

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	9
Список сокращений и условных обозначений	13

ЧАСТЬ 1. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 1. Эпидемиология и этиология

1.1. Эпидемиология	19
1.2. Этиология	20

Глава 2. Классификация и системы стадирования

2.1. Классификация	31
2.2. Индекс Глисона и Международного общества урологической патологии (2019)	33
2.3. Клинически значимый рак предстательной железы	35
2.4. Прогностическая значимость стратификации	36

Глава 3. Диагностика

3.1. Скрининг и индивидуальное раннее выявление	41
3.2. Клиническая диагностика	43
3.3. Морфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы	65
3.4. Показания к биопсии	74
3.5. Стратегия биопсии	77
3.6. Подходы к биопсии предстательной железы	80
3.7. Какой диагностический путь применять в клинической практике?	81
3.8. Диагностика: стадирование	83

Глава 4. Лечение

4.1. Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни	87
4.2. Варианты лечения	95
4.3. Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы	153
4.4. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения	176
4.5. Системная терапия при раке предстательной железы	192
4.6. Лечение метастатического рака предстательной железы	202
4.7. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	212

Глава 5. Наблюдение

5.1. Выжидательная тактика	232
----------------------------------	-----

5.2. Активное наблюдение	232
5.3. Наблюдение после местного лечения	234
5.4. Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам)	239
Глава 6. Качество жизни у пациентов с раком предстательной железы	244
6.1. Введение	244
6.2. Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы.	244
6.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы.	247
ЧАСТЬ 2. РАК ЯИЧКА.	251
Глава 7. Эпидемиология, этиология и патогенез	253
7.1. Эпидемиология	253
7.2. Этиология, патогенез.	254
7.3. Патоморфологическая классификация.	255
Глава 8. Стадирование и прогноз	257
8.1. Стадирование.	257
8.2. Прогностические группы Международного союза по борьбе с раком.	259
8.3. Прогностическая классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям.	259
8.4. Факторы риска рецидива герминогенных опухолей I клинической стадии	261
Глава 9. Диагностика	262
9.1. Симптомы и физикальный осмотр	262
9.2. Методы визуализации.	262
9.3. Опухолевые маркеры.	265
9.4. Хирургическое лечение.	266
9.5. Патоморфологическое исследование яичка	268
9.6. Скрининг.	268
Глава 10. Терапия	270
10.1. Герминогенные опухоли яичка.	270
10.2. Метастатические герминогенные опухоли	274
10.3. Оценка эффективности химиотерапии и последующее лечение	277
Глава 11. Наблюдение.	287
Глава 12. Негерминогенные опухоли яичка.	289
12.1. Сперматоцитарные опухоли	289
12.2. Опухоли стромы полового тяжа, гонадной стромы	289
12.3. Паратестикулярные опухоли придатка яичка или семенного канатика.	291
12.4. Вторичные опухоли яичка.	291

ЧАСТЬ 3. РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА	293
Глава 13. Эпидемиология, этиология и патогенез	295
13.1. Определение.	295
13.2. Эпидемиология	295
13.3. Факторы риска, прогноз и профилактика	296
13.4. Патоморфология.	296
Глава 14. Стадирование и Международная классификация стадий злокачественных новообразований	302
Глава 15. Диагностика и стадирование	306
15.1. Первичная опухоль	306
15.2. Регионарные лимфатические узлы	308
Глава 16. Лечение.	311
16.1. Первичная опухоль	311
16.2. Клинические признаки поражения регионарных лимфатических узлов (cN1–cN3)	321
16.3. Клиническая стадия N3 (cN3).	324
16.4. Роль мультимодальной химиотерапии, лучевой терапии при поражении (регионарных) лимфатических узлов	329
16.5. Системная и паллиативная терапия при распространенном процессе	334
Глава 17. Наблюдение и качество жизни.	338
17.1. Прогноз	338
17.2. Когда и как наблюдать.	339
17.3. Рецидив первичной опухоли	339
17.4. Регионарный рецидив	339
17.5. Качество жизни и психологическая поддержка	339
17.6. Централизация специалистов по лечению рака полового члена	341
ЧАСТЬ 4. РАК МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНОГО КАНАЛА	343
Глава 18. Эпидемиология, этиология, патогенез	345
18.1. Определение.	345
18.2. Эпидемиология	345
18.3. Этиология.	345
18.4. Стадирование по Международной классификации стадий злокачественных новообразований	346
18.5. Симптоматология.	347
Глава 19. Диагностика и стадирование	349
Глава 20. Лечение рака уретры у мужчин.	354
20.1. Хирургическое лечение.	354
20.2. Системная химиотерапия	359
Глава 21. Особенности диагностики и лечения рака уретры у женщин	361

21.1. Диагностика	361
21.2. Лечение	362
Глава 22. Наблюдение, прогноз заболевания, профилактика	363
22.1. Наблюдение	363
22.2. Прогноз заболевания	363
22.3. Профилактика	364
Предметный указатель	365

ЧАСТЬ 1

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛАВА 1

Эпидемиология и этиология

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодно во всем мире онкологические заболевания первично выявляются у 9 млн человек и являются причиной смерти около 5 млн человек; это общая причина 10% всех случаев смерти в мире и 2-я после сердечно-сосудистых заболеваний — в развитых странах. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 5-е место среди ведущих причин смерти во всем мире и по распространенности у мужчин уступает только раку легких. По оценкам GLOBOCAN, на протяжении последних 15 лет отмечается неуклонный рост числа вновь выявленных случаев РПЖ, причем распространенность этого заболевания выше в развитых странах. Различия в частоте случаев заболевания во всем мире обусловлены применением разных способов диагностических исследований. К концу 2023 г. во всем мире было диагностировано 1 466 680 новых случаев РПЖ, из которых на долю российских пациентов пришлось около 19% (РПЖ впервые был выявлен у 58 847 человек).

До 2040 г. число новых случаев РПЖ увеличится предположительно до 2 293 818, тогда как смертность возрастет незначительно, на 1,05%.

В 2012–2023 гг. прирост стандартизированного показателя заболеваемости оказался наивысшим среди опухолей всех локализаций и составил >121%. В настоящее время наблюдается положительная тенденция к снижению смертности от РПЖ примерно на 1,0–1,5% в год, летальность в течение 12 мес с момента установления диагноза в 2021 г. составила 7,1%. Стабильное снижение смертности обусловлено прогрессом как в изучении, профилактике и лечении, так и в диагностике рака.

В результате активного внедрения в клиническую практику такого показателя, как уровень простатспецифического антигена (ПСА), а также применения новых методов визуализации и скрининга РПЖ вектор диагностики сместился в сторону успешного лечения и мониторингирования РПЖ.

Развитие молекулярной биологии, генетики и нанотехнологий позволяет внедрять в клиническую практику новые маркеры РПЖ, из которых наиболее изученными и перспективными являются [-2]проПСА¹, антиген рака простаты 3 (prostate cancer antigen 3, PCA3) и индекс здоровья простаты

¹ проПСА — про-простатспецифический антиген.

