем в 95% случаев опухоль предстательной железы представляет собой аденокарциному, возникающую из эпителия, выстилающего ацинусный проток предстательной железы. При этом следует отметить, что микроскопически аденокарцинома по своему строению неоднородна. Различают следующие типы аденокарциномы:

- 1) мелкоацинарная,
- 5) солидно-трабекулярный рак,
- 2) крупноацинарная,
- 6) эндометриоидная,
- 3) криброзный рак,
- 7) железисто-кистозный,
- 4) папиллярная аденокарцинома,
- 8) слизееобразующий рак.

Основными диагностическими критериями рака предстательной железы является структурный атипизм: компактное расположение опухолевых ацинусов, беспорядочный их рост с инфильтрацией стромы органа. В строме опухоли происходит гибель эластических волокон, отмечается инфильтрация

опухолью прилежащей ткани, инвазия в периневральные и периваскулярные лимфатические щели.

К морфологическим признакам рака предстательной железы относятся:

1. Гистологическая структура.

Нарушение структуры: маленькие плотно расположенные железы; относительно одинаковые по форме железы; опухолевые железы отличаются по внешнему виду от окружающих желез; гломерулоидные структуры; щели вокруг опухолевых желез.

Признаки инвазии: маленькие опухолевые железы располагаются между откровенно доброкачественными железами; сливающиеся железы, тяжи и одиночные клетки; расслоение мышечных волокон опухолевыми железами; периневральное или интраневральное расположение желез; распространение желез за пределы предстательной железы (в жировой клетчатке); наличие опухолевых клеток в просвете сосудов.

2. Отсутствие базально-клеточного слоя вокруг подозрительных желез.

3. Изменения ядер клеток: увеличение размеров; гиперхроматоз; неправильное очертание ядерной мембраны; парахроматиновое просветление; наличие митозов; ядрышки – отчетливо выражены, множественные, эксцентричные.

4. Изменения цитоплазмы (тинкториальные отличия от соседних явно доброкачественных желез): амфотильная цитоплазма; чрезмерно светлая или бледная цитоплазма.

5. Содержимое просвета желез: тонкий голубой муцин; хлопьевидный розовый гранулярный материал; кристаллоиды; некротические массы.

6. вспомогательные (или поддерживающие) черты: коллагеновые микроузлы (могут быть в просвете ацинусов или около них); наличие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени в препарате; отсутствие окраски на цитокератины высокой молекулярной массы вокруг атипичных желез.

Существуют несколько систем градации рака предстательной железы. **Anderson Cancer Center** предложил систему, базирующуюся на постулате, что высокодифференцированный рак предстательной железы формирует железистые структуры, в то время как утрата способности к их формированию свидетельствует о низкой дифференцировке опухоли. Согласно этой системе рак предстательной железы делится на 4 степени:

1 степень – опухоль на 75 – 100 % состоит из железистых структур;

2 степень – в 50 - 75 % опухолевые клетки формируют железистые структуры, иногда - криброзные и папиллярные структуры;

3 степень – опухоль на 25 – 50 % представлена железистыми структурами;

4 степень - преимущественно солидное строение опухоли.

Существует корреляция между увеличением степени градации рака предстательной железы по системе Anderson Cancer Center и уменьшением продолжительности жизни пациентов.

Согласно системе, предложенной **K.F. Mostofi**, рак предстательной железы делится на 3 степени:

1 степень – опухоль состоит из высокодифференцированных железистых структур, образованных опухолевыми клетками с незначительной ядерной атипией;

2 степень – железистые структуры образованы опухолевыми клетками со средней степенью ядерной атипии;

3 степень – выраженная ядерная атипия клеток опухоли.

4.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛИСОНА

При обнаружении в биоптате картины рака предстательной железы необходимо определение степени дифференцировки опухоли, от которой во многом зависит ее биологическое поведение и, следовательно, дальнейшая лечебная тактика. Общепринятая в России в настоящее время “Гистологическая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы” (1980, № 22) основное внимание уделяет формально-гистологическому типу опухоли, который не является определяющим в плане установления ее биологического поведения и выбора наиболее эффективных методов лечения. В этом отношении более продуктивна система степеней гистологической дифференцировки рака предстательной железы по Глисона (1977), используемая в национальной программе США по борьбе с раком.

В 1966 году Глисоном была предложена система градации рака предстательной железы, получившая всемирное признание не только среди патологов, но и урологов, онкологов и радиологов. В США система Глисона признана золотым стандартом. Система основана на том, что рак предстательной железы образует разные гистологические структуры, в нем наряду с высокодифференцированными участками, могут встречаться участки низкодифференцированного рака. По системе Глисона в препарате рака предстательной железы регистрируются два наиболее характерных участка, которые оцениваются по пятибалльной шкале. Индекс Глисона получается в результате суммирования баллов. Индексы 2 – 5 соответствуют высокодифференцированному, 9 – 10 – низкодифференцированному, 6 – 8 – раку со средней степенью дифференцировки (схема 2).

Существует прямая корреляция между индексом Глисона и способностью опухоли к инвазии и метастазированию, прогнозом заболевания и выживаемостью пациентов.

Поскольку в биоптатах простаты, полученных из разных ее участков, степень злокачественности опухоли различна, то принято указывать ее диапазон у конкретного больного.

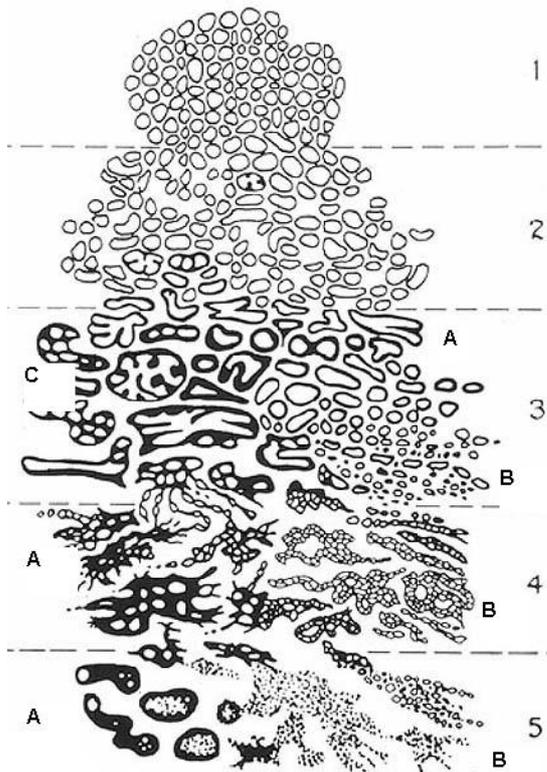


Схема 2. Градации аденокарциномы предстательной железы по Глисон.

1 - Плотно упакованные мелкие, однообразные железы, разделенные узкими прослойками стромы; четкий край опухоли.

2 - рыхло упакованные железы, несколько отличающиеся друг от друга размерами и формой; неправильные очертания опухоли.

3:А – рассредоточенные крупные железы с неправильными очертаниями.

3:В – рассредоточенные, очень мелкие железы.

3:С – папиллярные и криброзные массивные комплексы с гладкими контурами.

4:А – слившиеся железы, «рваная» зона инвазии.

4:В – такого же характера структуры, образованные большими светлыми клетками («гипернефроидный» вариант).

5:А – почти солидные округлые массы с центральным некрозом («комедокарцинома»).

5:В – анапластические структуры, «рваная» зона инвазии.

При анализе выживаемости больных Глисон обнаружил, что в случаях, когда в разных участках опухоль имела разное строение, уровень смертности оказывался между двух ожидаемых значений. Он предложил использовать оба показателя, что и составило «сумму Глисона». Величина этой суммы колеблется от 2 баллов (1+1) до 10 (5+5). Одинаковые цифры суммируются, когда опухоль имеет однотипную характеристику по дифференцировке в разных участках.

«Сумма Глисона» оказалась чрезвычайно точным прогностическим признаком, особенно значимым является показатель 7 и более, свидетельствующий о высоком проценте инвазии капсулы простаты, семенных пузырьков и метастатического поражения лимфатических узлов.

Система Глисона основана преимущественно на гистоархитектурных критериях. Процесс дедифференцировки определяется, как потеря способности вновь образующихся опухолевых клеток формировать железы.

Согласно этой системе различают пять степеней дифференцировки опухоли. При изучении препаратов с наличием рака предстательной железы патолог должен выделить две основные картины: «первичную», или преобладающую, занимающую наибольшую площадь образца, и «вторичную», т. е. вторую по величине, а затем определить степень дифференцировки по Глисон каждой из них. Дополнительные участки строения меньших площадей и участки, занимающие меньше 5% общей площади рака, игнорируются. Сумма степеней и определяет индекс Глисона. В случае практически полной однородности структуры для получения индекса определяемая степень Глисона удваивается. Чем ниже индекс Глисона, тем эффективнее лечение и лучше прогноз для больного.

Классификация Глисона имеет две уникальные особенности. Во-первых, она основана только на структуре тканей образца простаты, цитологические особенности не оцениваются. Второй уникальной особенностью классификации Глисона является то, что в ее основе не лежит самая высокая (наименее дифференцированная) гистологическая градация в образце опухоли. Большинство аденокарцином предстательной железы не являются однородными и могут включать множество гистологических вариантов. Однако прогноз при раке простаты определяется соотношением наиболее представленной гистологической градации аденокарциномы и второй по встречаемости градации. Следовательно, в системе Глисона, суммируются преобладающая и вторая по распространенности градация (если она составляет не менее 5 % всей опухоли), таким образом, высчитывается показатель Глисона, например показатель Глисона равен $3+4=7$ (необходимо, чтобы велась запись встреченных образцов самой распространенной и второй по распространенности градаций, с последующим определением показателя Глисона).

К синонимам «показатель Глисона» относятся «сумма Глисона», «комбинированный показатель Глисона». Если в опухоли имеется только одна градация, то для получения показателя Глисона необходимо удвоить номер градации, т.е. если вся опухоль состоит из градации №3, то показатель Глисона равен $3+3=6$. Иногда вместе с двумя ведущими градациями встречается третья по распространенности градация. Если же она, или даже четвертая по распространенности градация имеет 4-й или 5-й номер, о ней необходимо упоминать после указания показателя Глисона, даже если они составляют менее 5% опухоли, например показатель Глисона $3+3=6$, с четвертой по встречаемости градацией №4.

Определение индекса Глисона при обнаружении рака в биоптате предстательной железы совершенно необходимо. Однако и система Глисона не лишена недостатков. Во-первых, по биоптату не всегда удастся определить биологическое поведение опухоли для индивидуального больного: рак предстательной железы характеризуется большим разнообразием гистологических структур даже в пределах одной опухоли, а биопсийный образец имеет весьма небольшие размеры. Во-вторых, биологическое поведение опухоли может быть обусловлено потерей дифференцировки на небольших участках и не связано с доминирующими структурами.

Более точное предсказание о поведении опухоли можно сделать на основании ее объема, определяемого при радикальной простатэктомии. Объем опухоли, как правило, коррелирует со степенью ее дифференцировки и в равной степени с наличием метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов. Поэтому он является важным фактором в определении клинической стадии заболевания и в сочетании со степенью дифференцировки наиболее точно отражает биологическое поведение опухоли. Данные по Глисону показывают достаточно высокую корреляцию между показателем Глисона и прогнозом болезни.

4.4.1. ГРАДАЦИИ ГЛИСОНА

Первые три степени (степени 1, 2, 3), расцениваемые как наиболее хорошо дифференцированные, сходны по структуре с нормальной предстательной железой. Эпителиальные ткани хорошо отграничены от окружающей стромы, железы образованы одним слоем эпителиальных клеток, окружающих железистые просветы. Тем не менее, выявляется менее упорядоченное ветвление желез по сравнению с доброкачественными простатическими протоками и ацинусами. Злокачественные железистые структуры имеют тенденцию к разнообразию размеров и формы желез, величины просветов.

Различия первых трех степеней незначительны. Если железы однородны, а признаки инвазии отсутствуют или выражены слабо, опухоль может быть отнесена к 1-й или 2-й степени дифференцировки. Эти степени могут быть также установлены, если клетки имеют светлую цитоплазму, которая более, чем темная, увеличивает сходство с нормальной тканью. В очень маленьких образцах отличие от нормальной ткани должно основываться не только на архитектонике, оно также должно быть подтверждено цитологическими критериями, например, очень крупными ядрышками.

Важным исключением из этих правил определения хорошо дифференцированных опухолей является криброзный вариант, который также относится к 3-й степени дифференцировки по Глиссону. Отличие криброзного варианта от рака 4-й степени дифференцировки — небольшие размеры опухолевых комплексов, сопоставимые с размерами крупных протоков, округлая форма, четкие границы, хорошо выраженный стромальный компонент.

Опухоли 4-й степени дифференцировки по Глиссону характеризуются большим разнообразием гистологических проявлений и отсутствием сформированных желез, свойственных первым трем степеням.

Опухоли 5-й степени дифференцировки являются наиболее слабо дифференцированными, с едва различимыми или практически отсутствующими железистыми структурами, с крупными полями опухолевых клеток практически без каких-либо просветов. Опухолевые клетки обычно имеют скудную цитоплазму.

К 5-й степени дифференцировки обычно относят рак типа камедокарциномы. Под этим вариантом описывается интрадуктальный рак с наличием небольших криброзных участков по периферии и с тотальным некрозом клеток в центре опухолевых комплексов. Это единственный вариант рака предстательной железы, в котором отмечается некроз опухолевых клеток. Статистически доказано, что наличие подобных неинвазивных участков связано с крайне плохим прогнозом, сопоставимым с прогнозом при инвазивном раке 5-й степени дифференцировки.

