

ОБЗОР ВАЖНЕЙШИХ СОБЫТИЙ В ОНКОУРОЛОГИИ

А.В.Воробьев

*Краткий обзор публикаций
вселяет надежду на то,
что диагностика и лечение
онкоурологических
заболеваний будут и впредь
стремительно
совершенствоваться,
опираясь на достижения
фундаментальной
онкологии, генетики,
радиобиологии, а также
физики, химии,
информатики и других
наук, традиционно далеких
от клинической медицины.*

Глаза, вы видели так много прекрасных мгновений... Скажите, что краше всего? –
Шаг вперед – без сомнения.

Расул Гамзатов

Предмет онкоурологии составляют новообразования почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Наиболее частыми нозологическими формами являются рак предстательной железы, рак паренхимы почки (почечноклеточный рак), переходноклеточный рак мочевого пузыря, почечной лоханки и мочеоточника, а также герминогенные опухоли яичка.

В большинстве индустриально развитых стран рак предстательной железы становится самой частой злокачественной опухолью у мужчин – заболеваемость раком предстательной железы в Восточной и Северной Европе составляет 65 случаев на 100 тыс., а смертность – 26 случаев на 100 тыс. человек в год. Особую тревогу вызывают темпы роста заболеваемости раком предстательной железы, составляющие в среднем 3% за год. Последнее обстоятельство позволяет прогнозировать к 2030 г. увеличение числа регистрируемых ежегодно случаев в 2 раза [21].

Рак паренхимы почки составляет примерно 2% от общего числа злокачественных новообразований и тоже демонстрирует тенденцию к увеличению заболеваемости. В настоящее время в мире ежегодно выявляется в среднем 190 000 новых случаев рака почки, причем, почти у 1/3 больных опухоль служит причиной смерти.

Число выявляемых в мире опухолей мочевыводящих путей достигает 260 000 новых случаев в год, благодаря чему проблема диагностики и лечения больных переходноклеточным раком продолжает занимать существенное место в онкоурологии.

Не подлежит сомнению, что наибольшие успехи за последние десятилетия достигнуты в диагностике и лечении герминогенных опухолей яичка. Заболеваемость опухолями яичка в Европе составляет 6,3 случая, а смертность – 0,38 на 100 000 мужчин в год. Частота полного излечения при опухолях яичка достигает 90%. Однако, демонстрируя выдающиеся возможности современной противоопухолевой химиотерапии в сочетании с адекватным лучевым и хирургическим лечением, герминогенные опухоли не дают оснований считать проблему решенной и требуют продолжения интенсивной работы по совершенствованию диагностики, уточнению факторов прогноза и оптимизации схем терапии. Последнее особенно актуально для билатеральных опухолей, опухолей единственного яичка и герминогенных опухолей внегонадных локализаций.

Много нерешенных вопросов оставляют и сравнительно редко встречающиеся онкоурологические заболевания – негерминогенные опухоли яичка и паратестикулярных тканей, опухоли семенных пузырьков, опухоли уретры и полового члена.

Анализ публикаций последних лет позволяет с удовлетворением констатировать неуклонный прогресс в диагностике и лечении большинства онкоурологических заболеваний.

Характерно, что основой успехов клинической онкоурологии на современном этапе явились достижения фундаментальных исследований – изучение строения и функционирования рецепторного аппарата клетки, изучение механизмов сигнальной трансдукции и процессов неоангиогенеза в опухолях, механизмов инвазивного роста, метастазирования и формирования лекарственной устойчивости.

Раскрытие важнейших звеньев патогенеза опухолей в сочетании с достижениями серологической, иммуногистохимической и лучевой диагностики, внедрением высокотехнологичных методов лучевого и хирургического лечения, синтезом новых противоопухолевых препаратов, созданием и практической реализацией концепции таргетной терапии злокачественных новообразований сделали лечение более эффективным при меньшем числе осложнений.

Результатом эпидемиологических исследований последних лет явились доказательства роли воздействий окружающей среды и наследственных синдромов в повышении риска развития онкоурологических заболеваний.