(prostate health index, PHI). Тем не менее проблемы, связанные с гипердиагностикой клинически незначимого РПЖ и поздним выявлением агрессивных форм, по-прежнему остаются главными в онкоурологии. Перспектива внедрения в клиническую практику новых маркеров и замены ПСА требует глубокого всестороннего анализа, однако уже сегодня следует отметить, что их применение актуально в случаях, когда необходимо принять решение о проведении первичной/повторной биопсии предстательной железы (БПЖ), а также выявить процессы метастазирования и биохимического рецидива РПЖ на самых ранних стадиях. Благодаря активному развитию протеомики и лабораторной диагностики было обнаружено свыше 200 потенциальных биомаркеров РПЖ. Каждый маркер РПЖ или тест, разрабатываемый на основе уже имеющихся маркеров, классифицируется как диагностический (скрининговый), прогностический или как маркер стратификации. Кроме того, ряд биомаркеров, выделенных из крови, мочи, эякулята или ткани предстательной железы (ПЖ), может иметь большое значение для принятия решения относительно целесообразности биопсии и выявления клинически значимого рака.

1.2. ЭТИОЛОГИЯ

1.2.1. Семейный анамнез, генетические факторы

Расовая/этническая принадлежность связана с более высокой частотой развития РПЖ. Результаты исследований показали, что заболеваемость РПЖ и смертность от него среди афроамериканцев являются самыми высокими в мире; для них характерно развитие заболевания в более раннем возрасте по сравнению с представителями других рас и народностей. Это отражено в данных не только для афроамериканцев, но и для населения Карибских островов, а также для представителей негроидной расы, проживающих в Европе. Это предполагает наличие у них общих специфических генов, которые являются более чувствительными к мутациям, задействованным в патогенезе РПЖ, а также то, что эти мутации ассоциированы с развитием более агрессивных форм рака. Частота встречаемости РПЖ среди афроамериканцев в 40 раз выше, чем среди населения Африки. Такие различия предполагают, что важную роль в этиологии РПЖ играют также факторы внешней среды, а вариабельность показателя заболеваемости может быть обусловлена гиподиагностикой, использованием различных методов скрининга и расхождением в порядке оказания медицинской помощи. Для РПЖ характерна семейная/генетическая предрасположенность. Если три родственника пациента и более имели диагноз РПЖ или если у двух родственников РПЖ был диагностирован в раннем возрасте (<55 лет), то можно говорить о развитии истинного наследственного РПЖ. Было выявлено, что риск развития РПЖ повышается в несколько раз, когда наследуются аллели «риска» с высокой пенетрантностью, в отличие от более распространенных локусов с низкой пенетрантностью, которые способствуют лишь умеренному повышению риска.

1.2.1.1. Герминальные мутации и рак предстательной железы

Большинство исследований посвящены не только поиску генов, задействованных в патогенезе наследственной формы РПЖ, но также анализу мутаций, возникающих при приобретенной форме. У мужчин с ненаследственным РПЖ чаще выявляются герминальные мутации: *BRCA2* (5,35%), *CHEK2* (1,9%), *ATM* (1,6%), *BRCA1* (0,9%) и *PALB2* (0,4%). Т. Nyberg и соавт. в проспективном когортном исследовании с участием мужчин — носителей *BRCA1* и *BRCA2* подтвердили связь *BRCA2* с агрессивным течением РПЖ, а также с худшими результатами местного лечения [1].

Прицельный скрининг уровня ПСА у пациентов — носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* был оценен Е.С. Page и соавт. в исследовании МРАСТ: каждому пациенту в возрасте 40–69 лет проводился ежегодный анализ, а БПЖ рекомендовалась при повышении уровня ПСА >3,0 нг/мл. Полученные результаты показали, что через 3 года скрининга у носителей *BRCA2* показатели РПЖ и пропорция клинически значимых опухолей были выше, чем у остальных пациентов; между носителями мутации *BRCA1* и остальной группой не выявлено различий в возрасте или характеристиках опухоли [2].

В дополнение было установлено, что у мужчин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* определяется подтип НРС, характеризующийся развитием клинически агрессивных форм РПЖ. Кроме этого, показано, что мутации *BRCA2* коррелируют с увеличением частоты случаев РПЖ и белок *PALB2*, взаимодействующий с *BRCA2*, участвует в патогенезе семейных форм РПЖ. Считают, что X-хромосома также может участвовать в наследовании РПЖ, так как в ней расположен ген, кодирующий синтез андрогенового рецептора (AR), и у мужчин со спорадической и с наследственной формами РПЖ были выявлены мелкие делеции в области Xq26.3-q 27.3. В более поздних исследованиях с участием 301 семьи с наследственной формой РПЖ был установлен ряд других локусов, которые могут быть задействованы в патогенезе наследственных форм заболевания. В ряде исследований отмечено, что обнаружение инфекций, вызванных ретровирусами, у некоторых пациентов с РПЖ также свидетельствует о возможной взаимосвязи хронической ретровирусной инфекции и вызванного ею воспаления ткани с инфильтрацией опухолевыми клетками.

1.2.2. Факторы риска

Помимо установленных факторов риска развития РПЖ, включающих возраст, этническую принадлежность, генетические факторы и семейный анамнез, в настоящий момент описана роль различных экзогенных факторов и факторов окружающей среды в развитии или прогрессировании от латентного до клинически значимого РПЖ. Другие факторы, в отношении которых продемонстрирована положительная взаимосвязь с РПЖ, включают диету (повышенное потребление насыщенных жиров животного происхождения и красного мяса, сниженное потребление фруктов, овощей, витаминов и кофе), ожирение и гиподинамию, воспаление, гипергликемию, инфекции и воздействие химикатов или ионизирующего излучения. Существует множество доказательств того, что употребление в пищу определенных продуктов питания взаимосвязано с повышенным риском, в то время как употребление

других обладает защитным действием. При этом полученные данные противоречивы, а эффективной и доказанной профилактики РПЖ не разработано.

Правильная оценка факторов риска, возможно, поможет понять взаимосвязь между генетическими мутациями и определить роль факторов внешней среды в инициации таких мутаций и/или прогрессии опухоли. Более глубокое понимание этиологии и факторов риска, способствующих развитию РПЖ, позволит разработать меры по выявлению групп риска, эффективные методы скрининга, а также профилактические мероприятия.

1.2.2.1. Метаболический синдром

1.2.2.1.1. Ожирение

Жировая ткань представляет собой гетерогенную структуру, образованную преимущественно зрелыми адипоцитами, а также стромально-васкулярной фракцией, включающей перититы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и популяцию плюрипотентных стволовых клеток. Исторически воспринимаемая как пассивное депо для хранения энергии и обеспечения термоизоляции, в настоящее время жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Ожирение, являющееся следствием хронического позитивного энергетического баланса, характеризуется не только увеличением объема жировой массы, но и качественными изменениями ее функции. Гипертрофия адипоцитов приводит к дисфункции ткани и развитию состояния хронического субклинического воспаления, опосредованного усиленной секрецией провоспалительных адипокинов. Эпидемиологические данные убедительно ассоциируют ожирение с повышенным риском канцерогенеза в различных органах, включая пищевод, желудок, колоректальную зону, желчный пузырь, поджелудочную железу, эндометрий, яичники и почки [3].

Кроме того, избыточная масса тела коррелирует с агрессивным течением и прогрессированием уже установленных онкологических заболеваний, таких как рак ПЖ, молочной железы, эндометрия, почек, поджелудочной железы, пищевода и щитовидной железы [4].