4.4.2. ГРАДАЦИЯ 1

Первая градация состоит из очень хорошо ограниченного узелка одинарных, обособленных, очень тесно расположенных желез, которые не инфильтрируют прилегающую нормальную ткань предстательной железы. Железы круглые или овальные. Они достаточно большие, в сравнении с большинством опу-

холей с 3-й градацией, и имеют приблизительно одинаковую форму и размер. Цитоплазма клеток аденокарцином 1 и 2 градаций обычно несколько окрашивается бледнее, чем в окружающих нормальных тканях, однако эти данные не учитываются в классификации Глисона. Градация №1 встречается очень редко, обычно в зонах формирования аденокарцином. Если же она обнаруживается, она обычно ассоциирована с опухолью 2 градации. Более того, дифференциальная диагностика между первой и второй градацией не столь существенна, т.к. обе градации имеют сходный прогноз (рисунок 1-2).

4.4.3. ГРАДАЦИЯ 2

Вторая градация состоит из достаточно хорошо ограниченного узелка одинарных, обособленных желез. Однако, железы более свободно расположены, и не так схожи друг с другом, как в первой градации. Может наблюдаться минимальная инвазия неопластических желез в окружающую нормальную ткань предстательной железы. Как и при 1 градации, размер желез в основном больше чем большинства опухолей с 3 градацией. Они круглые или овальные, и имеют открытый просвет. Железы сглажены и закруглены, не имеют угловую форму, как при градации 3. Как и при 1 градации, цитоплазма клеток 2 градации обычно больше по размерам и слабо окрашена, чем у опухолей средних градаций. Вторая градация также, но не всегда, встречается в зонах формирования карцином (рисунок 3).

4.4.4. ГРАДАЦИЯ 3

Третья градация, в отличие от первой и второй, имеет очевидный инфильтративный характер с инвазией в прилегающие нормальные ткани простаты. Железы в пределах третьей градации различаются по форме и размеру, часто удлинены или имеют угловую форму. Они обычно маленького размера («микрожелезы»), меньше чем железы в первой и второй градациях. Однако, некоторые железы третьей градации могут иметь размер от среднего до большого. Маленькие железы третьей градации, в отличие от маленьких слабо дифференцированных желез четвертой градации, являются отдельными железистыми единицами, поэтому мысленно возможно нарисовать окружность вокруг каждой из них. Часто цитоплазма желез 3 градации (хотя оценка цитоплазмы не включается в систему Глисона) более интенсивно окрашена, что может быть необходимо для распознавания третьей градации от первой и второй.

Криброзные железы также могут составлять третью градацию по Глисону. Такие железы несколько больше в размере, чем нормальные простатические железы, и имеют правильный наружный контур. Они внешне напоминают внутрипротоковую криброзную карциному молочной железы. Криброзные железы третьей градации необходимо дифференцировать от таковых четвертой градации, внутрипротоковой криброзной пролиферации и простатической протоковой аденокарциномы. Небольшие инфильтрирующие железы третьей градации почти всегда сопровождают криброзные железы третьей градации (рисунок 4-17).

4.4.5. ГРАДАЦИЯ 4

Железы четвертой градации уже не отделены друг от друга, как в 1-3 градациях. Они выглядят как сливающиеся, плохо дифференцированные железы, с редко определяемым просветом. Иными словами, они выглядят как криброзные.

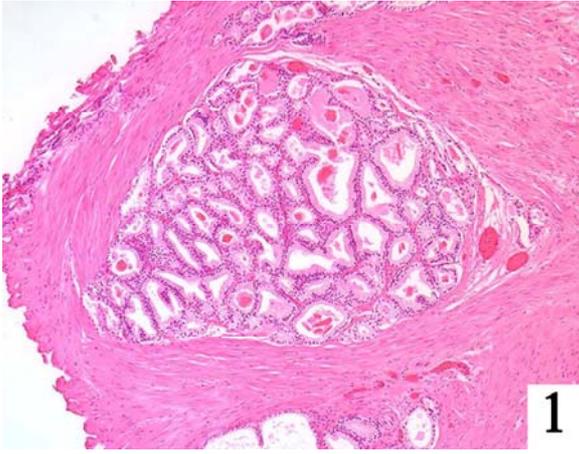
Слившиеся железы представляют собой цепочки, гнезда, или железистые массы, которые больше не разделены друг от друга промежуточной стромой. Слившиеся железы содержат малочисленные участки стромы, что может внешне напоминать частичное разделение желез. Следовательно, слившиеся железы могут иметь фестончатый характер по периферии. «Гипернефроидные структуры», описанные Глисоном, является редким вариантом слившихся желез, напоминающим почечно-клеточную карциному.

В оригинальном описании Глисона четвертая градация не включала плохо дифференцированных желез. Однако, считается, что плохо дифференцированные железы следует включить в четвертую градацию. Различение малых ацинарных желез третьей градации и плохо дифференцированных желез четвертой градации временами может оказываться затруднительным.

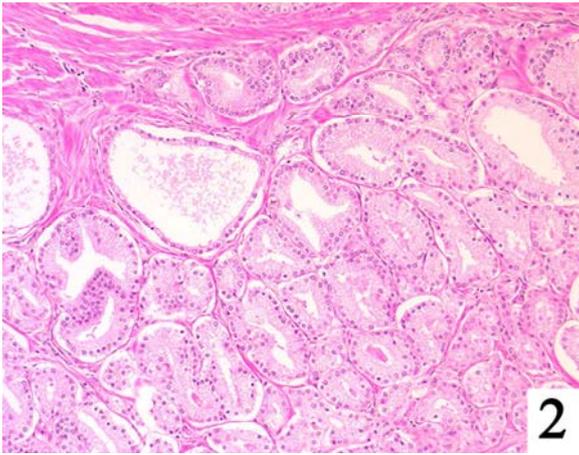
Криброзные железы четвертой градации имеют или большие размеры, включая криброзные пластины, или малые криброзные железы с неправильными инфильтрирующими окружающие ткани краями. Малые криброзные железы с неправильными инфильтрирующими краями четвертой градации необходимо дифференцировать от криброзных желез третьей градации, в которой малые криброзные железы имеют правильную форму краев. При биопсии простаты под фрагментами криброзной карциномы подразумевают большие криброзные железы или пласты с небольшим количеством окружающей стромы, что определяется как четвертая градация. Важно различать третью градацию от четвертой, потому что это позволяет различить показатели Глисона 6 и 7, а последний из них имеет значительно худший прогноз (рисунок 18-73).

4.4.6. ГРАДАЦИЯ 5

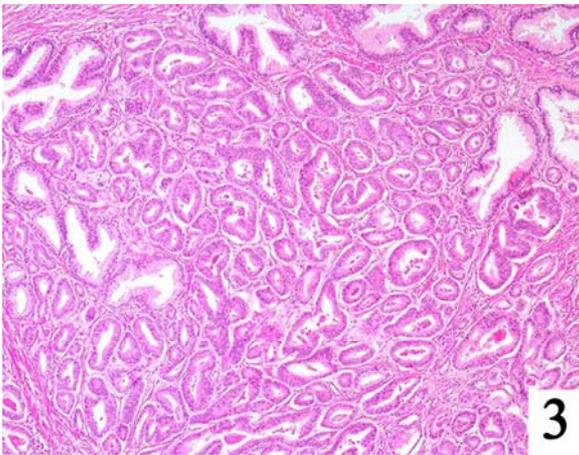
В пятой градации железы практически не дифференцированы. Она состоит из плотных тяжей или одиночных клеток. Опухолевые гнезда с центральным комедонекрозом также классифицируются как пятая градация. Данные о том, можно ли относить криброзные железы, характерные для четвертой градации, к пятой градации, если имеет место комедонекроз, противоречивы. Разделение плохо дифференцированных желез четвертой градации от скопления опухолевых клеток в виде гнезд и тяжей, в которых практически отсутствуют элементы дифференцировки, или имеются только вакуоли, является очень сложным. Однако, это разделение не является слишком существенным, потому что в этом случае любая комбинация двух градаций даст показатель Глисона 8, 9 или 10, все из которых относятся к низко дифференцированным опухолям (рисунок 74-81).



1



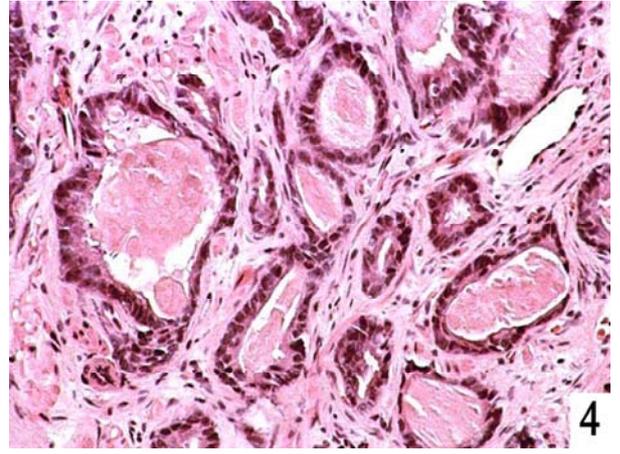
2



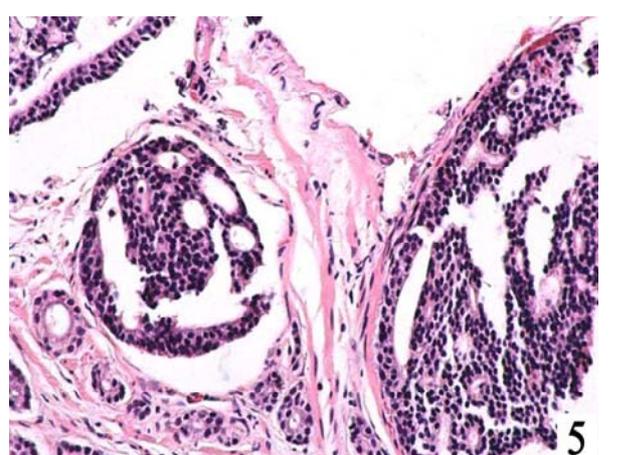
3

Рис. 1. Правильные железы аденокарциномы, растущие в плотном узелке, соответствующем сумме Глисона $1+2=3$. Более однородные по размерам железы (слева) типичны для градации 1, тогда как более разнообразные по размерам железы (справа) типичны для градации 2.

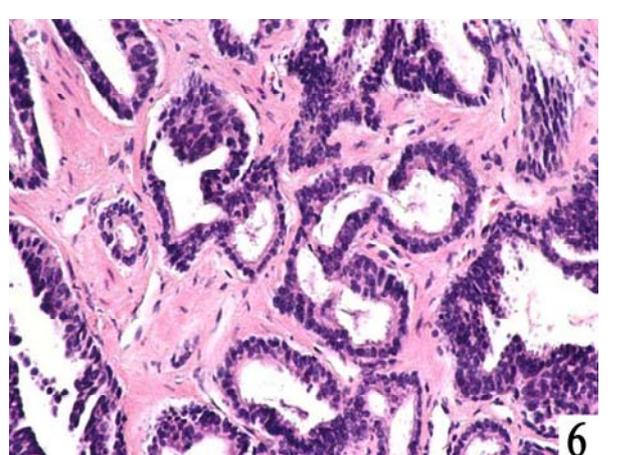
Рис. 2. Однородные свободно расположенные железы с тусклой или прозрачной цитоплазмой, занимающей большую площадь, чем при аденокарциноме градации Глисона 3. Этот фокус может соответствовать сумме Глисона $2+1=3$. Железы в правой нижней части рисунка более однородны по размерам и соответствуют градации 1, железы в верхней части рисунка более разнообразны по размерам, соответствуют градации 2.



4



5



6

Рис. 3. Четко отграниченный узел, состоящий из относительно одинаковых по размерам и форме желез с минимальной инфильтрацией в окружающую ткань предстательной железы. Сумма Глисона $2+2=4$.

Рис. 4. Сумма Глисон $3+3=6$

Рис. 5. Сумма Глисона $3+3=6$ с относительно мелкими, четко очерченными крибриформными железами. Отмечается отграничение этих желез гладкомышечным компонентом. Также отмечаются при градации Глисона 3 некрибриформные относительно мелкие одиночные железы

Рис. 6. Сумма Глисон $3+3=6$

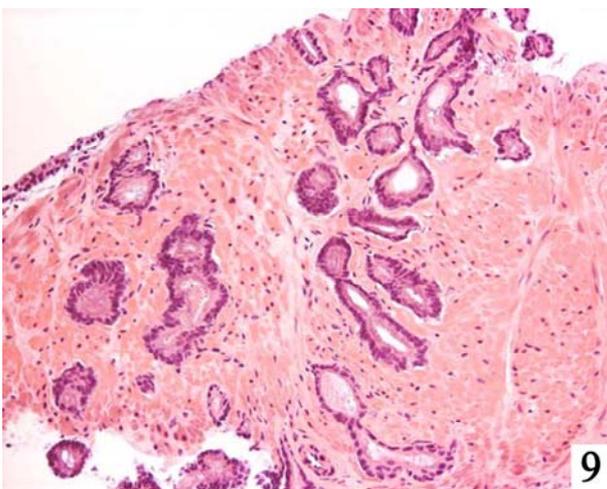
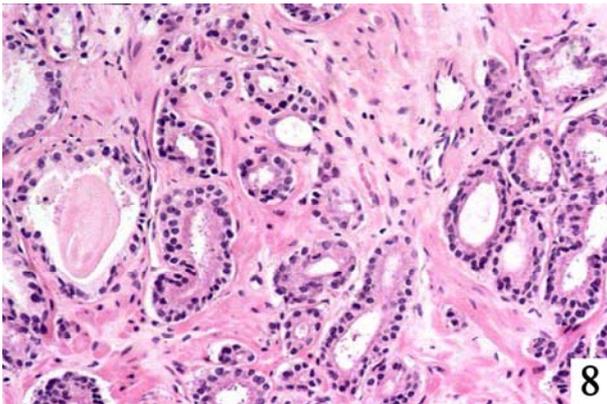
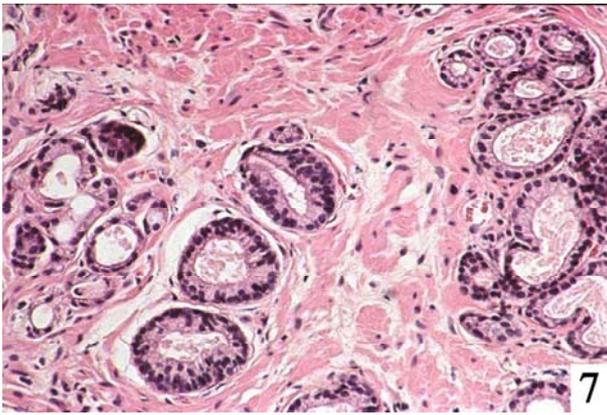


Рис. 7. Сумма Глисона 3+3=6.