Так, вероятность заболевания почечноклеточным раком ассоциируют с курением табака, ожирением и генетически обусловленной патологией, именуемой болезнью фон Хиппель – Линдау. Развитие ангиомиолипомы почки связано с другим наследственным синдромом – туберозным склерозом.

К факторам, способствующим заболеванию переходноклеточным раком мочевого пузыря, почечной лоханки и мочеточника, относят курение табака, контакт с ароматическими аминами, употребление лекарственных препаратов, содержащих фенацетин, наличие соединений мышьяка в питьевой воде и хронический цистит, вызванный паразитом *Schistosoma haematobium*. Продолжаются исследования возможной роли употребления кофе и заменителей сахара в развитии уротелиальных опухолей.

Факторами, способствующими увеличению числа больных раком предстательной железы, считаются высококалорийная диета с большим содержанием жиров животного происхождения и малоподвижный образ жизни. Влияние диетических моментов на возможность трансформации очагов латентного рака предстательной железы в клинически значимую опухоль считается настолько существенным, что официальный орган Европейской ассоциации урологов газета «European Urology Today» в декабре 2004 г. опубликовала статью итальянских исследователей M.Iannucci, M.Nicolai и R.L.Tenaglia, посвященную химиопрофилактике рака и других забо-

леваний предстательной железы посредством изменения диеты [24]. Вещества, благотворно влияющие на процессы в предстательной железе, и пищевые продукты, употребление которых, по мнению авторов, следует увеличить, представлены в таблице.

Для герминогенных опухолей яичка, как показали исследования последних лет, характерно наличие хромосомного маркера – добавочной хромосомы (изохромосомы), представляющей короткую ветвь хромосомы 12(12p) и содержащей ген, ответственный за продукцию циклина D2. Усиленная продукция циклина D2 нарушает супрессорную функцию белка ретинобластомы (pRb), в результате чего утрачивается контроль над пролиферативной активностью герминогенного эпителия.

В значительной степени раскрыты механизмы влияния атрофии яичка (при крипторхизме, в результате травмы или других причин) на частоту возникновения герминогенных опухолей. В частности, предполагается, что снижение продукции тестостерона приводит к увеличению активности гипоталамуса и повышению уровня гонадотропных гормонов, что, в свою очередь, индуцирует тетраплоидию герминогенного эпителия – один из наиболее характерных признаков карциномы *in situ*.

Повышение риска возникновения опухолей яичка связывают также с воздействием на формирование плода гиперсекреции эстрогенов в организме матери во время беременности. Кроме того, не исключается роль канцерогенного влияния эстрогенов вследствие загрязнения окружающей среды пестицидами.

Исследования этиологии и патогенеза рака полового члена указывают на существенную роль инфицирования вирусом папилломы человека (HPV) 16 и 18 типов.

Можно надеяться, что приведенные выше данные о факторах, ассоциированных с вероятностью развития онкоурологических заболеваний, послужат основой для формирования групп риска и разработки скрининговых программ.

Как и много лет назад, основным методом лечения локализованных и местнораспространенных **новообразований паренхимы почки** является радикальная нефрэктомия. Однако операция в объеме радикальной

Химические агенты и пищевые продукты, благотворно влияющие на предстательную железу

| ????? | ??????? | ????????? ???????? |
|-------------------|--------------------------------------|--|
| ??????????? | ???????, ??????, ?????? | 1. ?????????????? 2. ??????????? ?????????? ????? |
| ????????????? | ?? (400 ?? ?? ??? ?) | 1. ?????????????? 2. ????????????? ?? ?????????? ????????, ?????????? ?????????? 3. ????????????? EGF, ????????????????? TNF |
| ????????????????? | ????????? ??? | 1. ?????????????? 2. ??????????? TGF-β 3. ????????????? ?????????????? |
| ????????? D | ???????, ??????, ??????????????, ??? | 1. ?????????????????? ??????? 2. ?????????????? ?????? ??????? 3. ?????????? ?????????? |
| ????????? ? | ????????? ?????????? | 1. ?????????????????? 2. ?????????????????????????? ?????????? |
| ??????? | ??????????? | 1. ?????????????????? 2. ?????????????? ?????? ??????? |
| ????? | ?????, ??????? | 1. ??????????? ?????????? |

нефрэктомии в наши дни может быть выполнена как с использованием классических хирургических доступов (лапаротомного и транслумбального), так и лапароскопически.