Применительно к РПЖ клинические исследования демонстрируют, что жировая ткань активно влияет на процессы малигнизации, индуцируя опухолевый рост, инвазию и метастазирование. В случае экстрапростатического распространения опухолевые клетки формируют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани, вступая с адипоцитами в прямые и опосредованные молекулярные взаимодействия.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния ожирения на онкогенез и прогрессию опухоли, остаются предметом интенсивного изучения. Ключевыми медиаторами в диалоге между опухолевыми клетками и адипоцитами считаются адипокины. В условиях гиперплазии и гипертрофии жировой ткани секреторный профиль адипокинов изменяется, создавая проопухолевый фон. В частности, адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), формируя хроническую воспалительную среду, благоприятствующую опухолевой прогрессии. Отдельную роль играют лептин (обладающий пролиферативным и ангиогенным потенциалом) и адипонектин (обладающий преимущественно

защитными свойствами), дисбаланс которых напрямую ассоциирован с риском и агрессией РПЖ. Таким образом, жировая ткань активно модулирует биологический фенотип опухоли, способствуя приобретению ею агрессивных свойств [5].

1.2.2.1.2. Сахарный диабет, метформин

Гиперинсулинемия, являющаяся компенсаторным ответом на инсулинорезистентность в периферических тканях, признана значимым фактором, ассоциированным с канцерогенезом, в том числе с развитием и прогрессированием РПЖ [6]. Плейотропные эффекты инсулина не ограничиваются регуляцией гомеостаза глюкозы; будучи мощным митогеном, он способствует ускорению опухолевого роста и метастазирования [7]. Молекулярной основой этого процесса служит повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов (insulin receptor, IR), в частности изоформы IR-A, на мембране агрессивных опухолевых клеток, что подтверждено как *in vitro*, так и *in vivo* [8].

Лигандзависимая активация IR запускает ключевые пролиферативные и антиапоптотические сигнальные каскады — PI3K/протеинкиназа В/mTOR и MAPK/ERK, что в конечном итоге стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию и ингибирование программируемой клеточной смерти [9].

Таким образом, сочетание системной гиперинсулинемии с гиперэкспрессией IR на клетках РПЖ подтверждает гипотезу о непосредственном участии инсулина в патогенезе данного заболевания. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют положительную корреляцию между гиперинсулинемией, риском возникновения РПЖ и его агрессивным фенотипом. Хотя данные отдельных работ противоречивы, концентрации инсулина натошак, находящиеся в верхнем квантиле референсных значений, статистически значимо ассоциированы с повышенным риском РПЖ [10].

Кроме того, метформин — препарат, повышающий периферическую чувствительность к инсулину и подавляющий глюконеогенез в печени, — также ассоциирован со сниженным риском РПЖ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако метаанализы не выявили достоверной связи между терапией экзогенным инсулином и риском РПЖ, что указывает на комплексность механизмов и необходимость дальнейших исследований [11].

1.2.2.1.3. Холестерин, статины

По мнению F. Bravi и соавт., мужчины, имеющие повышенный уровень холестерина в крови, чаще заболевают РПЖ. Итальянские ученые опросили более 2750 мужчин старше 75 лет, среди которых 1294 страдали РПЖ. Участники исследования отвечали на вопросы о наличии некоторых сопутствующих заболеваний и патологических состояний, в частности гиперхолестеринемии (повышенный уровень холестерина в крови) и желчнокаменной болезни. Установлено, что мужчины с РПЖ имели высокий уровень холестерина на 50% чаще, чем мужчины, не страдающие заболеванием. При этом наиболее сильно эта зависимость была выражена у мужчин, имевших повышенный уровень холестерина к 50 годам. Кроме того, мужчины, у которых имелся РПЖ, на 26% чаще страдали желчнокаменной болезнью, сообщают исследователи. По мнению исследователей, взаимосвязь между РПЖ и желчнокаменной болезнью можно объяснить общим фактором риска — повышенным уровнем

холестерина. В свою очередь, статины способны стать эффективным средством для профилактики РПЖ. Однако для того, чтобы оценить потенциальную способность статинов уменьшать риск развития РПЖ, необходимы дальнейшие клинические исследования [12].

1.2.2.2. Диетические факторы

Красное мясо

В 2007 г. S. Rohrmann и соавт. показали, что у мужчин, потребляющих пять и более порций готовых мясных блюд в неделю, отмечается более высокий риск РПЖ по сравнению с мужчинами, потребляющими от одной до четырех порций в неделю [13].

Показано, что приготовление пищи с использованием высоких температур (в том числе на гриле или высоком огне) сопровождается образованием ароматических углеводов, обладающих мутагенным потенциалом гетероциклических аминов, а также соединений, содержащих нитрозогруппу, которые могут вызывать перекисное окисление липидов и повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) посредством образования свободных радикалов. В недавно опубликованном L.C. Bylsma и D.D. Alexander метаанализе не было показано взаимосвязи между потреблением красного или обработанного мяса и РПЖ [14].

Кальций, молоко и молочные продукты

Считается, что употребление в пищу молочных продуктов связано с некоторым увеличением риска развития РПЖ. В рамках исследования по наблюдению за медицинскими работниками ($n=47\ 885$) было оценено влияние употребления продуктов животного происхождения, белка и кальция. Через 24 года наблюдения РПЖ был диагностирован у 5861 мужчины, и его развитие было связано с употреблением в пищу большого количества кальция [15].

Овощи

Была продемонстрирована сильная связь употребления овощей из семейства крестоцветных и овощей рода *Brassica* (брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, капуста кочанная и репа) с более низким риском РПЖ. Растения из семейства крестоцветных обладают противоопухолевыми свойствами благодаря содержанию фенэтиллизотиоцианата, сульфорафана, фитохимических соединений и индол-3-карбинола. Тем не менее в более позднем исследовании не удалось обнаружить противоопухолевые свойства у овощей рода *Brassica* [16].

Продукты, содержащие сою и зеленый чай

Включение в рацион сои и зеленого чая сопровождалось снижением риска РПЖ и некоторых других видов рака. Полифенолы, содержащиеся в зеленом чае, способствуют уменьшению содержания инсулиноподобного фактора роста 1.

Томаты и ликопин

Томаты содержат большое количество ликопинов, которые обладают мощными антиоксидантными свойствами, а также профилактическим действием в отношении злокачественных новообразований. В рамках исследования по долгосрочному наблюдению за медицинскими работниками было показано, что употребление в пищу 2–4 порций томатного соуса в неделю связано

с уменьшением риска РПЖ. По результатам открытого исследования и фазы не установлена клиническая польза применения ликопина при распространенном РПЖ. В исследовании, в котором сравнивали ликопин и плацебо, также не выявлено снижения частоты встречаемости РПЖ.

Употребление алкоголя

Злоупотребление алкоголем [>15 г этанола в день или более 3 доз алкоголя (вино, крепкие спиртные напитки или пиво) в день] может выступать возможным фактором риска РПЖ и других злокачественных новообразований. По данным В.А. Dickerman и соавт., высокое потребление, а также полное воздержание от алкоголя повышают риск развития и смерти от РПЖ [17].

Кофе

Считается, что между употреблением кофе и риском развития РПЖ существует обратная взаимосвязь. Показано, что употребление кофе способствует значимому уменьшению риска распространенного РПЖ и смерти от РПЖ [18].