Рис. 8. Сумма Глисона 3+3=6.

Рис. 9. Маленький фокус градации Глисона 3+3=6.

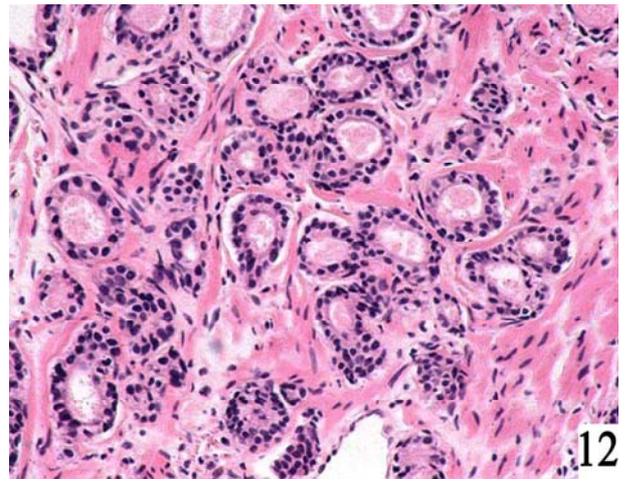
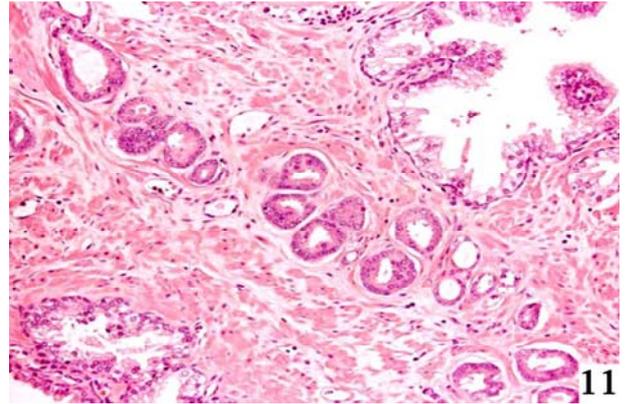
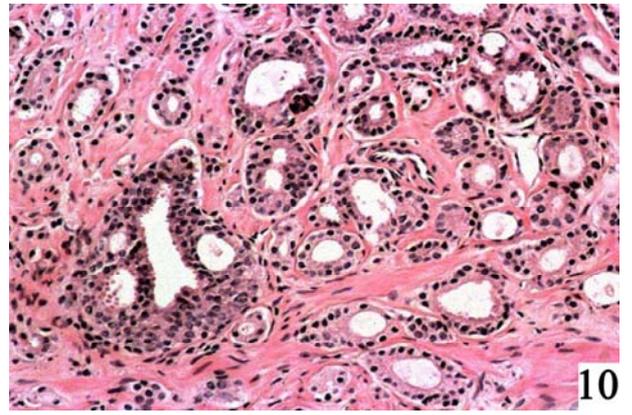
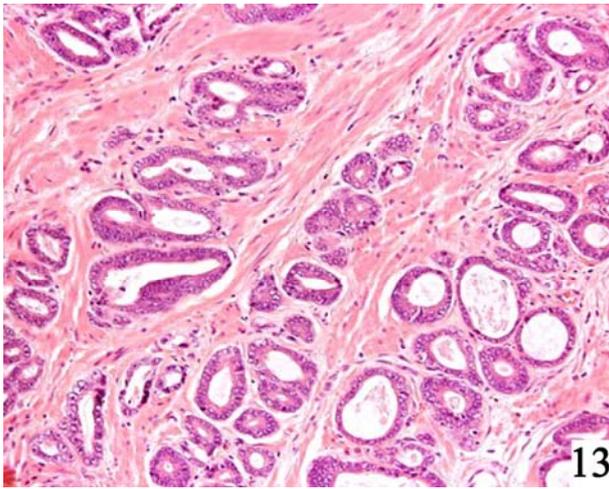


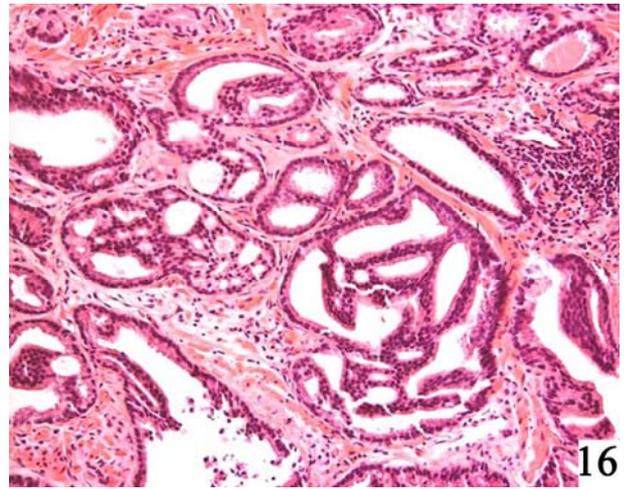
Рис. 10. Сумма Глисона 3+3=6 с минимальным крибриформным компонентом.

Рис. 11. Маленький фокус с суммой Глисона 3+3=6 с инфильтративным характером роста между нормальными железами.

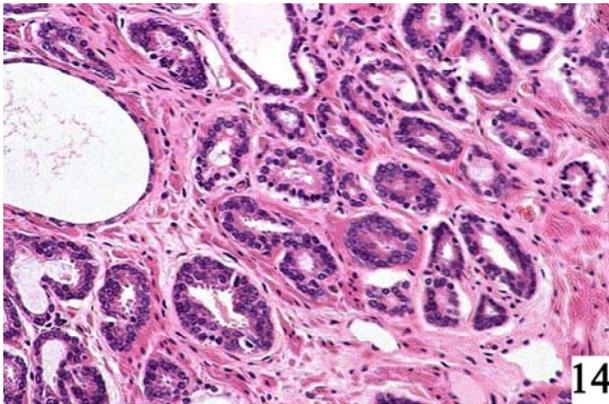
Рис. 12. Сумма Глисона 3+3=6. Также отмечается несколько тангенциально срезанных желез, содержащих мелкие солидные гнезда.



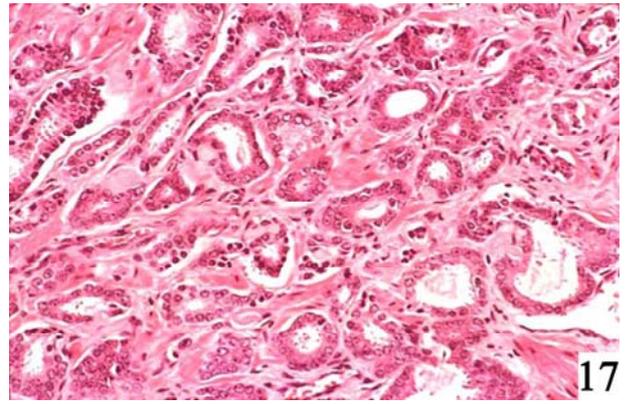
13



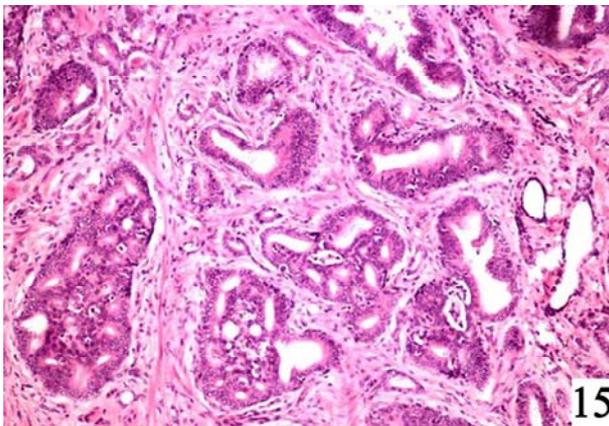
16



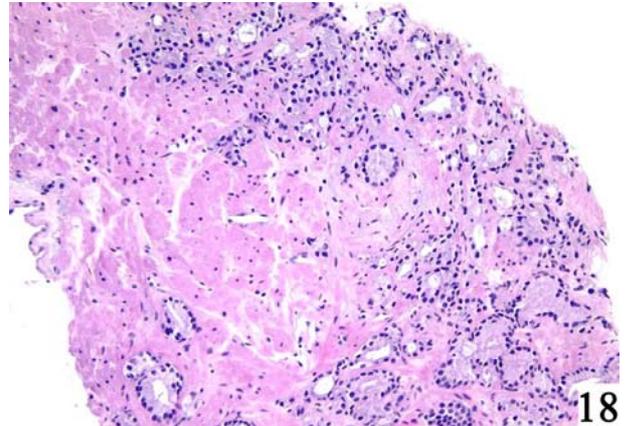
14



17



15



18

Рис. 13. Сумма Глисона 3+3=6 с хорошо сформированными одиночными, раздельно располагающимися железистыми образованиями.

Рис. 14. Сумма Глисона 3+3=6.

Рис. 15. Крибриформная сумма Глисона 3+3=6 с рассеянными мелкими одиночными некрибриформными железами градации Глисона 3.

Рис. 16. Крибриформная сумма Глисона 3+3=6.

Рис. 17. Сумма Глисона 3+3=6. Несколько мелких желез, появление которых не дает четко сформированного представления при диагнозе градации Глисон 4. Эти менее рассеянные хорошо сформированные железы могут быть представлены тангенциальными срезами желез градации Глисона 3.

Рис. 18. Сумма Глисона 3+4=7 с областью менее хорошо сформированных желез противопоставлена некоторым злокачественным железам составляющим одиночные отдельные округлые образования.

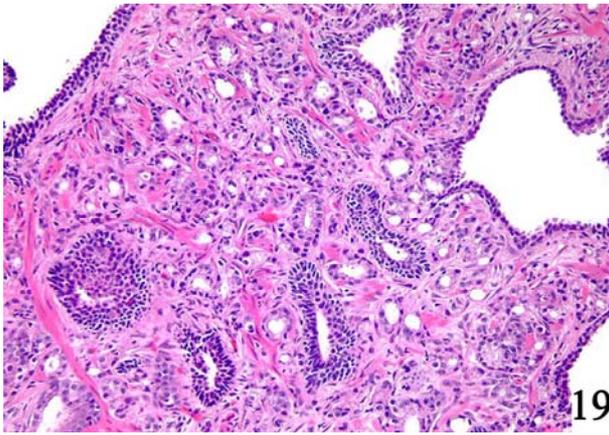


Рис. 19. Сумма Глисона $3+4=7$. В дополнение к хорошо сформированным одиночным желе-зам появляется много плохо сформированных и слившихся желез.

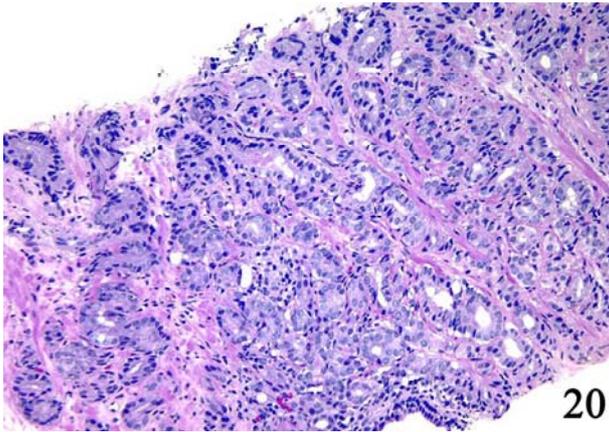


Рис. 20. Сумма Глисона $3+4=7$ с градацией Глисона 3 (слева) и более слившиеся, плохо сформированные железы (справа).

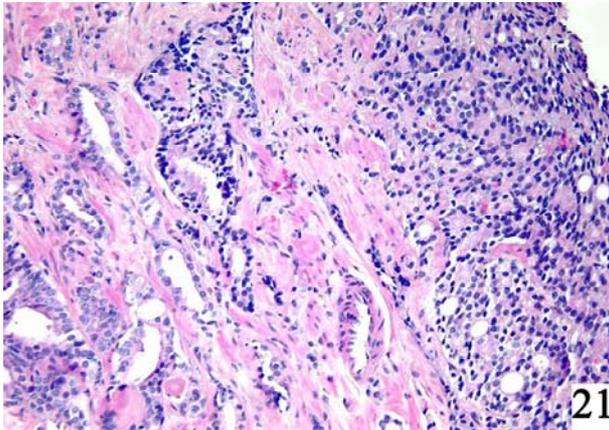


Рис. 21. Градация Глисона 3 (слева) и 4 (справа).

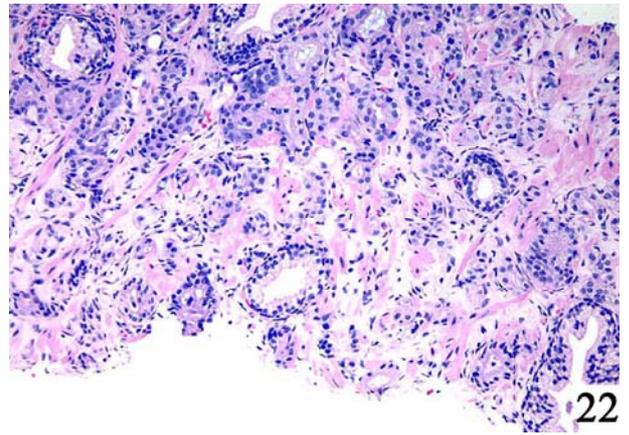


Рис. 22. Опухоль показывает сочетание хорошо сформированных одиночных желез (градация 3) и железы с недостаточно хорошо сформированным просветом желез (градация 4).