Обеспечение высокого качества изображения, быстрое совершенствование оборудования и инструментов, внедрение новых методов гемостаза, основанных на использовании электролигирующих генераторов, позволяющих надежно лигировать сосуды до 7 мм в диаметре, дают возможность выполнять лапароскопическую нефрэктомию и диссекцию забрюшинных лимфатических узлов при достаточно больших по размеру опухолях (T1–T2).

Однако следует помнить, что лапароскопическая техника требует совершенно иного, принципиально отличного от традиционной хирургии знания анатомии для ориентировки в новых условиях видимости, более точного представления о фасциальных пространствах и сосудисто-нервных пучках, владения техникой предварительного лигирования сосудов для операции «на сухом поле». Некоторые хирурги отстаивают целесообразность выполнения нефрэктомии путем сочетания лапароскопической техники и так называемой «руки ассистента» (hand assist) – специальной манжеты, обеспечивающей герметичный доступ руки хирурга в брюшную полость через разрез длиной 6–7 см в подвздошной области на стороне пораженной почки. Независимо от вариантов методики лапароскопическая радикальная нефрэктомия уже стала реальностью и, претендуя на меньшую травматичность в сравнении с классической операцией, вероятно, получит в ближайшее время широкое распространение.

Характерной особенностью последних лет является увеличение разнообразия видов операций при раке почки в зависимости от конкретной клинической ситуации. Отчетливо прослеживается стремление к выбору объема хирургического вмешательства, наиболее адекватного стадии процесса, локализации опухолевого узла в почке, состоянию контралатеральной почки и соматическому статусу пациента. Чаще стали выполняться обширные операции, включающие удаление опухолевых тромбов из нижней полой вены и правых отделов сердца, а также операции по удалению солитарных очагов метастатического поражения скелета и легких одновременно с нефрэктомией.

Считаю необходимым отметить, что в Международную клиническую классификацию рака почки по системе TNM в 2002 г. были внесены изменения, подчеркивающие известную клиницистам зависимость агрессивности течения от размеров опухолевого узла. Если в классификации 5-го издания (1997) T1 определялась как опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой, то в новой классификации 6-го издания (2002) дополнительно выделяют подстадии T1a и T1b. T1a – опухоль 4 см или менее, T1b – опухоль более 4 см, но не превышающая 7 см.

Детализация стадирования опухолей T1 приобрела существенное практическое значение в связи с широ-

ким распространением органосохраняющих операций при одиночных опухолях размером до 4 см. По всей вероятности, внедрение органосберегающей тактики можно считать самым заметным явлением в хирургии почечно-клеточного рака за последние несколько лет.

Традиционно **резекция почки** считалась допустимой только как вынужденная мера при билатеральных опухолях, опухоли единственной или единственной функционирующей почки. В последние годы представлены многочисленные доказательства того, что 5-летняя выживаемость после органосохраняющих операций может превышать таковую после радикальной нефрэктомии, составляя, по данным клиники, руководимой О.Б.Лораном, 94,7% и 88,4% соответственно [10].

Определяя показания к резекции почки, необходимо знать размеры опухолевого узла, иметь детальную информацию о внутриорганных локализациях опухоли, отношении ее к сегментарным сосудам почки и полостной системе, о наличии так называемой «псевдокапсулы». Успех операции во многом зависит от того, насколько соблюдены требования, предъявляемые особенностями сегментарного строения почек.

Для визуализации «псевдокапсулы» опухоли и выявления участков ее нарушения вследствие инвазивного роста рекомендуется применение магнитно-резонансной томографии. По мнению Ю.Г.Аляева и соавт. (2004), информативность МРТ в этом случае существенно превосходит возможности компьютерной томографии [2].