1.2.2.3. Гормонально-активные препараты

1.2.2.3.1. Ингибиторы 5- α -редуктазы

Наиболее перспективными и изученными препаратами, которые могут быть использованы в целях возможной хемотофилактики, являются финастерид и дутастерид — представители ингибиторов фермента 5- α -редуктазы, ответственного за превращение тестостерона в дигидротестостерон, самый распространенный и мощный представитель андрогенов в ткани ПЖ, который регулирует процессы эмбриогенеза и роста ПЖ, а также стимулирует развитие РПЖ. Эффективность терапии ингибиторами 5- α -редуктазы была оценена в двух исследованиях — PCPT и REDUCE. Было отмечено уменьшение показателя заболеваемости на 25% на фоне применения финастерида в течение 7 лет и на 23% на фоне использования дутастерида в течение 4 лет. Тем не менее результаты этих двух исследований подверглись критике по нескольким причинам, в том числе потому, что оценивали данные биопсий, проведенных ближе к концу исследования, а не выполненных в момент, когда у пациента отмечались повышенные концентрации ПСА или изменения при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). Консультативный комитет по онкологическим лекарственным средствам (ODAC) при Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), проанализировав повторно данные исследований PCPT и REDUCE, постановил, что их результаты свидетельствуют об отсутствии выраженного профилактического действия препаратов в отношении развития РПЖ, поэтому их применение в качестве мер химиопрофилактики в настоящее время необоснованно.

По данным исследования REDEEM, применение дутастерида оправдано при тактике активного наблюдения (АН) в группе больных РПЖ. Неуклонно растет количество работ, свидетельствующих о влиянии нестероидных противовоспалительных средств, в частности ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[®]), на уменьшение риска и частоты возникновения злокачественных новообразований, в том числе РПЖ. При этом полученные данные противоречивы, и для принятия окончательного решения в отношении меры профилактики требуется больше клинических данных и рандомизированных мультицентровых клинических исследований.

1.2.2.3.2. Тестостерон

В своей работе С.Ю. Калинин и соавт. пришли к выводу, что андрогенный дефицит является фактором риска развития и прогрессирования как метаболического синдрома, так и РПЖ [19]. Об этом свидетельствуют результаты наиболее крупного на сегодняшний день двойного слепого плацебоконтролируемого исследования роли коррекции гипогонадизма в лечении мужчин с метаболическим синдромом (Калинин С.Ю. и др., 2008), проведенного на 184 пациентах. В ходе исследования достоверно доказано, что у мужчин с метаболическим синдромом и гипогонадизмом необходима коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона, поскольку такая терапия оказывает положительный эффект в отношении всех компонентов метаболического синдрома (масса тела, окружность талии, уровень в крови глюкозы, инсулина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) [20]. Известно, что низкий уровень тестостерона в крови нарушает гормональный баланс в простате, который ведет к пролиферации железистого эпителия за счет активации 5- α -редуктазного механизма, роль которого в патогенезе РПЖ активно обсуждается. Существует критический ангионеогенез для выживания опухоли, при исследовании которого выяснилось, что андрогены регулируют уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в моделях РПЖ [21]. G. Schatzl и соавт. (2003) показали, что плотность микрососудистого русла обратно пропорционально связана с уровнем тестостерона сыворотки у мужчин с недавно диагностированным РПЖ [22].

Низкий уровень тестостерона, который часто наблюдается при метаболическом синдроме, патогенетически связан с более агрессивным РПЖ. В ретроспективном анализе мужчины с низким уровнем тестостерона плазмы (<3 нг/мл) имели более высокий риск РПЖ высокой градации по Глисон. Низкий уровень тестостерона был достоверно связан с более высоким ПСА и положительными краями при радикальной позадилонной простатэктомии. Низкий уровень тестостерона крови патогенетически связан с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью как через объем мышечной ткани, так и через специфические трансмиттеры, среди которых наиболее изучен инсулиноподобный фактор роста 1 [23].

1.2.2.4. Другие факторы риска

Возраст

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, диагностируемых у мужчин пожилого возраста по всему миру. Установлено, что у представителей европеоидной расы с неотягощенным семейным анамнезом по РПЖ выраженное увеличение риска происходит после достижения возраста 50 лет, а у представителей негроидной расы или мужчин с отягощенным анамнезом — после достижения возраста 40 лет. В ряде проведенных исследований показано, что на момент аутопсии мужчин в возрасте ≥ 50 лет, умерших не от РПЖ, были выявлены гистологические признаки заболевания. В связи с этим с учетом подчас бессимптомного течения РПЖ пожилые мужчины с другой соматической патологией имеют большую вероятность умереть от других состояний или заболеваний, чем от РПЖ.

Рацион и образ жизни

Как было показано в нескольких исследованиях с участием иммигрантов, переезжающих из развивающихся стран в страны с более высоким уровнем жизни, рацион может играть важную роль в развитии РПЖ: «вестернизация» образа жизни способствовала повышению уровня заболеваемости РПЖ. Так, L.W. Chu и соавт. сообщили, что при сравнении с людьми, проживающими в Африке, частота встречаемости РПЖ среди афроамериканцев была в 40 раз выше [24]. В то же время A.W. Hsing и соавт. показали, что по сравнению с мужчинами, проживающими в Китае, частота встречаемости РПЖ среди китайцев, проживающих в США, была выше в 16 раз, что предполагает важную роль факторов окружающей среды [25].

Насыщенные жиры животного происхождения

Результаты многочисленных исследований показали, что существует положительная корреляция смертности от заболеваний ПЖ с употреблением мяса, жиров и молочных продуктов. В недавно выполненном исследовании W.J. Aronson и соавт. методом «случай–контроль» с участием пациентов, достигших возраста 60 лет, было установлено, что высокое потребление жиров в целом связано со статистически значимым увеличением риска развития РПЖ [26].

Было также показано, что высококалорийная диета с содержанием насыщенных жиров животного происхождения стимулирует рост клеток РПЖ за счет увеличения концентраций циркулирующих андрогенов, в то время как переход на питание с низким содержанием жиров способствует уменьшению концентраций тестостерона. В связи с этим избыточное употребление в пищу жиров способствует увеличению выраженности оксидативного стресса и содержания активных форм кислорода, которые воздействуют на клетки, вызывая перекисное окисление и, как следствие, повреждение ДНК.

Значение метаболизма липидов и их метаболитов для патогенеза РПЖ также продемонстрировано в исследованиях у мышей, в которых было установлено, что жир, содержащийся в пище, является важным фактором, влияющим на рост злокачественного новообразования ПЖ. Несмотря на то что в ряде исследований не были выявлены различия со стороны роста опухоли и выживаемости мышей, которые получали «западную» диету, в других исследованиях наблюдали задержку роста опухолевых клеток у мышей, получавших питание с низким содержанием жира, входящего в состав кукурузного масла. Это предполагает, что количество и тип жиров являются крайне важными факторами. Что касается механизма, кукурузное масло может стимулировать опухолевый рост, так как содержит линоленовую кислоту, которая является основной ω_6 -жирной кислотой в составе масла. Из арахидоновой кислоты — метаболита линоленовой кислоты — синтезируются несколько провоспалительных простагландинов, включая простагландин E2, который стимулирует пролиферацию клеток, а также 5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, образующаяся в результате действия фермента 5-липоксигеназы, экспрессия которой в клетках злокачественного новообразования ПЖ значительно увеличена. Следовательно, снижение потребления в пищу ω_6 -жирных кислот может способствовать уменьшению роста опухоли. В отличие от провоспалительного действия ω_6 -жирных кислот, содержащихся, например, в кукурузном масле, ω_3 -жирные кислоты обладают протективным действием на рост злокачественных клеток.