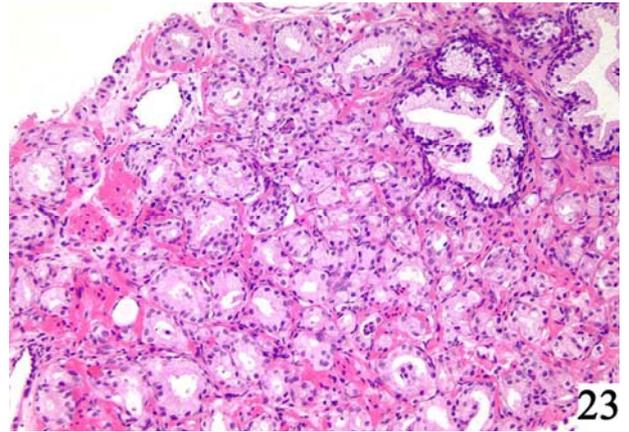


Рис. 23. Опухоль показывает вариации хорошо сформированных одиночных желез (градация 3) (слева) до группы желез с более плохо сформированным просветом (градация 4) (справа).

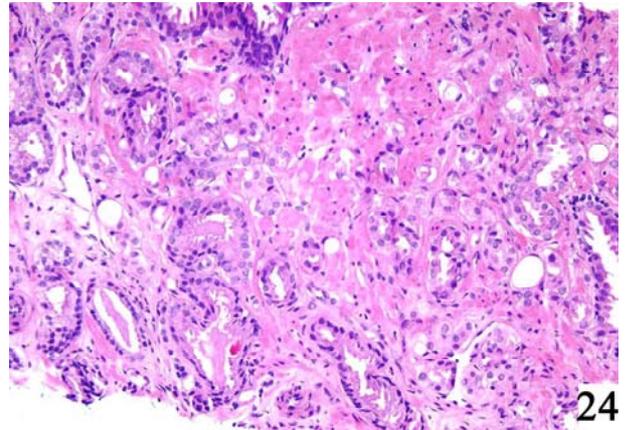
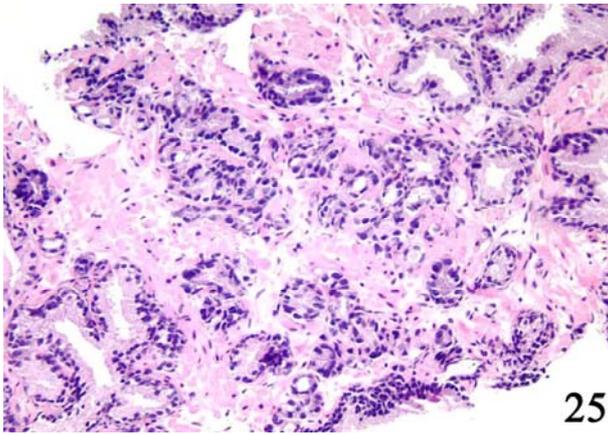
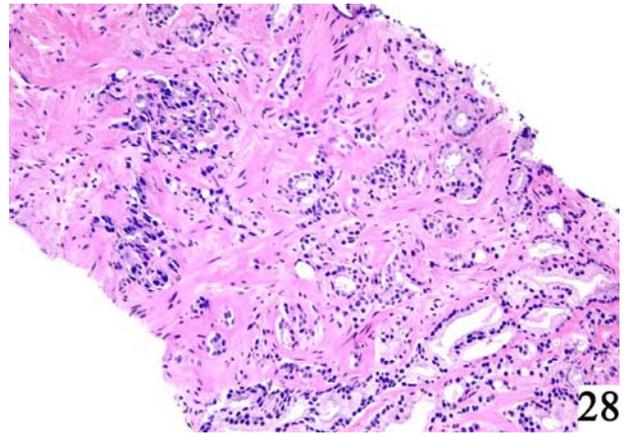


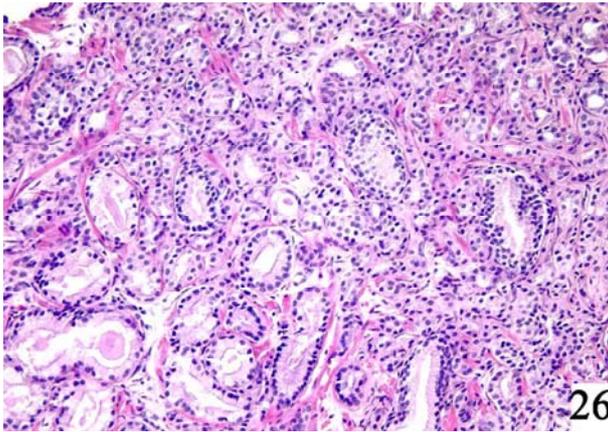
Рис. 24. Сумма Глисона $3+4=7$ как с хорошо, так и с плохо сформированными железами.



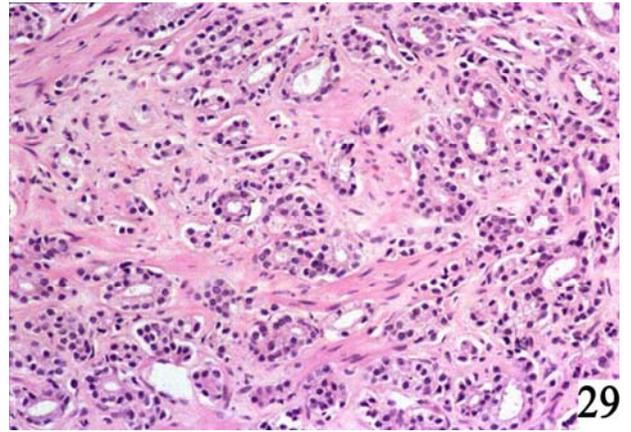
25



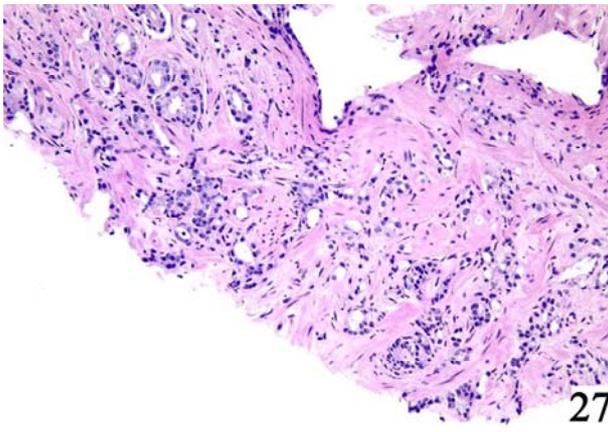
28



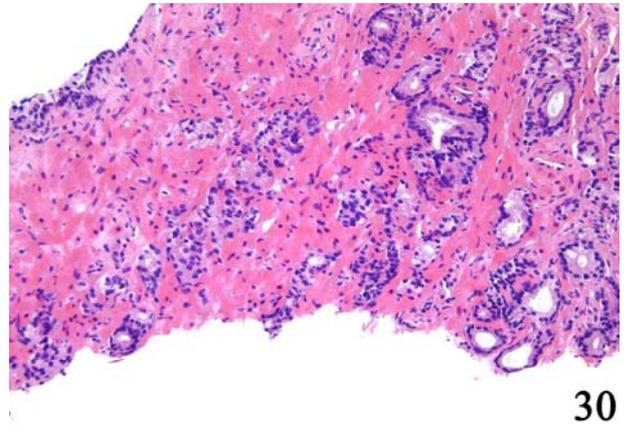
26



29



27



30

Рис. 25. Сумма Глисона $3+4=7$ как с хорошо, так и с плохо сформированными железами.

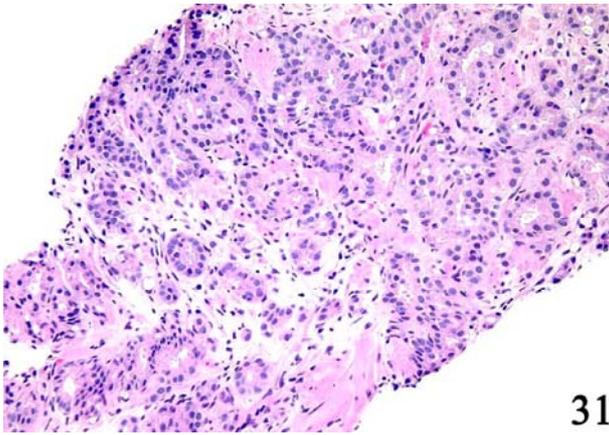
Рис. 26. Градация Глисона 3 (внизу слева) с преобладанием градации 4 (в середине иверху справа).

Рис. 27. Преимущественно плохо сформированные железы градации 4 (справа) с областью показывающей хорошо развитые одиночные железы градации 3 (вверху слева).

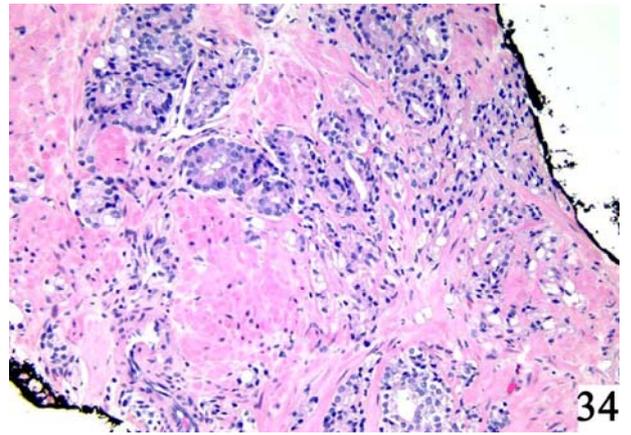
Рис. 28. Градация Глисона 3 (внизу справа) и 4 (вверху слева).

Рис. 29. Сочетание хорошо сформированных (градация 3) и плохо сформированных (градация 4) желез.

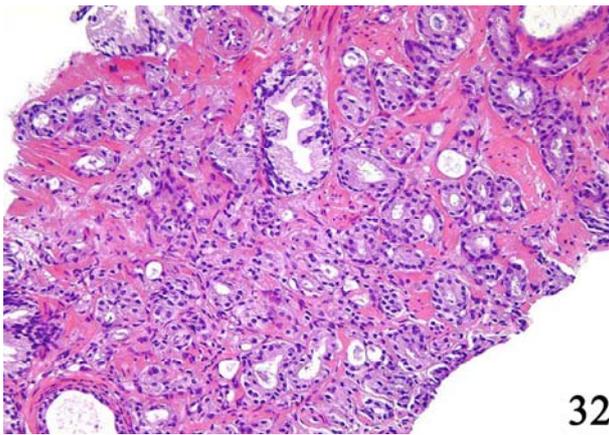
Рис. 30. Преимущественно градация 3 (справа) с вторичным компонентом градации 4 (слева).



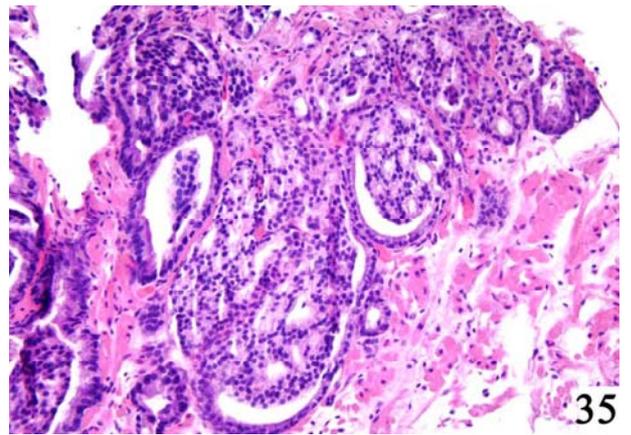
31



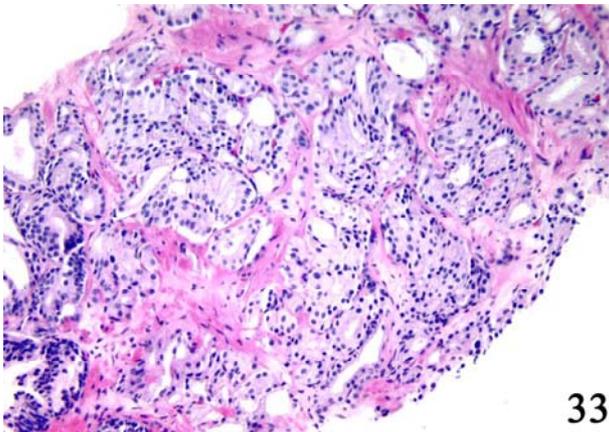
34



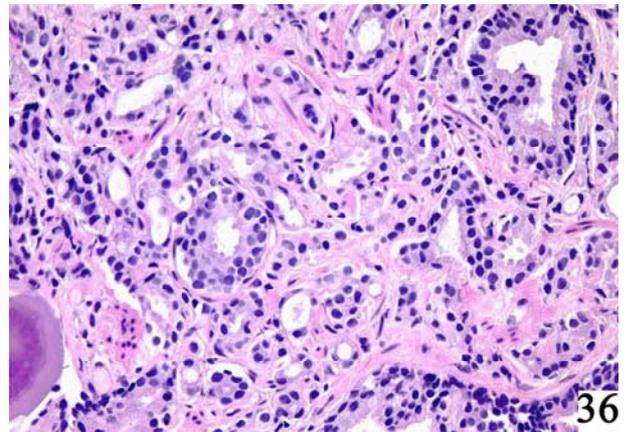
32



35



33



36

Рис. 31. Примесь одиночных отдельно расположенных железистых образований (градация 3) с плохо сформированными железами (градация 4).