В стадии клинического изучения находятся еще несколько малоинвазивных органосохраняющих методов лечения небольших по размерам (T1a) опухолей почек – абляция *in situ* с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука, лазерная и микроволновая коагуляция, крио- и радиочастотная абляция. По мнению В.Б.Матвеева (2003), два последних метода заслуживают наибольшего внимания, но в силу множества нерешенных технических проблем еще не могут рассматриваться как альтернатива резекции почки и не могут быть рекомендованы для рутинного применения [13].

Лечение рака паренхимы почки с метастазами по-прежнему остается едва ли не самой печальной главой онкоурологии. К сожалению, почечноклеточный рак обычно малочувствителен к лучевой терапии, классическим цитостатическим препаратам и гормонам. Эффективность принятого сейчас лечения интерфероном и/или интерлейкином также явно недостаточна.

На этом фоне внушают надежду предварительные результаты, полученные при использовании средств, подавляющих ангиогенез в опухолях и нарушающих функционирование рецепторов эпидермального фактора роста. К числу таких агентов относятся ингибиторы тирозинкиназы интрацеллюлярной части рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-рецепторов), ингибиторы тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGF-рецепторов), а также моноклональные антитела к лигандам VEGF-рецепторов. Представителя-

ми препаратов первой группы являются SU011248 и VAY43-9006 (сорафениб). К ингибиторам тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста принадлежат эрлотиниб и gefитиниб. Бевацизумаб (Авастин) является гуманизированным моноклональным антителом, способным нейтрализовать лиганды VEGF-рецепторов.

Согласно данным, доложенным на 40-м Ежегодном конгрессе ASCO в 2004 г. и опубликованным на сайте www.rosoncowsweb.ru (С.А.Тюляндин) SU011248 был использован у больных раком почки с прогрессированием после 1–2 курсов иммунотерапии. Из 63 больных, включенных в исследование, объективный противоопухолевый эффект отмечен у 21 (33%), стабилизация процесса более 3 мес – у 23 (37%). У 14 из 21 больного объективный эффект сохраняется 4–12 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес.

Сорафениб получали 89 больных метастатическим раком почки. У 37 из них (42%) отмечено уменьшение размеров опухоли на 25% и более, у 45 (51%) – стабилизация. У 88% больных при приеме препарата в течение 6 мес не зарегистрировано признаков прогрессирования заболевания.

При использовании комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у 58 больных через 8 нед лечения частичный эффект зарегистрирован у 12 (21%), стабилизация – у 28 (66%) больных. На фоне лечения в течение одного года у 50% больных не отмечается признаков прогрессирования.

Обзор публикаций, посвященных диагностике уротелиальных опухолей, в частности **рака мочевого пузыря**, свидетельствует о том, что ведущая роль по-прежнему принадлежит цистоскопии. Непрерывное совершенствование оптических систем и осветительной аппаратуры, введение гибких эндоскопов и ставшее рутинным в последние годы использование анестезирующих гелей способствуют расширению возможностей цистоскопии, улучшению качества изображения и снижению инвазивности исследования.

Продолжается изучение и совершенствование метода флюоресцентной цистоскопии, способного существенно улучшить визуализацию мелких папиллярных опухолей и очагов рака *in situ*. Принцип метода заключается в избирательном накоплении клетками опухоли вводимого в полость мочевого пузыря фотосенсибилизатора – 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Селективное аккумулялирование 5-аминолевулиновой кислоты, в свою очередь, приводит к увеличению уровня протопорфирина IX (PPIX) в опухолевых тканях, что при облучении источником синего света с длиной волны 430 нм обуславливает их интенсивное красное свечение. Метод характеризуется высокой чувствительностью в распознавании уротелиальных опухолей (96,5%), однако, его существенным недостатком остается большое число ложноположительных результатов, достигающее 38%.

В диагностике опухолей мочевого пузыря, в том числе и рака *in situ*, часто незаслуженно недооцениваются

возможности цитологического исследования осадка мочи или промывной жидкости. Вместе с тем, достоверность результатов этого неинвазивного и сравнительно дешевого метода при использовании его для скрининга рака мочевого пузыря и мониторинга после хирургического лечения может достигать 40–83% [17].