Витамин D

Между воздействием солнечного излучения или ультрафиолетовых лучей спектра В и заболеваемостью РПЖ установлена обратная взаимосвязь: дефицит витамина D, как и его избыток, могут способствовать увеличению риска развития РПЖ. Результаты проведенных Т.С. Chen и М.Ф. Holick биохимических исследований подтверждают участие витамина D в гиперплазии ПЖ [27].

Витамин E и селен

Токоферолы, содержащиеся в витамине E, обладают мощным протективным и антиоксидантным действием на клетки, а также свойством подавлять рост опухолевых клеток. Результаты исследований, посвященных оценке взаимосвязи между витамином E и риском развития РПЖ, противоречивы. Согласно данным исследования АТВС, включение в рацион курящих мужчин добавок, содержащих витамин E, не сопровождалось уменьшением заболеваемости РПЖ [28].

Между употреблением селена и развитием РПЖ установлена обратная взаимосвязь. В исследовании, проведенном К.Ж. Helzlsouer и соавт., было показано, что высокое содержание селена в рационе способствует уменьшению риска развития РПЖ на 50–60% [29].

Согласно результатам исследования SELECT добавление к рациону только селена или селена в комбинации с витамином E не сопровождается какими-либо благоприятными эффектами [30].

Фолиевая кислота и витамин B₁₂

Поступление недостаточного количества фолатов и витамина B₁₂ может способствовать нарушению процесса метилирования и вести к развитию злокачественных новообразований, поскольку эти незаменимые витамины участвуют в метилировании, синтезе и репарации ДНК. Результаты экспериментов *in vitro*, *in vivo* и ряда генетических исследований указывают на роль повышенных концентраций фолатов в развитии агрессивных форм РПЖ [31].

В метаанализе, опубликованном в 2010 г., было установлено, что более высокие концентрации витамина B₁₂ и фолатов способствуют незначительному (на 12%) увеличению риска РПЖ [32].

Ожирение, инсулин и физическая активность

Установлено, что ожирение ассоциировано с развитием распространенных и агрессивных форм РПЖ, а высокий индекс массы тела — с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом. Ожирение, особенно в сочетании с гиподинамией, ведет к развитию инсулинорезистентности и уменьшению захвата глюкозы. Это, в свою очередь, вызывает постоянное повышение уровня инсулина в крови. Инсулин — гормон, стимулирующий рост и пролиферацию, поэтому целесообразно добавить его в список факторов риска, способствующих развитию и/или прогрессированию РПЖ. В связи с тем что ожирение является одним из возможных факторов низкой выявляемости РПЖ, клиницистам следует учитывать значение индекса массы тела при интерпретации результатов общего простатспецифического антигена (оПСА). У пациентов с РПЖ, которые регулярно занимаются физическими упражнениями, отмечаются более низкие концентрации ПСА, и показания к назначению андроген-депривационной терапии (АДТ) у них возникают позже (в среднем на 2 года) по сравнению с пациентами того же возраста, ведущими менее активный образ жизни.

Курение

Активное и пассивное курение сигарет рассматривают в качестве канцерогенного фактора. В большинстве эпидемиологических исследований взаимосвязь между курением и заболеваемостью РПЖ не установлена. В то же время в ряде когортных исследований было зарегистрировано 2–3-кратное увеличение риска развития РПЖ у мужчин, выкуривающих одну и более пачек сигарет в день, по сравнению с некурящими.

Хроническое воспаление и простатит

В 1863 г. Р. Вирхов первым установил, что в образцах ткани злокачественного новообразования определяются плотные скопления лейкоцитов, что предполагает наличие положительной связи воспаления с раком. Научно обоснованные данные подтверждают роль воспалительных ответов в регуляции микроокружения опухоли посредством ремоделирования внеклеточного матрикса и стимуляции смены фенотипа клеток с эпителиального на мезенхимальный. У пациентов с повышенной концентрацией ПСА часто определяется воспаление в ткани ПЖ, которое выявляют при гистологическом исследовании биопатов. Недавно был выявлен биомаркер, который можно использовать в качестве фактора прогноза прогрессии опухоли в связи с воспалением ПЖ у пациентов с РПЖ, — медиатор эффекторных воспалительных клеток пентраксин 3. Хроническое воспаление вызывает пролиферативную воспалительную атрофию, в результате которой возможно развитие простатической интраэпителиальной неоплазии. Следует отметить, что у мужчин с симптомами простатита вероятность постановки диагноза РПЖ выше в связи с более частым выполнением биопсии.

Инфекции, передаваемые половым путем

Первые упоминания об этиологической роли инфекций, передаваемых половым путем, в развитии РПЖ относятся к началу 1950-х годов. В крупном популяционном исследовании, выполненном R.B. Hayes и соавт. среди афроамериканцев и мужчин европеоидной расы, выявлено увеличение риска РПЖ у мужчин, перенесших гонорею или сифилис [33].

Было также показано, что вирус папилломы человека (ВПЧ), который встречается при РПЖ и в здоровой ткани ПЖ, способен вызывать трансформацию клеток ПЖ *in vitro*. По данным метаанализа, опубликованного Y. Lin и соавт., между РПЖ и инфекцией ВПЧ 16-го подтипа существует слабая взаимосвязь, а между РПЖ и инфекцией ВПЧ 18-го подтипа взаимосвязь отсутствует полностью [34].

Вазэктомия

Взаимосвязь между вазэктомией и риском развития РПЖ была изучена в рамках исследований методом «случай–контроль» и когортных исследований, результаты которых оказались противоречивыми. По данным некоторых авторов, вазэктомия способствовала увеличению риска РПЖ на 70%, в то время как, по другим данным, риск был меньше. Биологические исследования, которые смогли бы описать механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между вазэктомией и РПЖ, к настоящему времени не проведены.

Частота эякуляции/циркумцизия

В течение многих лет постепенно накапливались данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между эякуляцией и более низкой вероятностью

развития РПЖ. Одним из биологических механизмов могут быть «застойные явления в ПЖ» — данная гипотеза подразумевает накопление в ткани ПЖ секрета, обладающего потенциальным канцерогенным действием. В 2004 г. в рамках исследования по долгосрочному наблюдению за медицинскими работниками (HPFS) на основании данных 8-летнего периода наблюдения была установлена значимая положительная связь частоты эякуляции с риском развития РПЖ. В исследовании, опубликованном J.R. Rider и соавт. в 2016 г., в которое были включены 32 000 пациентов, показано, что у мужчин, у которых эякуляция возникала ≥ 21 раз в месяц, риск высокодифференцированного РПЖ был примерно на 20% ниже, чем у мужчин, у которых число эякуляций в месяц было $\leq 4-7$ раз (по данным 18-летнего периода отдаленного наблюдения). Годом позже было проведено исследование методом «случай–контроль», включившее выборку меньшего размера (2141 мужчина в возрасте от 20 до 50 лет). В этом исследовании были получены слабые доказательства в пользу наличия обратной взаимосвязи между частотой эякуляции в течение четвертого десятилетия жизни и распространенным РПЖ, на которую также существенно не влияло число новых половых партнеров. Связь частоты эякуляции в течение третьего и пятого десятилетий жизни с развитием РПЖ в том же исследовании не установлена. По данным N. Pabalan и соавт., циркумцизия обладает небольшим протективным эффектом.