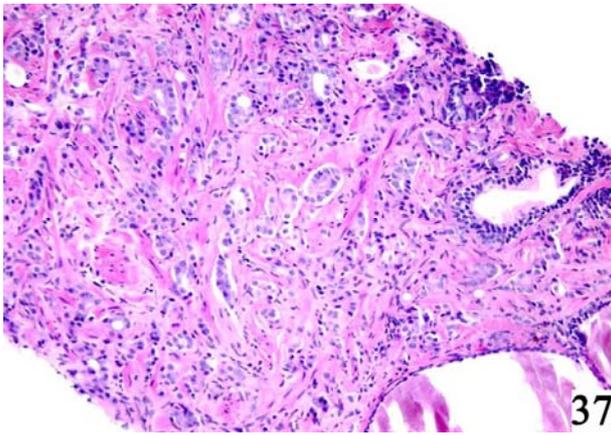
Рис. 32. Большая часть этого поражения представлена одиночными отдельно расположенными железами градации 3 с областью менее хорошо сформированных желез типичных для градации Глисона 4.

Рис. 33. Преобладают беспорядочно расположенные крибриформные железы типичные для градации Глисона 4 с несколькими отдельно расположенными железами градации 3.

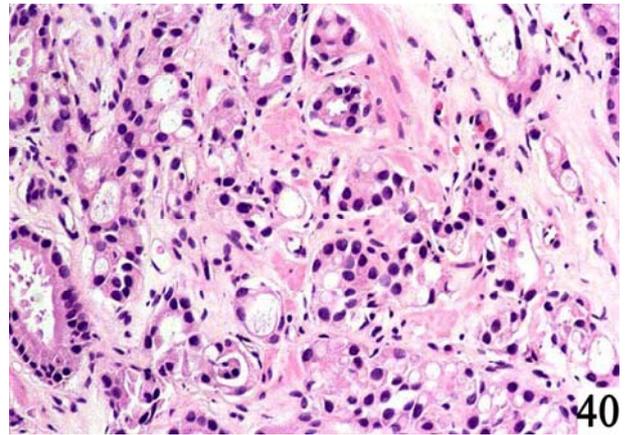
Рис. 34. Большая часть этого фокуса показывает плохо сформированные железы и ранее слившиеся железы характерные для градации 4. Также отмечаются одиночные изолированные железистые образования градации 3.

Рис. 35. Большие, беспорядочно расположенные крибриформные железы типичные для градации 4 с примесью мелких желез градации 3.

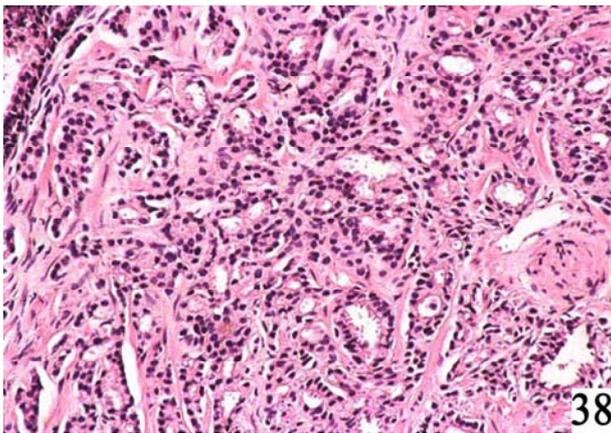
Рис. 36. Преимущественно плохо сформированные железы (градация 4) с примесью нескольких хорошо сформированных желез градации 3.



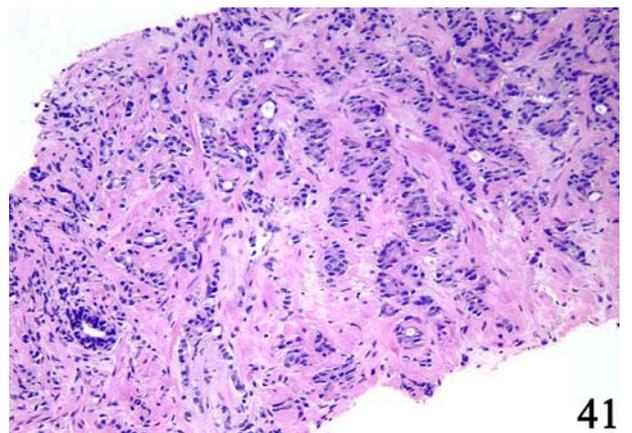
37



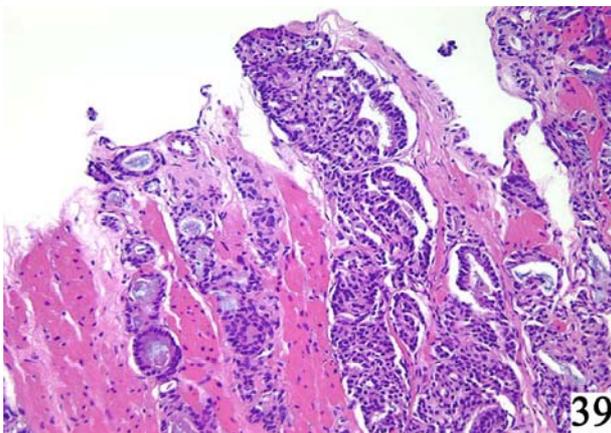
40



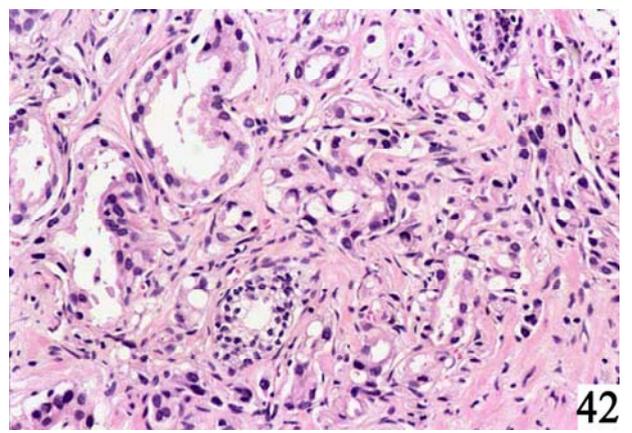
38



41



39



42

Рис. 37. Главным образом плохо сформированные железы (градация 4) с примесью редко расположенных хорошо сформированных желез градации 3.

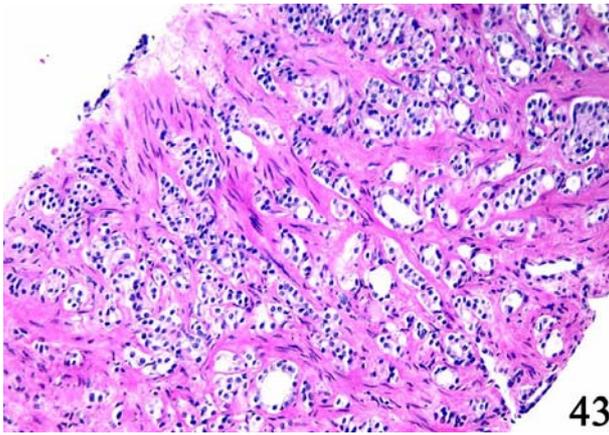
Рис. 38. Слившиеся железы градации 4 с примесью отдельных изолированных желез градации 3.

Рис. 39. Главным образом слившиеся и крибриформные железы градации 4 с примесью вторичного компонента градации 3 (слева).

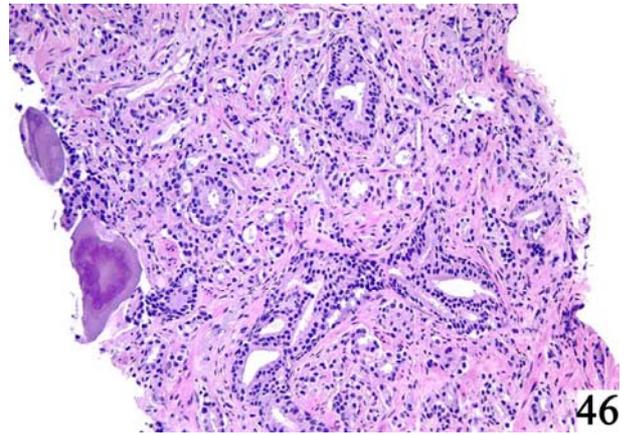
Рис. 40. Преимущественно градация 4 с редко расположенными одиночными железами градации 3 (слева).

Рис. 41. Показан постепенный переход от более хорошо сформированных опухолевых желез (градация 3) к более плохо сформированным железам (градация 4).

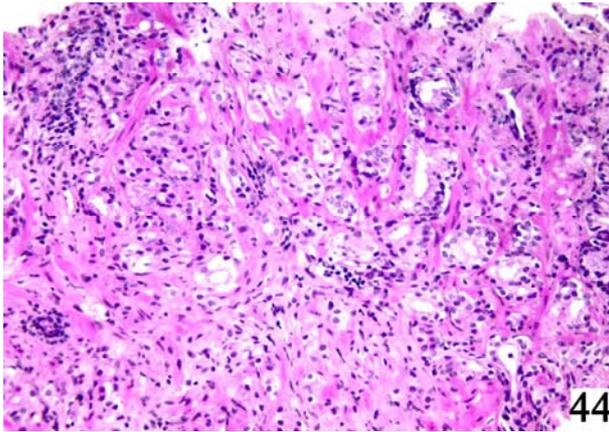
Рис. 42. Главным образом плохо сформированные железы (градация 4) с слившимися железами градации 3 (вверху слева).



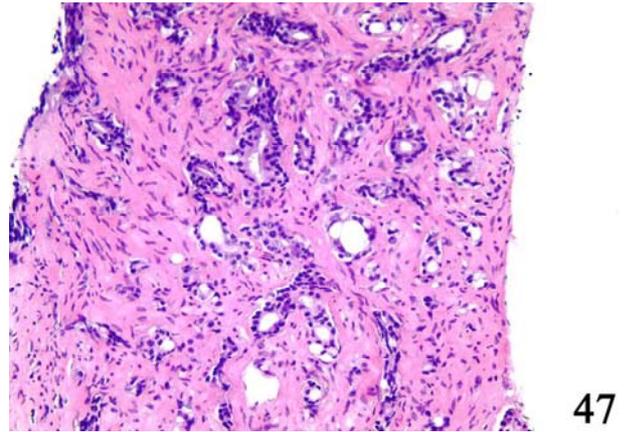
43



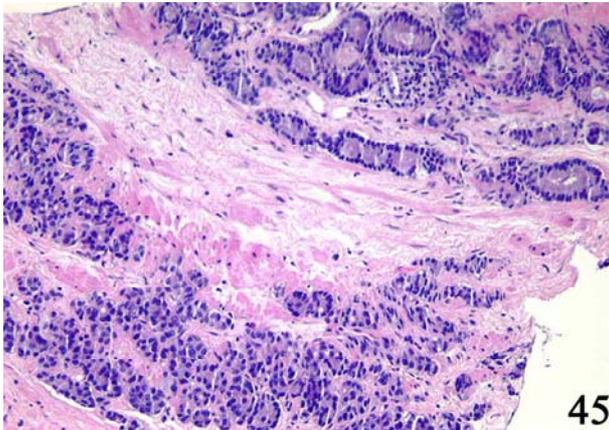
46



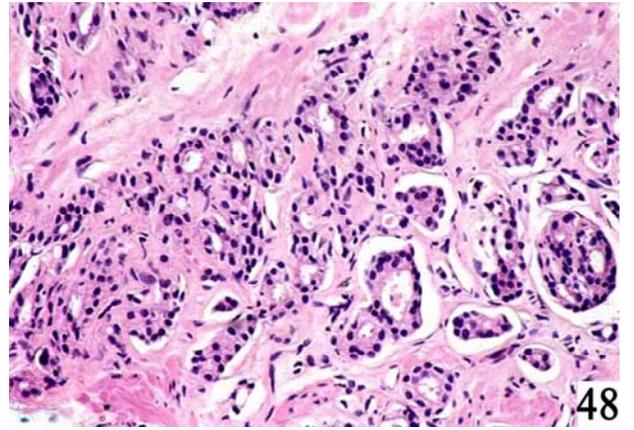
44



47



45



48

Рис. 43. Сумма Глисона $4+3=7$ с градацией 3 идентична центру поля зрения.

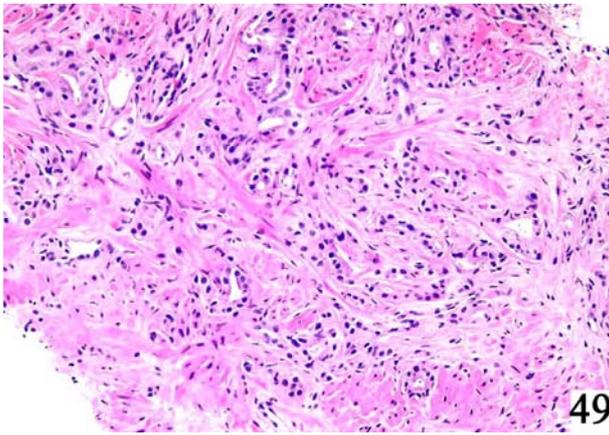
Рис. 44. Сумма Глисона $4+3=7$.

Рис. 45. Сумма Глисона $4+3=7$ с градацией 4 (внизу) и градацией 3 (вверх).

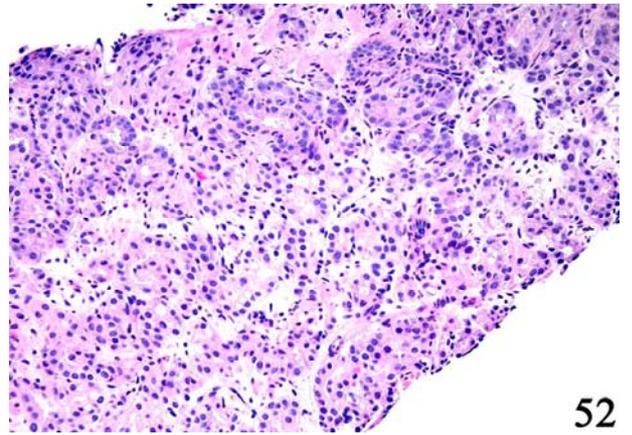
Рис. 46. Сумма Глисона $4+3=7$ с примесью хорошо сформированных и плохо сформированных желез.