Продолжается изучение роли опухолевых маркеров рака мочевого пузыря, обнаружение которых в моче можно было бы рассматривать как показание для углубленного урологического обследования. К числу маркеров, получивших наибольшую известность, относятся антиген опухолей мочевого пузыря (ВТА), протеин ядерного матрикса (NMP-22), продукты деградации фибриногена, уровень теломеразы и цитокератин СК20 [17]. Характеризуясь высокой чувствительностью, указанные маркеры не всегда обладают достаточной специфичностью, что ограничивает их широкое клиническое применение.

Интенсивно разрабатывается метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-метод), способный обнаруживать в образцах мочи специфические для рака мочевого пузыря генетические изменения.

Наиболее значимым событием в **лучевой диагностике** рака мочевого пузыря следует считать создание на основе мультиспиральной компьютерной томографии метода, именуемого виртуальной цистоскопией. Первые результаты позволяют надеяться, что недалеко то время, когда виртуальная цистоскопия по информативности будет сопоставима с оптическим эндоскопическим исследованием, являясь при этом неинвазивным методом, не вызывающим осложнений и инфицирования мочевых путей [4].

Около 80% всех случаев рака мочевого пузыря – это поверхностные опухоли, представляющие собою весьма гетерогенную группу новообразований, существенно различающихся по таким характеристикам, как уровень дифференцировки, мультицентричность очагов поражения, анатомический тип роста, цистоскопическая картина, агрессивность течения и склонность к рецидивированию. В соответствии с клинической классификацией по системе TNM к поверхностным формам рака мочевого пузыря относятся: неинвазивная папиллярная карцинома (Ta), карцинома *in situ* (Tis) и опухоли, характеризующиеся глубиной инфильтрации в пределах субэпителиальной соединительной ткани (T1).

Основным способом уточняющей диагностики и одновременно методом радикального хирургического лечения поверхностного рака мочевого пузыря является трансуретральная резекция (ТУР). Методика ТУР хорошо разработана, однако, весьма актуальной и далекой от разрешения проблемой остается большое число рецидивов опухолей после операции; иногда рецидив новообразования можно обнаружить по прошествии всего нескольких недель после трансуретральной резекции. Н.А.Лопаткин и соавт. на материале 600 больных поверхностным раком мочевого пузыря показали, что, несмотря на общую 5-летнюю выживаемость, превышающую 70%, рецидивы развиваются более, чем у половины па-

циентов. Наиболее вероятными причинами частых рецидивов принято считать неполное удаление первичной опухоли, а также существование опухолей, недоступных для визуализации обычными методами ко времени выполнения ТУР.

Для повышения радикальности удаления первичной опухоли предложено сочетанное использование ТУР и **электровапоризации** – метода, обеспечивающего быстрое испарение тканей с мгновенной коагуляцией больших участков поверхности. Как показали клинические исследования, такая методика не может быть применена при локализации опухолей вблизи устьев или интрамуральных отделов мочеточников и, в целом, не решает проблему.

Ряд исследователей предлагают с целью выявления и удаления так называемой резидуальной опухоли выполнять повторную трансуретральную резекцию в ранние сроки (2–8 нед) после первичной операции [12]. Окончательно судить о том, насколько такая методика, именуемая «second look TUR», эффективна и пригодна для широкого использования в клинике, по всей вероятности, преждевременно.

Основным методом профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря остается **адыювантная** химио- и биотерапия внутрипузырным введением митомицина С, доксорубицина или БЦЖ спустя 3–4 нед после ТУР.

В ряду предложений по совершенствованию адыювантной внутрипузырной химиотерапии наибольший интерес вызывают рандомизированные клинические исследования применения **электрофореза** для увеличения противоопухолевого эффекта инстилляций митомицина С [23]. Авторы возлагают особые надежды на использование этого метода при карциноме in situ.

Изучаются возможности **неоадыювантной** химиотерапии поверхностных опухолей посредством введения в мочевой пузырь 500–1000 мг гемцитабина (гемзара) за 24 ч до предполагаемой трансуретральной резекции.

Опыт использования БЦЖ для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря насчитывает более 25 лет. Несмотря на широкое применение метода в клинике, многие вопросы, связанные с реализацией эффекта инстилляций БЦЖ в режиме адыювантной терапии после ТУР, остаются нерешенными.