Влияние лучевых методов диагностики и ультрафиолетового облучения

Ионизирующее излучение, возникающее в ходе различных рентгенологических, ядерно-магнитных методов исследования и компьютерной томографии (КТ), может вызывать повреждение ДНК. Несмотря на то что клетки способны восстановить большую часть повреждений, в некоторых случаях небольшие участки остаются измененными, что в последующем может привести к мутациям. Однако облучение в рамках медицинских процедур является незначительным, и в настоящий момент нет ни одного исследования, которое подтвердило бы роль ионизирующего излучения в увеличении риска РПЖ. Влияние ультрафиолетовых лучей, наоборот, снижает риск развития РПЖ. Биологической основой такой взаимосвязи, по мнению W.B. Grant и A.N. Peiris, являются особенности синтеза и физиологического действия витамина D. В развитии РПЖ доказана роль различных канцерогенных веществ в окружающей среде. В первую очередь к ним относят инсектициды, гербициды и другие органические соединения.

Список литературы



ГЛАВА 2

Классификация и системы стадирования

Как известно, РПЖ имеет мультифокальный рост и в 70% случаев локализуется в периферической зоне, в 25% — в центральной и около 5% случаев — в переходной зоне ПЖ. Заболевание редко встречается у мужчин моложе 50 лет, вместе с тем многочисленные аутопсийные исследования у мужчин в возрасте 30–40 лет примерно в 20% случаев показали наличие микроскопических очагов латентного рака в ПЖ. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются. Принято считать, что по достижении опухоли объема 0,5 см³ новообразование становится клинически значимым и требует проведения соответствующего лечения. Наиболее распространенной злокачественной опухолью ПЖ является ацинарная аденокарцинома.

2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация опухолей предстательной железы, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2016

I. Эпителиальные опухоли.

- *Ацинарная аденокарцинома.*
 1. Атрофический тип.
 2. Псевдогиперпластический тип.
 3. Микрокистозный тип.
 4. Аденокарцинома с пенистыми клетками.
 5. Муцинозный (коллоидный) тип.
 6. Перстневидно-клеточный тип.
 7. Плеоморфный гигантоклеточный тип.
 8. Саркоматоидный тип.
- *Интрадуктальная карцинома.*
- *Дуктальная (протоковая) карцинома.*
 1. Крибриформная карцинома.
 2. Папиллярная карцинома.
 3. Солидная карцинома.

- Уротелиальная карцинома.
- Плоскоклеточные опухоли.
 - ◊ Аденосквамозная карцинома.
 - ◊ Плоскоклеточная карцинома.
 - ◊ Базально-клеточная карцинома.

II. Нейроэндокринные опухоли.

- Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой.
- Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль.
- Мелкоклеточная нейроэндокринная опухоль.
- Крупноклеточная нейроэндокринная опухоль.

III. Мезенхимальные опухоли.

- Стромальная опухоль с неизвестным потенциалом злокачественности.
- Стромальная саркома.
- Лейомиосаркома.
- Рабдомиосаркома.
- Лейомиома.
- Ангиосаркома.
- Синовиальная саркома.
- Воспалительная миофибробластическая опухоль.
- Остеосаркома.
- Недифференцированная плеоморфная саркома.
- Солитарная фиброзная опухоль.
- Солитарная фиброзная опухоль, злокачественная.
- Гемангиома.
- Гранулярно-клеточная опухоль.

IV. Гематолимфоидные опухоли.

- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.
- Хроническая лимфоцитарная лейкоemia/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.
- Фолликулярная лимфома.
- Лимфома мантийной зоны.
- Острая миелоидная лейкоemia.
- В-лимфобластная лейкоemia/лимфома.

V. Разные опухоли.

- Цистаденома.
- Нефробластома.
- Рабдоидная опухоль.
- Герминогенно-клеточные опухоли.
- Светлоклеточная аденокарцинома.
- Меланома.
- Параганглиома.
- Нейробластома.

В 75–80% случаев ацинарная аденокарцинома локализуется в задней/заднелатеральной периферической зоне, примерно в 15–20% случаев возникает в центральной зоне и менее чем в 5% случаев — в переходной зоне ПЖ.

2.2. ИНДЕКС ГЛИСОНА И МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (2019)

Основной метод диагностики РПЖ — гистоморфологическая оценка БПЖ, включающая оценку архитектурных, цитологических и некоторых сопутствующих признаков. Среди наиболее распространенных морфологических признаков аденокарциномы ПЖ выделяют нарушение архитектоники желез, крупные гиперхромные ядра, хорошо видимые ядрышки, фигуры митоза и апоптотические тельца, амфифильную цитоплазму, голубой муцин, наличие розового аморфного секрета и кристаллоидов. Оценку степени дифференцировки аденокарциномы ПЖ проводят согласно шкале Глисона (Gleason score). Сумма баллов по системе градации Глисона является важным параметром, используемым в прогностических номограммах, например в номограммах Партина и Каттана (Alan W. Partin, Michael W. Kattan) [1]. Первоначальная система градации, предложенная Дональдом Глисоном (Donald Gleason) в 1966 г., претерпела несколько пересмотров. Наиболее значимыми были пересмотры 2005 и 2012 гг. (**рис. 2.1**)

Классификация аденокарциномы ПЖ по системе градации Глисона основывается на разнице в архитектонике железистых структур опухоли.

Выделяют пять степеней градации (грейдов).

Грейд 1 представляет собой ограниченный узел, состоящий из плотно расположенных, одинаковых по форме (от круглых до овальных), хорошо сформированных желез с отсутствием или минимальной инфильтрацией ими окружающей стромы ПЖ.

Использование этих строгих критериев достаточно редко и спорно в современной практике, требует выполнения иммуногистохимического типирования. Грейд 1 часто описывается как атипичная аденоматозная гиперплазия и в настоящее время не используется в диагностике РПЖ.

Грейд 2 — узел с минимальной периферической инфильтрацией стромы, состоящий из мелких, одинаковой формы, менее тесно расположенных желез. Встречается также редко и, как правило, обнаруживается в переходной зоне ПЖ. Обычно грейд 2 связан с более высоким грейдом и может быть рассмотрен как вторичный паттерн в образцах, полученных после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ. В настоящее время грейд 2 не рекомендован для использования при БПЖ, так как в биопсийном материале данная архитектоника не может быть оценена в полном объеме и имеет низкую воспроизводимость среди патологов, а также низкую корреляцию с последующей оценкой образцов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) и может вводить в заблуждение врачей и пациентов в связи с предположением о низкой агрессивности опухоли.

Грейд 3 — наиболее распространенный паттерн. Представлен преимущественно более мелкими и хорошо сформированными, ограниченными стромой железами, которые проникают между доброкачественными протоками и ацинусами. Железы, как правило, меньше, чем в грейдах 2 и 3. Включение мелких крибриформных структур в паттерн 3 длительное время считалось довольно спорным, так как большинство экспертов включали все крибриформные структуры в грейд 4. В 2012 г. данное решение о переносе всех крибриформных структур в грейд 4 было принято и утверждено для применения Международным обществом патологов.