Рис. 47. Сумма Глисона $4+3=7$.

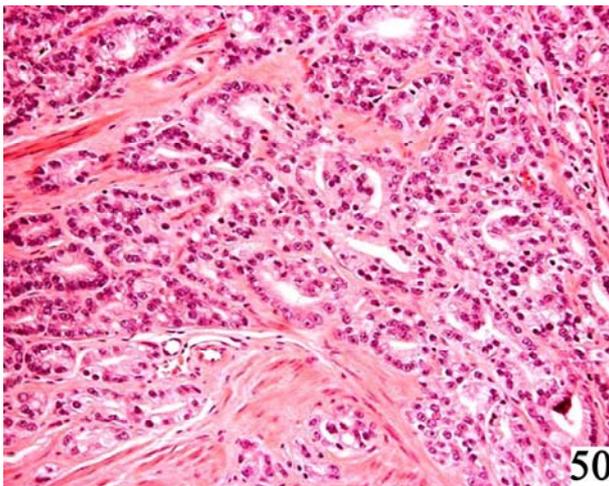
Рис. 48. Сумма Глисона $4+3=7$.



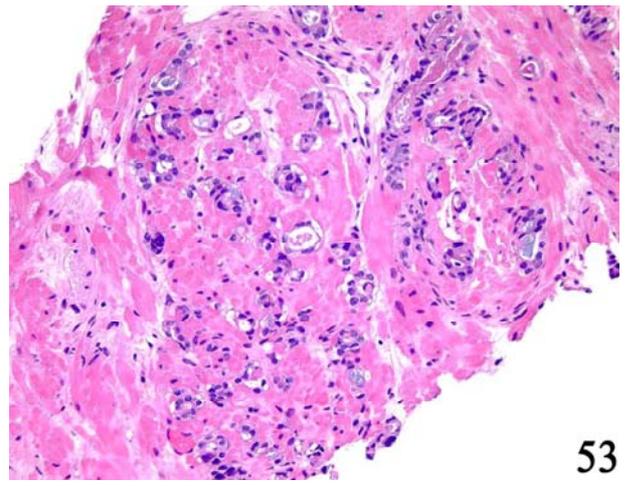
49



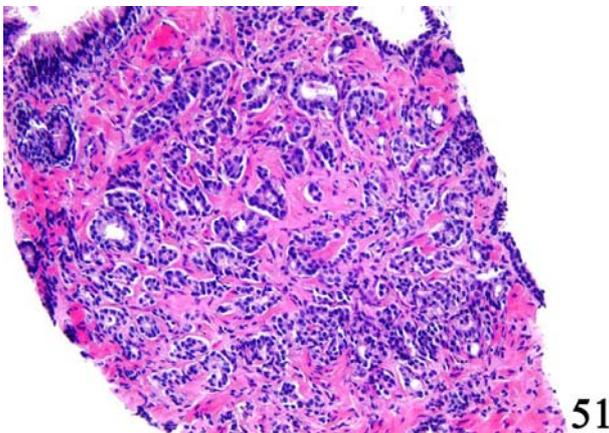
52



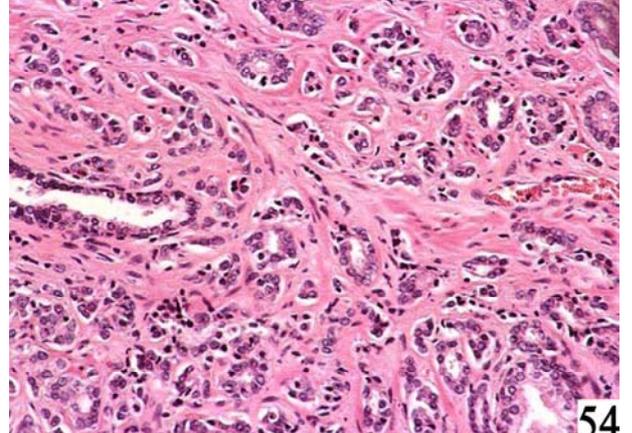
50



53



51



54

Рис. 49. Главным образом плохо сформированные железы (градация 4) с слившимися железами градации 3.

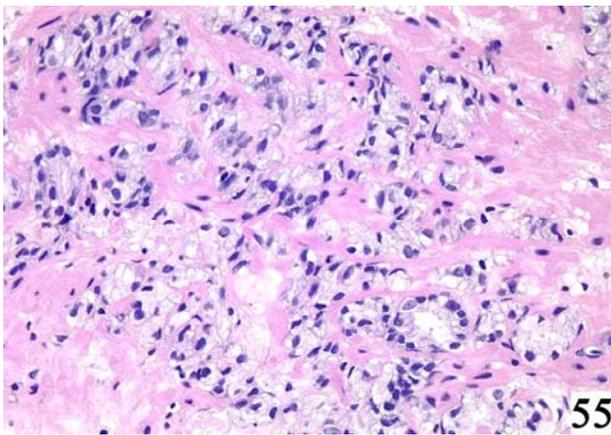
Рис. 50. Сумма Глисона $4+3=7$.

Рис. 51. Главным образом градация 4 с слившимися железами градации 3.

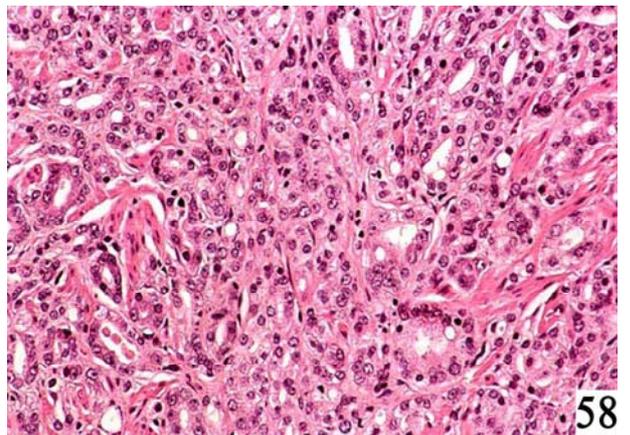
Рис. 52. Главным образом градация 4 с плохо сформированными железами и одиночными изолированными железами градации 3.

Рис. 53. Маленький фокус суммы Глисона $4+3=7$.

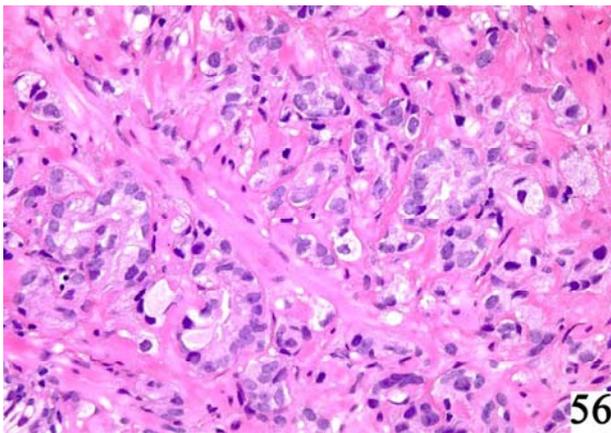
Рис. 54. Главным образом градация 4 с слившимися железами градации 3 и одиночными клетками градации 5. Этот случай более полностью соответствует высокой степени злокачественности с возможностью выбора в диагнозе как суммы Глисона $4+4=8$ с третичной градацией 3 и 5.



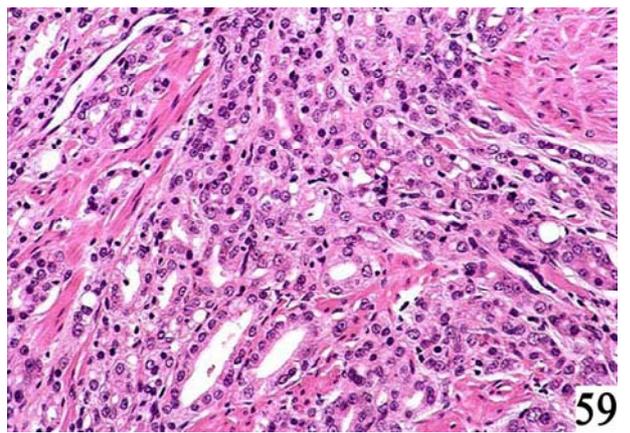
55



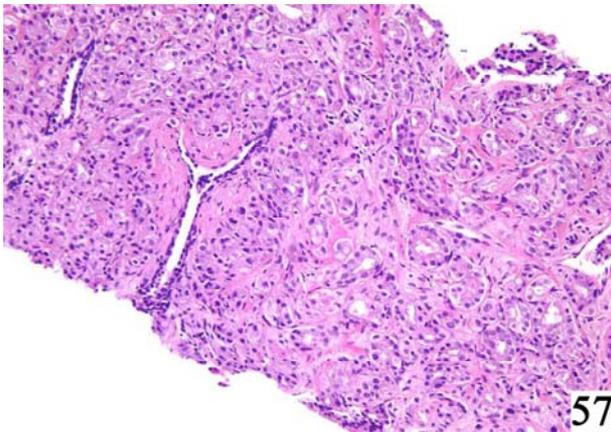
58



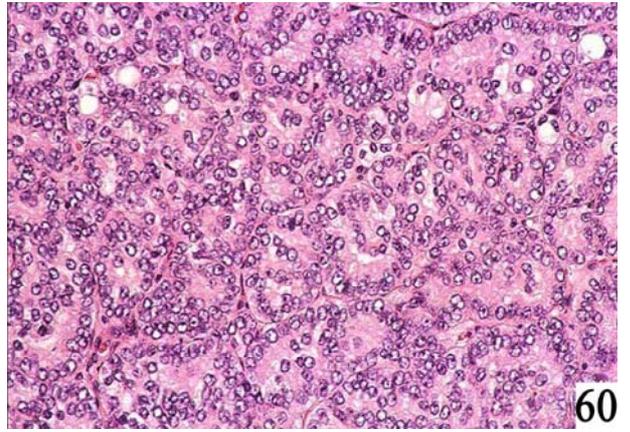
56



59



57



60

Рис. 55. Главным образом градация 4 с изолированными железами градации 3 и одиночными клетками градации 5. Опухоль может быть оценена как сумма Глисона 4+4=8, так и третичная градация 3 и 5.

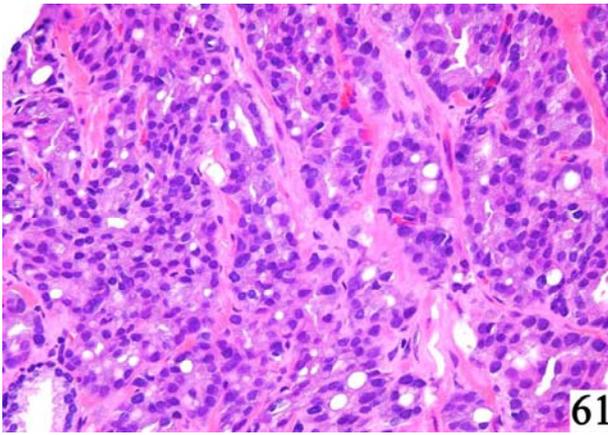
Рис. 56. Аденокарцинома высокой степени злокачественности которую лучше оценить как сумму Глисона 4+4=8 с третичной градацией 3 и 5.

Рис. 57. Главным образом градация 4 с слившимися железами градации 3 и область показывающая отсутствие железистой дифференцировки соответствующей градации 5. комбинация степени злокачественности может быть суммой Глисона 4+4=8 с третичной градацией 3 и 5.

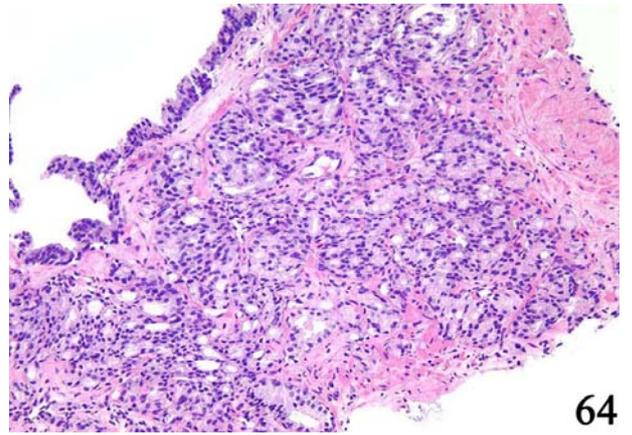
Рис. 58. Сумма Глисона 4+4=8 с третичной градацией 3 и 5.

Рис. 59. Сумма Глисона 4+4=8 с третичной градацией 3 и 5. Главным образом градация 4 с одиночными железами градации 3 и несколько областей показывающих отсутствие железистой дифференцировки.

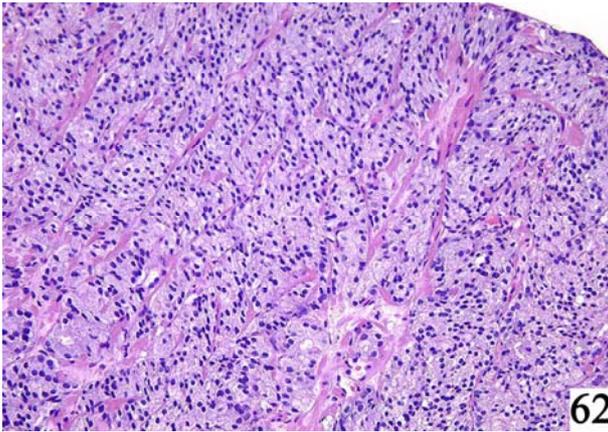
Рис. 60. Слившиеся более плохо сформированные железы градации 4 в сочетании с суммой Глисона 4+4=8.