Механизм иммунотерапии инстилляциями БЦЖ обычно связывают с развитием специфического воспаления, для которого характерна инфильтрация стенки мочевого пузыря иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами и макрофагами), а также с секрецией в мочу цитокинов – интерлейкина 1, интерлейкина 2, фактора некроза опухоли, интерферона-гамма и других. Как указывает А.С.Переверзев (2004), повышение уровня цитокинов в моче достигает максимума через 2–8 ч и действие их на опухоль осуществляется путем выработки лимфокин-активированных клеток (ЛАК-клетки), фактора некроза опухоли (TNF-L), БЦЖ активированных клеток-киллеров (ВАК-клетки) [16].

Диагноз **мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря** по-прежнему рассматривается большинством урологов как прямое показание к обширной операции – цистэктомии с формированием ортотопического либо гетеротопического резервуара, восполняющего в той или иной степени важнейшие функции утраченного мочевого пузыря.

Методы деривации мочи после цистэктомии непрерывно совершенствуются. Важным шагом в этом направлении можно считать разработку методики **гастроцистопластики**, т. е. создания искусственного мочевого пузыря с использованием изолированного сегмента большой кривизны желудка на сосудистой ножке. Ближайшие результаты ортотопического замещения мочевого пузыря сегментом желудка оказались лучше, чем при традиционном использовании с этой целью детубуляризованного участка подвздошной кишки. Отдаленные результаты гастроцистопластики по данным Б.К.Комякова и соавт. (2004), сопоставимы с результатами илеоцистопластики [9].

Несмотря на то, что цистэктомию принято считать не только основным, но и радикальным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, у 2–19% больных после операции развивается местный рецидив опухоли, а у 30% выявляются отдаленные метастазы. А.Г. Паршин и соавт. (2004) предложили методику, позволяющую с помощью логистического регрессионного анализа прогнозировать вероятность рецидива рака мочевого пузыря после радикальной цистэктомии и формировать на этой основе группы пациентов для адыювантной химиотерапии [15].

Невозможность адекватного решения ряда важнейших аспектов проблемы мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря посредством цистэктомии косвенно подтверждается большим числом исследований, посвященных органосохраняющей тактике лечения. Лейтмотивом этих исследований является тезис, согласно которому органосохраняющая тактика может быть эффективной и надежной альтернативой цистэктомии для значительного числа больных при условии тщательного отбора пациентов [30]. В этой связи считаю необходимым привести данные о сравнительной оценке почти забытого за рубежом метода резекции мочевого пузыря (парциальная резекция) и цистэктомии при мышечно-инвазивном раке, доложенные К.М.Фигуриним и соавт. на VI Российской онкологической конференции в ноябре 2002 г. Традиционно считая цистэктомию ведущим методом лечения, авторы на основании анализа собственного клинического материала (191 цистэктомия и 133 резекции мочевого пузыря) констатируют, что при строгом соблюдении условий отбора больных результаты резекции мочевого пузыря не уступают результатам цистэктомии. Авторы считают, что «резекцию мочевого пузыря следует применять у больных инвазивным раком мочевого пузыря в тех случаях, когда она может быть выполнена без нарушения онкологических принципов абластично-сти, а именно, при первичной одиночной опухоли мо-

чевого пузыря, не превышающей 5–6 см в наибольшем измерении, локализуемой на подвижных стенках мочевого пузыря и отстоящей от шейки не менее чем на 3 см; в окружающей макроскопически неизменной слизистой оболочке и простатическом отделе уретры не должно быть рака *in situ* или тяжелых диспластических изменений». При этом справедливо отмечается, что резекция мочевого пузыря в сравнении с цистэктомией является менее травматичной операцией, сопровождается меньшим числом осложнений, всегда сохраняет самостоятельное мочеиспускание и потенцию.

Большинство зарубежных схем органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря основано на реализации так называемого «**тримодального подхода**», предусматривающего применение в различной последовательности трансуретральной резекции, лучевой- и химиотерапии [28]. В качестве первого этапа обычно выполняется ТУР стенки мочевого пузыря с удалением всех видимых опухолевых образований. Операция имеет как лечебное, так и диагностическое значение, предоставляя материал для морфологического уточнения уровня дифференцировки рака мочевого пузыря, глубины инвазии мышечных слоев и площади поражения. Стенку мочевого пузыря рекомендуется резецировать в максимально полном объеме.