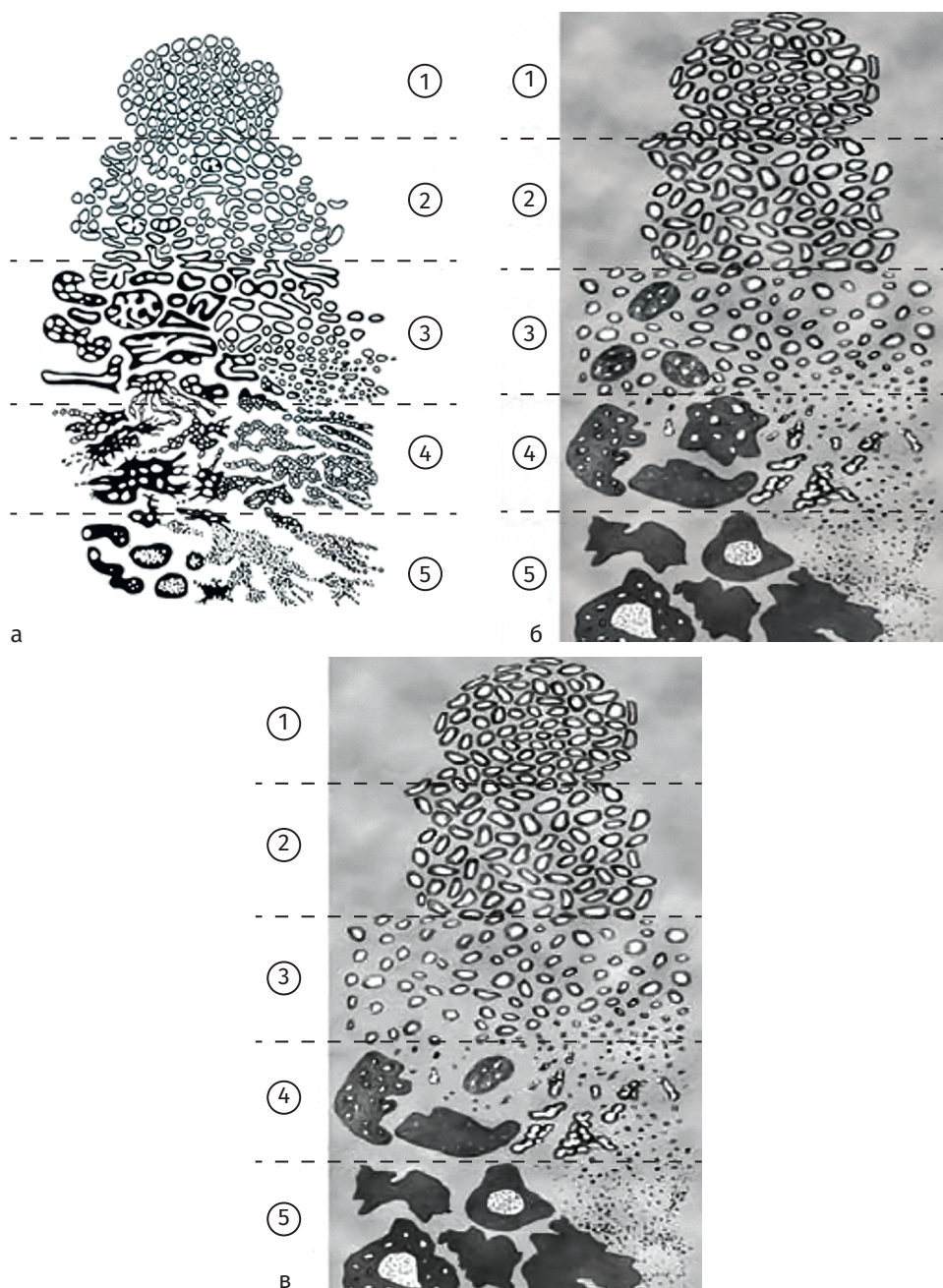


Рис. 2.1. Гистологическая классификация рака предстательной железы по Глиссону: а — первоначальная шкала градации, предложенная Д. Глиссоном; б — схема градации, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения после пересмотра 2005 г.; в — схема градации, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения после пересмотра 2012 г. Цифрами обозначены степени (рейды)

Грейд 4 наиболее широко представлен сливающимися, плохо сформированными железами, крибриформными и гломерулоидными железами. Тангенциальный срез желез 3-го паттерна может имитировать железы 4-го паттерна, что важно помнить при оценке образцов ПЖ и что обычно является основной причиной завышения балла при оценке биопсийного материала. Наиболее распространены в грейде 4 решетчатые железистые структуры правильной и неправильной формы. Кроме того, встречаются так называемые гипернефроматоидные железы, представленные солидными пластами желез, состоящих из клеток с оптически светлой цитоплазмой.

Грейд 5 характеризуется отсутствием железистой дифференцировки. Может быть представлен в виде солидных структур, шнуров клеток или единичных, в том числе перстневидных, опухолевых клеток. Также включает в себя солидные решетчатые или папиллярные структуры с центральным комедонекрозом. Для того чтобы оценить степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона в БПЖ, суммируют наиболее распространенный и наиболее тяжелый балл; если наименее высокий балл встречается менее чем в 5% ткани, его не указывают в гистологическом заключении, но обязательно указывают более высокий балл, даже если он занимает менее 5% исследованного материала (рис. 2.2).

2.3. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинически значимый РПЖ — это гистологически подтвержденная опухоль, обладающая агрессивными характеристиками (высокий индекс Глисона, внекапсулярное распространение), которая с высокой вероятностью будет прогрессировать, метастазировать и угрожать жизни пациента, что требует активного лечения.

Ключевые критерии:

- Глисон ≥ 7 [Grade Group¹ (GG) 2–5].
- Стадия $\geq T2c$ или экстракапсулярная инвазия (T3a).
- Уровень ПСА >10 нг/мл (или быстрая динамика его роста).

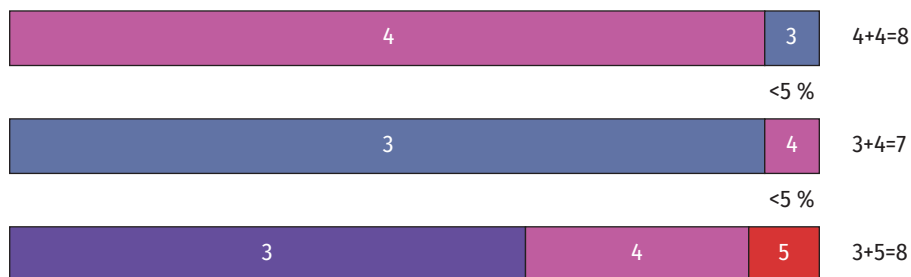


Рис. 2.2. Оценка суммы баллов по системе градации Глисона в биопсии предстательной железы. Описание в тексте

¹ Grade Group (Группы градации) — классификация, которая была введена Международным обществом урологической патологии (ISUP) в 2014 г.

2.4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТРАТИФИКАЦИИ

Сумма баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить скорость прогрессирования заболевания, метастазирования и прогнозировать выживаемость. Следует отметить, что для объективной оценки биопсийного материала и прогнозирования течения заболевания необходимо взять не менее 10–12 биоптатов, разместить биоптаты в отдельные контейнеры (так называемое картирование БПЖ) с последующей заливкой в блок не более двух биоптатов; при этом длина каждого биоптата должна быть не менее 1 см (**рис. 2.3**).