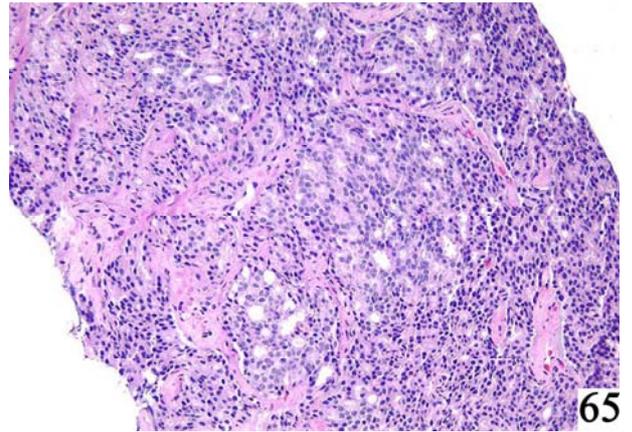
61



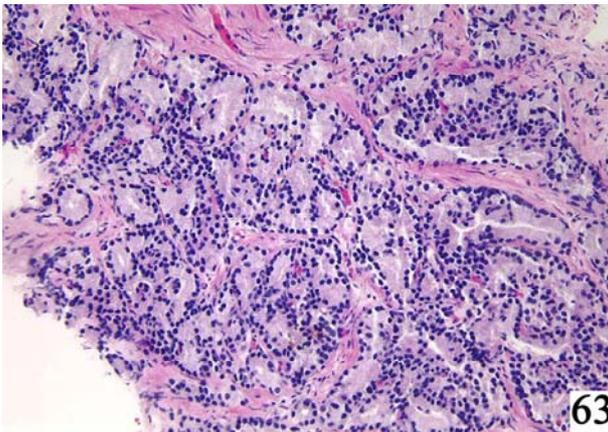
64



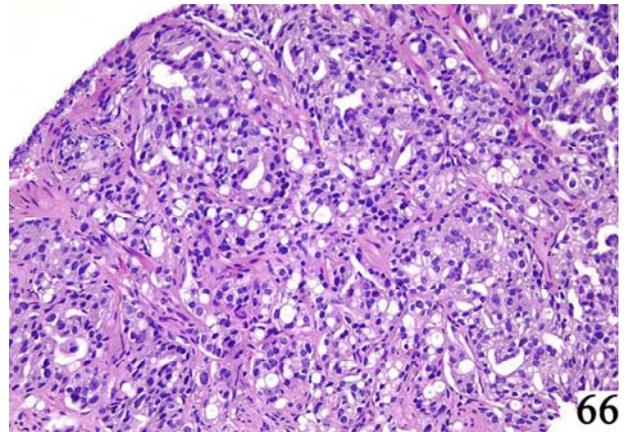
62



65



63



66

Рис. 61. Слившиеся железы градации 4, дающие в результате сумму Глисона 4+4=8.

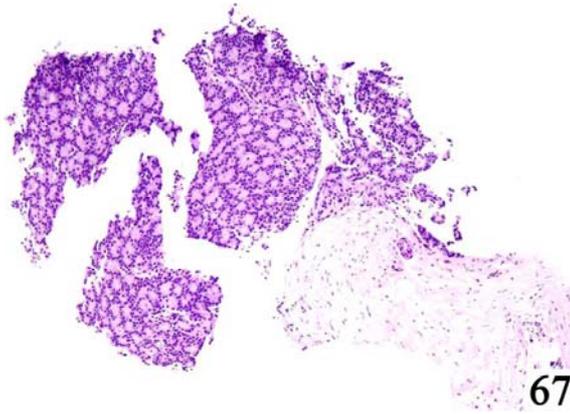
Рис. 62. Сумма Глиссон 4+4=8.

Рис. 63. Сумма Глиссон 4+4=8.

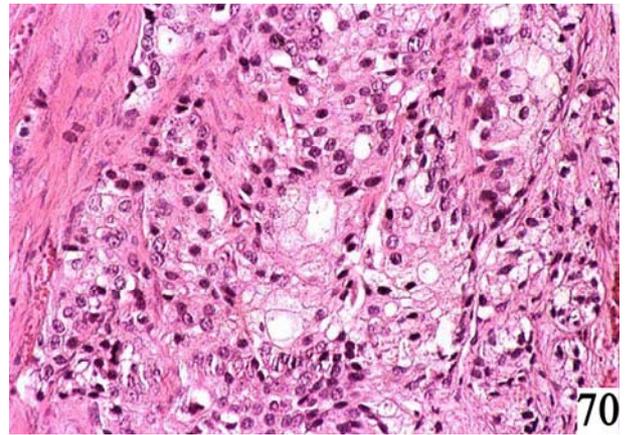
Рис. 64. Сумма Глисона 4+4=8.

Рис. 65. Беспорядочно расположенные крибриформные железы градации 4, дающие в результате сумму Глисона 4+4=8.

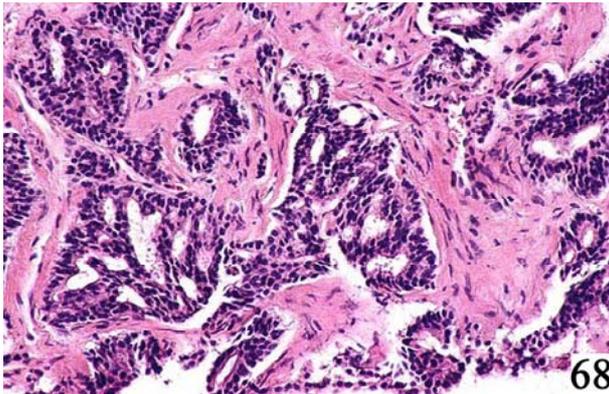
Рис. 66. Плохо сформированные и крибриформные железы суммы Глисона 4+4=8.



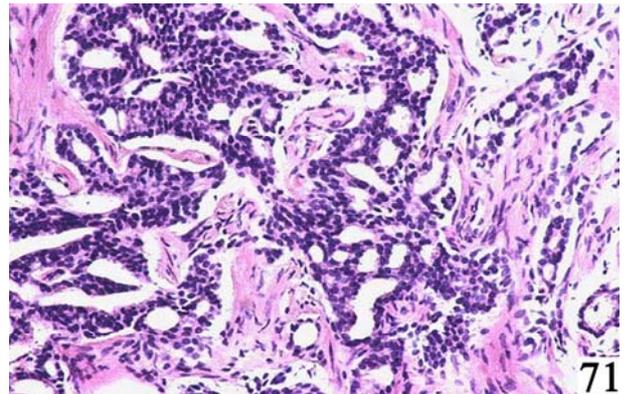
67



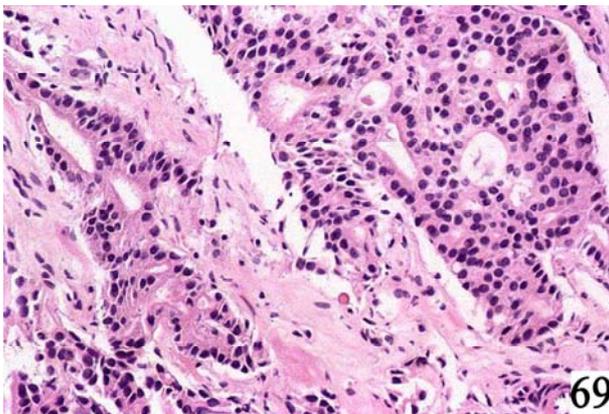
70



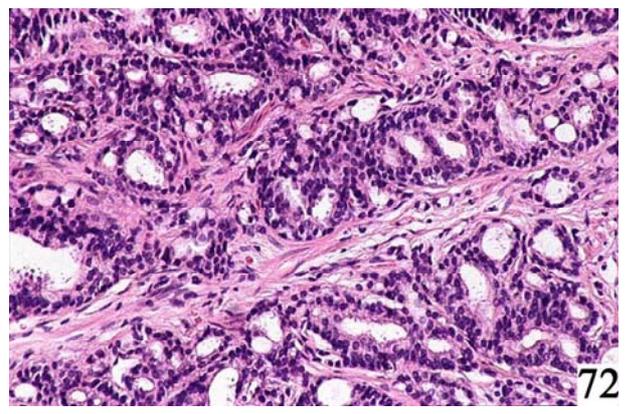
68



71



69



72

67. Отдельно расположенные крибриформные железы градации 4. Несмотря на их маленькие размеры, опухоль имеет сумму Глисона $4+4=8$.

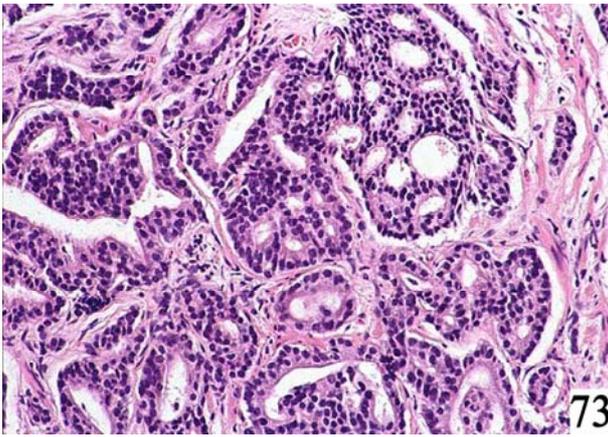
68. Беспорядочно расположенные железы суммы Глисона $4+4=8$.

69. Беспорядочно расположенные крибриформные железы суммы Глисона $4+4=8$.

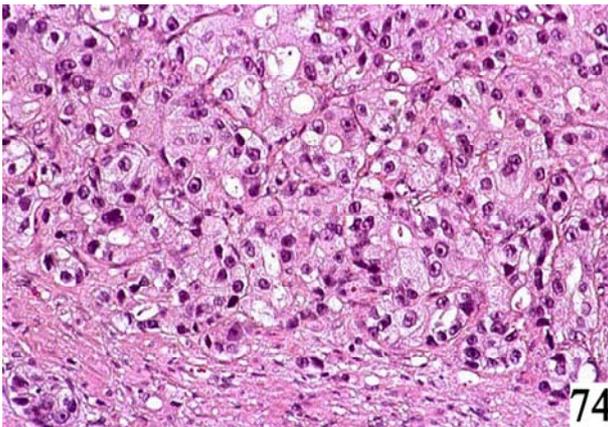
70. Плохо сформированные слившиеся железы суммы Глисона $4+4=8$.

71. Беспорядочно расположенные крибриформные железы суммы Глисона $4+4=8$.

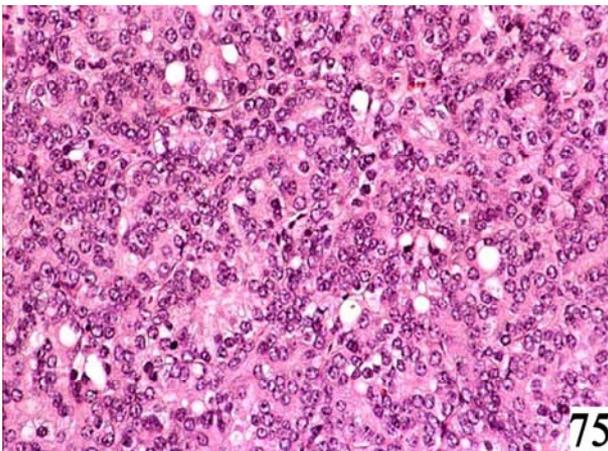
72. Крибриформные и слившиеся железы суммы Глисона $4+4=8$.



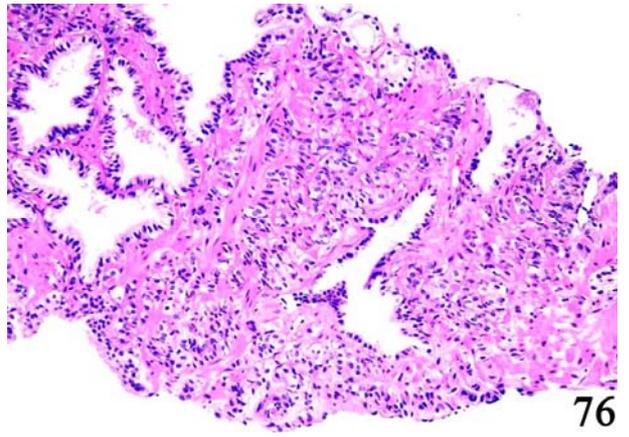
73. Беспорядочно расположенные кривриформные железы суммы Глисона 4+4=8.



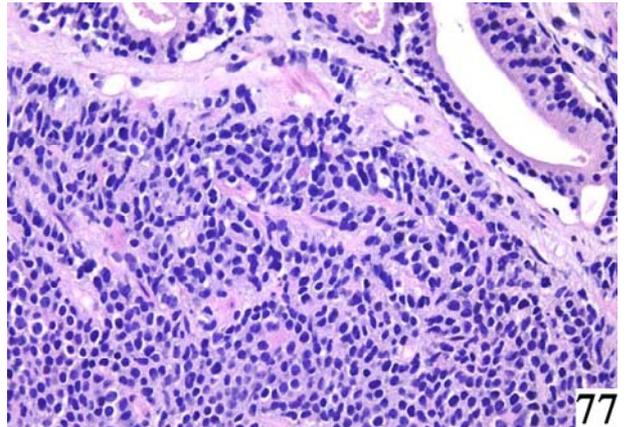
74. Сумма Глисона 4+5=9.



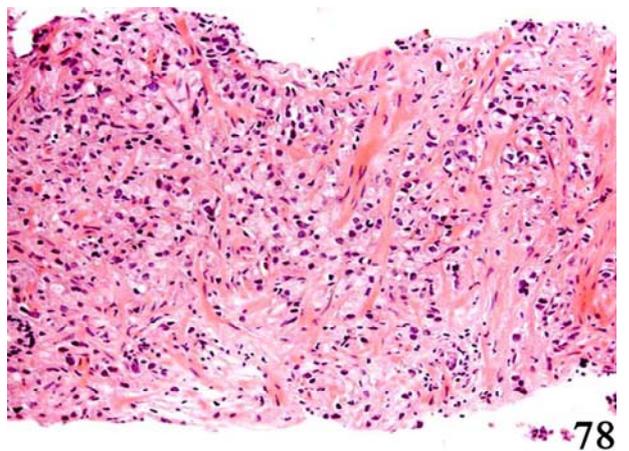
75. Сумма Глисона 5+4=9.