Кроме того, существенным моментом является профессионализм лаборантов, обеспечивающих надлежащую заливку и микротомию биопсийного материала. Множество столбиков в одной кассете приводит к неравномер-



а



б

Рис. 2.3. Контейнеры с биоптатами (а) и биопсийные столбики (б)

ной заливке парафином биопсийного столбика и может привести к потере значительного количества материала для гистологического исследования. (рис. 2.4, 2.5)

Важно также в работе с биопсийным материалом количество столбиков, помещенное врачом-урологом в одну пробирку. Как правило, в лаборатории материал из одной пробирки помещается в одну заливочную кассету. В связи с этим урологу необходимо помнить о том, что при заборе более чем двух столбиков в одну емкость ценность диагностического исследования может быть потеряна. Несмотря на то что система градации Глисона претерпела ряд изменений, до сих пор существует множество вопросов как у клиницистов, так и у пациентов в отношении прогноза течения заболевания. Например, показатели Глисона ≤ 6 могут быть расценены клиницистами как высокодифференцированная опухоль, а показатель Глисона 8–10 — как одинаково низкодифференцированная опухоль. Сумма баллов 7 (3+4) не тождественна сумме баллов 7 (4+3), имеющей худший прогноз. Многочисленные исследования показали, что опухоли с показателем Глисона 7 значительно более агрессивны, чем новообразования с показателем Глисона ≤ 6 баллов. Для некоторых пациентов с опухолями, соответствующими степени дифференцировки по Глисона ≤ 6 , выбирается тактика АН, в то время как с показателем Глисона 7 большинство урологов выбирают тактику активного лечения [2].

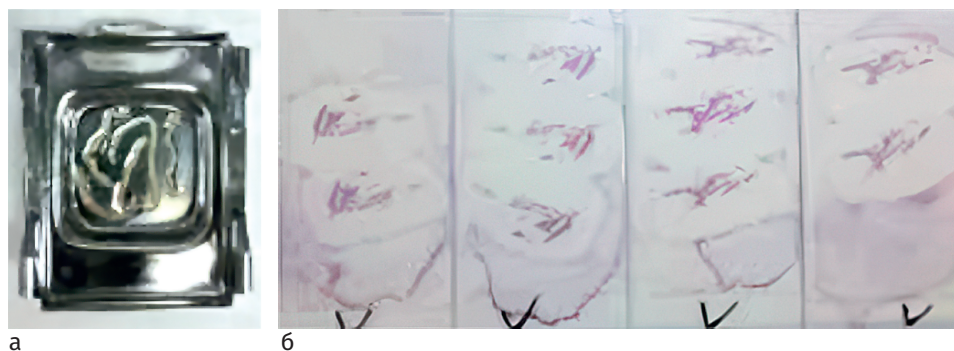


Рис. 2.4. Множественное расположение биопсийных столбиков в заливочной кассете (а) и, как следствие, потеря значительного количества материала во время микротомии (б)



Рис. 2.5. Расположение одного столбика в заливочной кассете (а) позволяет выполнить срезы без потери гистологического материала (б)

В ноябре 2014 г. в Чикаго состоялся экспертный совет, на котором была предложена новая система гистологической градации РПЖ [3]. В обсуждении приняли участие 67 уропатологов из 21 страны мира, а также 20 урологов и онкоурологов, которые поддержали данную инициативу.

Консенсусом предложено использование градирующих групп, выделенных на основании суммы баллов по системе градации Глисона и их корреляции с 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива. В исследовании приняли участие пять крупных научно-практических центров (University of Pittsburgh, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cleveland Clinic Foundation, Karolinska University, Johns Hopkins University), в анализ вошли данные 21 226 пациентов. Результаты этой работы представлены в **табл. 2.1**.

Таблица 2.1. Безрецидивная биохимическая выживаемость в градирующих группах

Группа	Показатель по системе Глисона	Безрецидивная биохимическая выживаемость, %	95% ДИ*, %
1	3+3=6	97,5	97,0–98,0
2	3+4=7	93,1	92,4–93,8
3	4+3=7	78,1	76,0–80,1
4	4+4=8	63,6	59,1–67,7
5	9–10	48,9	44,1–53,5

* ДИ — доверительный интервал.

Таким образом, консенсусом предложено наряду с традиционной гистопатологической градацией опухоли по системе градации Глисона указывать градирующую группу, которая будет соответствовать сумме баллов по шкале Глисона:

- сумма баллов не более 6 — группа I/V;
- 3+4=7 — группа II/V;
- 4+3=7 — группа III/V;
- 8 (4+4/3+5/5+3) — группа IV/V;
- 9–10 (4+5/5+4/5+5) — группа V/V.

С 2016 г. использование градирующих групп вошло в рекомендации классификации опухолей ВОЗ. В заключении патоморфологического исследования материала БПЖ должны найти свое отражение следующие данные: длина биопсийного столбика; гистологический тип опухоли ПЖ; сумма баллов по системе градации Глисона; градирующая группа (ВОЗ, 2016); протяженность опухоли в биоптате и общее количество опухолевой ткани в биопсии (в процентах или сантиметрах); количество положительных биоптатов; процент балла 4 в биопсии, когда сумма баллов ≥ 7 ; наличие или отсутствие экстрапростатической инвазии, перинеуральной инвазии, лимфоваскулярной инвазии (lymphovascular invasion, LVI), инвазии в семенные пузырьки; наличие атипической аденоматозной гиперплазии (аденоза), простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени; наличие воспалительной инфильтрации (острое или хроническое воспаление) и, возможно, другая информа-

ция, которую патолог хочет сообщить клиницисту. При подозрении на РПЖ в том случае, когда определяется фокус желез, подозрительный в отношении аденокарциномы ПЖ, в объеме, недостаточном для постановки диагноза, необходимо указать на наличие такого фокуса с обозначенной формулировкой. Описание должно быть дано для каждого биопсийного столбика!

Система оценки первичной опухоли, согласно международной классификации РПЖ по системе Международной классификации стадий злокачественных новообразований [TNM, от англ. tumor — опухоль, node — узел (лимфатический), metastasis — метастазы], была дополнена и пересмотрена в 2010 г. В 2016 г. данная классификация претерпела некоторые изменения, и уже в pTNM (Pathological Tumor Node Metastasis, патоморфологическая классификация стадий злокачественных опухолей) Американского объединенного онкологического комитета (American joint committee on cancer; AJCC) 8-го издания из стадии pT2 убраны подстадии pT2a, pT2b и pT2c. По этой системе T1a-опухоль занимает $\leq 5\%$ материала после ТУР ПЖ, T1b — $>5\%$ после ТУР ПЖ, T1c — опухоль выявлена при БПЖ, T2a — опухоль занимает менее половины одной доли ПЖ, N2b — одну долю ПЖ, N2c — обе доли ПЖ, T3a — опухоль выходит за пределы капсулы ПЖ с одной или с обеих сторон или определяется микроскопическая инвазия в шейку мочевого пузыря (МП), T3b — определяется инвазия одного или обоих семенных пузырьков, T4 — опухоль вовлекает окружающие структуры: стенку МП, наружный сфинктер уретры, прямую кишку, леваторы, мышцы тазового дна [2].

Список литературы