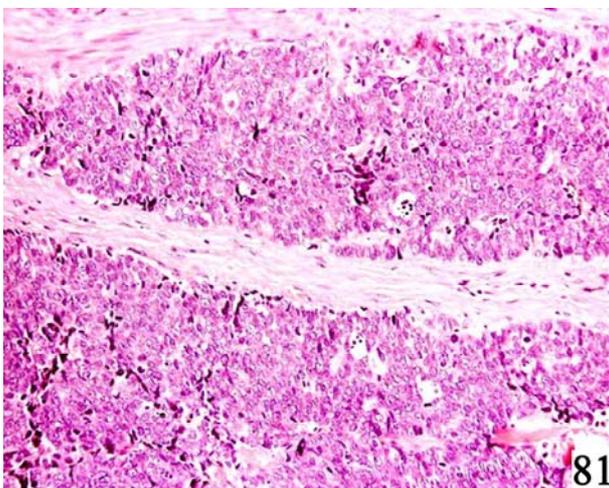
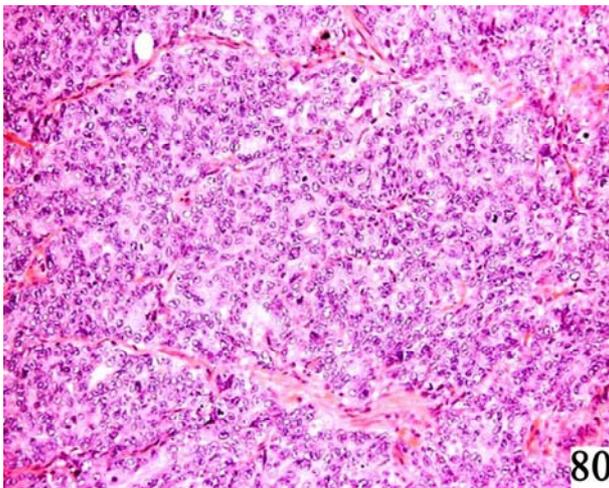
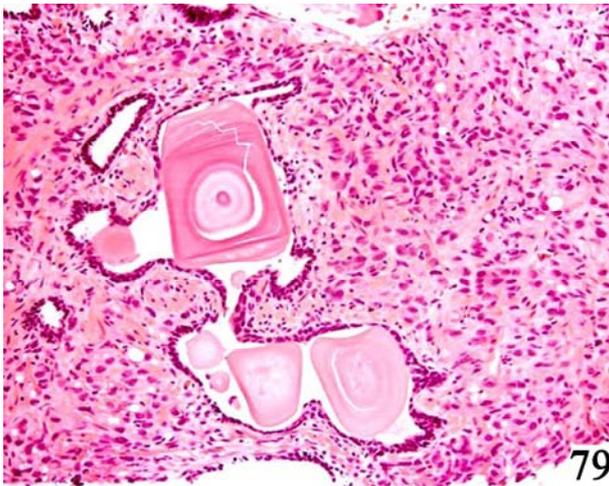
76. Маленький фокус отдельных клеток, соответствующий сумме Глисона 5+5=10.



77. Недифференцированная опухоль, соответствующая сумме Глисона 5+5=10.



78. Отдельные клетки суммы Глисона 5+5=10.



79. Аденокарцинома, сумма Глисона 5+5=10.

80. Сумма Глисона 5+5=10.

81. Солидные пласты клеток, соответствующие сумме Глисона 5+5=10.

Протокол трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы

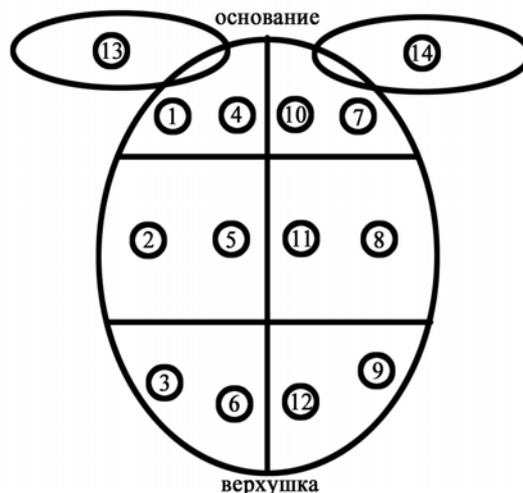
Фамилия _____
 Имя _____
 Отчество _____
 Возраст _____
 № истории болезни _____
 ТРУЗИ: _____

Данные ПРИ: _____

ПСА от _____

Биопсия: _____
 - первичная _____

- гистологическое заключение: _____



Врач, проводивший биопсию _____ Дата: _____

Правая доля	Длина, мм	Левая доля	Длина, мм
А) латеральная часть 1. основание		А) латеральная часть 7. основание	
2. промежуточная часть		8. промежуточная часть	
3. апекс		9. апекс	
Б) медиальная часть 4. основание		Б) медиальная часть 10. основание	
5. промежуточная часть		11. промежуточная часть	
6. апекс		12. апекс	
13. Правый С.П.		14. Левый С.П.	
15. Переходная зона справа		16. Переходная зона слева	
17. Подозрительный участок справа		18. Подозрительный участок слева	

Результаты патоморфологического исследования:

Правая доля:

А) латеральная часть

- 1. основание:
- 2. промежуточная часть:
- 3. апекс:

Б) медиальная часть

- 4. основание:
- 5. промежуточная часть:
- 6. апекс:

Левая доля:

А) латеральная часть

- 7. основание:
- 8. промежуточная часть:
- 9. апекс:

Б) медиальная часть

- 10. основание:
- 11. промежуточная часть:
- 12. апекс:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб; 2000; 309 с.
2. Библиотека патологоанатома // Сертификация, стандарты и качество патологоанатомических исследований; Вып. 69, Санкт-Петербург: 2006.
3. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы. Клиническая онкология 1999; 1(1): 5—8.
4. Грачева Л. Выявление и предоперационный прогноз клинически незначимого рака предстательной железы // РМЖ. - Т. 5. М4. -1997.
5. Карякин О.Б. Приоритеты в лечении различных стадий рака предстательной железы. - Материалы II Российской онкологической конференции. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. 1998 М.
6. Коган М.И., Якимчук Т.П., Шишков А.В., Волдохин А.В. Сравнительный анализ диагностических методов при первичном обследовании больных раком простаты. Урол и нефрол 1999; 3: 38—41.
7. Козлов В.П., Мазанов г.п., Ментешов И.В. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака предстательной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1999.-МЗ.
8. Красный С.А., Поляков с.л. Внутривещное ультразвуковое исследование в диагностике рака мочевого пузыря и предстательной железы / Новости лучевой диагностики. - 2001. -МІ-2. - С. 40-46.
9. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Канн яд. и др. Радикальная простатэктомия у больных раком предстательной железы без признаков экстракапсулярной инвазии / В кн.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы II Всероссийской конф. - Обнинск, 1997.
10. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.Н., Крохотина Л.В. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. - М., 2000.
11. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. М; 1999.
12. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс, 1999.
13. Матвеев Б.л., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. - М., 2000.
14. Пожарийский К.М., Воробьев А.В.//Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии. Практич. онкол. №2(6) 2001 с. – 17-22.
15. Пушкарь Д.Ю. и др. Радикальная простатэктомия. М.: Медпресс-информ. 2002.
16. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. М., Медпресс-информ. 2003.

17. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека // Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1982, 512 с.
18. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Издание 3-е, дополненное и переработанное. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина – Казань, 2004. – 456 с., с ил.
19. Харченко В. П. Рак предстательной железы: проблемы диагностики. // Лечащий Врач 01 "Открытые системы" 1999.
20. Шульпекова Ю. Рак предстат. железы//рмж. - Т. 7. - м 10. - 1999.
21. Alexander E.E., Qian J.Q., Wollan P.C. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration // Urology. - 1996. - Vol. 47. P. 693-698.
22. Alsikafi NF, Brender CB, Gerber GS et al. Urology 2001; 57: 296–300.
23. Anderson K.E. The concept of Uroselective. Urol. - 1998. - Vol. 33 - P. 7-11.
24. Bai X.Z., Masters J.R., Stafford M., Parkinson M.C. Prognostic markers in clinically localized prostate cancer // Int. J. Oncol. – 1999. – V. 14, № 4. – P. 785-791.
25. Barry M. Natural history of untreated benign prostatic hyperplasia // The epidemiology of prostate disease Ed. M.Garraway. - Heidelberg: Springer - Verlag, 1994.
26. Bostwick D.G. High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia // Cancer. - 1995. - V. 75. - P. 1823-1836.
27. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive // Europ. Urol. – 16. – Vol. 30 P. – 145-152.
28. Bostwick D.G., Shan A., Qian J., Jenkins R.B. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma // Cancer. – 1999. – V. 83. – P. 1995-2005.
29. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL et al. Am J Surg Pathol 1999; 23: 257–62.
30. D.S.Coffey (Eds). Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. - Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. - P. 838-853.
31. Debryne F.M.J., Jardin A., Collo; D. et al. Sustained Release Alfuzosin, Finasteride and the Combination of Both in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. - 1998. - Vol. 34. - P. 169-175.
32. Delahunt B, Nacey JN. Pathology 1998; 30: 247–56.
33. Epstein HJ. Potter SR. J Urol 2001; 166: 402–10.
34. Epstein J.I., Catichae/ M.J., Pizov G., Walsh P.C. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with 10ng-term follow-up // J. Urol. - 1993. - Vol. 150. - P. 135-141.
35. Epstein J.I., Catichae/ M., Partin A. W, Walsh P.C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multicenter analysis of 185 clinical stage b adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up // J. Urol. - 1993. - Vol. 149. P.1478-1481

36. Epstein J.I., Pizov G., Wash P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy // *Cancer*. 1993. - Vol. 71. - P. 3582-3593.
37. Garraway W.M., Russe E.B., Lee R.J. et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly // *Br. J. an. Pract.* - 1993. - Vol. 43. - P. 318-321.
38. Gormley G.J., Stoner E., Breskewitz R. C. et al. The effect of finasteride in ten with benign prostatic hyperplasia // *New Engl. J. MOO.* - 1992. - Vol. 327. - P. 1185-1191.
39. Helpap B. Prognostic factors of prostate carcinoma // *Pathologe.* – 1998. – V. 19, № 1. – P. 42-52.
40. Jardin A. et al. Long term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 24-30 month survey // *Br. J. Urol.* - 1994. - Vol. 74. - P. 579-584.
41. Kadmon D, Weinberg A.D, Williams R.H. // Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. Vol. 155. - P. 1655-1657.
42. Kahn D, Williams R.D., Sedin D W: // Radioimmunoscintigraphy with 111 indium labeled CYT -356 [or the detection of occult prostate cancer recurrence // *J. Urol.* - 1994. Vol. 152. - P. 1490-1495.
43. Lars Egevad, M.D., Ph.D., William C., Jonathan I. Humphrey PA. *Prostate Pathology*. ASCP PRESS, 2003.
44. Littrep P.J., Kane R.A., Williams C.R. et al/. Determination of prostate volume with TRUS for cancer screening. Part 1. Comparison with PSA assays // *Radiology.* - 1991. - Vol. 178. P.537-542.
45. Lukacs B., Grange J. c., Core D, McCarthy C. History of 7093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years // *Eur. Urol.* 2000. - Vol. 37. - P. 183-190.
46. MacLennan GT, Resnik MI, Bostwick DG. *Pathology for Urologist*. Saunders. 2003.
47. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981;2:35-49.
48. Mostofi F.K. *Histological typing of prostate tumors.* - Geneva: WHO, 1980. -26 p.
49. McConne// J.D. Guidelines for diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia // *Textbook of benign prostatic hyperplasia* //Ed. R. Kirby. - Oxford: ISIS Medical Media, 1996. - P. 507-525.
50. McConne// J.D., Braskewitz R., Wash P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 557-563.
51. Oesterling J.E., Brender C.B., Epstein J.I. // Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate // *J. Urol.* - 1987. - Vol. 138. P. 92-98.

52. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. // Serum prostate-specific antigen in a communitybased population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges // JAMA. 1993. - Vol. 270. - P. 860-864.

53. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstrah E.J. et al. The periurethral glands do not have a clinically significant effect on the serum PSA concentration abstract submitted to the 1995 Anal American Urological Association Meeting. Las Vegas. - 1995, April24-28.

54. Oesterling J.E., Tekohardani A.H., Martin S.K. // The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration // J. Urol. (Baltimore).1996. - Vol. 155. - P.]658-]660.

55. Oesterling J.E., Cooner W.H., Jacobsen S.J. // Influence of patient age on the serum PSA concentration: an important clinical observation // Urol. Clin. N. Amer. - 1993. Vol. 20. - P. 671.

56. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. IARC Press Lyon, 2004. P. 359.

57. Peters D.H., Sorkin E.M. Finasteride. A review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia //Drugs. - 1993. - Vol. 46. - P. 177-208.

58. Reyes AO, Humphrey PA. Am J Clin Pathol 1998; 109: 416–22.

59. Rogatsch H, Moser P, Volgger H et al. Hum. Pathol 2000; 31: 1102–7.

60. Sakr W.A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: additional links to a potentially more aggressive prostate cancer? // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – V. 90, № 7. – P. 486-487.

61. Wash P.C., Partin A. W, Epstein J./. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years // J. Urol. - 1994. - Vol. 152. P.1831-1836.

62. Weinstein M.H., Epstein J.I. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Hum Pathol. - 1993. \bl. 24. - P. 264-629.