Следующим этапом является индукционный курс химиолучевого лечения. При этом стараются подвести 2/3 общей планируемой дозы радиации и использовать химиотерапевтические агенты, не только эффективные в отношении уротелиального рака, но и являющиеся радиосенсибилизаторами. Ведущая роль в таких схемах отводится препаратам платины.

По завершении индукционной радиохимиотерапии все пациенты подвергаются цистоскопии и ТУР-биопсии с целью оценки регресса опухоли, отбора кандидатов для органосохраняющего лечения и формирования группы больных, подлежащих цистэктомии.

В тех случаях, когда после индукционного курса химиолучевого лечения цистоскопически и морфологически по результатам ТУР-биопсии констатирован полный регресс опухоли (pT0), больные направляются для проведения второй (консолидирующей) фазы химиолучевой терапии. Больным, у которых по данным биопсии выявляются элементы опухоли, предлагается радикальная цистэктомия [30]. Полная регрессия опухоли после ТУР и индукционного курса химиолучевого лечения отмечается у 60–80% пациентов [7]. Десятилетняя специфическая выживаемость больных раком мочевого пузыря в стадии T2–T4 при использовании ТУР и химиолучевой терапии, по данным W. Shipley и соавт. (2002), составила 45% [28]. Применение химиотерапии в качестве первого этапа органосохраняющего лечения, т.е. как неoadъювантного метода, не рекомендуется из-за возможной потери времени в случаях нечувствительности опухоли к лекарственному лечению [7].

О.Б.Карякин (2003) приводит показатели 5-летней выживаемости при органосохраняющем лечении 62% для

стадии T2 и 47% для больных раком мочевого пузыря в стадии T3–T4a. Аналогичные показатели для радикальной цистэктомии согласно тому же источнику: 63–70% для T2 и 19–53% для опухолей T3–T4a [7].

С.В.Канаев (2003), анализируя данные литературы, пришел к выводу о том, что химиолучевой метод дает наилучший эффект в тех случаях, когда при трансуретральной резекции опухоль была удалена полностью [5].

Весьма обнадеживающее впечатление производят представленные на Ежегодном конгрессе ASCO (2004) данные японских исследователей R.Noguchi и K.Oka о результатах органосберегающего лечения 22 больных инвазивным раком мочевого пузыря; у 10 пациентов опухоль соответствовала стадии T2, у 8 – T3 и у 14 – T4. Наличие инвазии в мышечный слой во всех случаях подтверждено исследованием материала ТУР-биопсии. Лучевую терапию проводили в течение 2 нед, достигая суммарной дозы на опухоль 40–60 Гр. Через неделю после начала облучения лечение дополняли 2–3 циклами химиотерапии, используя модифицированную схему MVAC. После завершения комбинированной терапии выполнялась трансуретральная резекция. Морфологическое исследование материала ТУР не выявило элементов опухоли ни у одного из 22 пациентов. Один больной умер через 6 мес от метастазов. У одного больного лечение осложнилось формированием мочепузырно-кишечного свища; у 18 пациентов – угнетением функции костного мозга. Ни один больной не погиб от осложнений. Общая 5-летняя выживаемость составила 77,4% [26].

Перспективы совершенствования лекарственного лечения распространенных форм уротелиального рака с метастазами связаны, главным образом, с внедрением гемцитабина (гемзара). Особенно эффективной является комбинация гемцитабина и цисплатина, что принято объяснять синергизмом противоопухолевого действия этих препаратов. Анализируя сводные данные о применении комбинации гемцитабин + цисплатин, основанные на изучении в общей сложности 101 больного инвазивным и метастатическим раком мочевого пузыря, М.Ю. Бяхов (2003) указывает, что частота объективного эффекта достигает 57,3%, причем, полный эффект отмечен в 20,8% наблюдений [3].

Диагностика **рака предстательной железы (РПЖ)**, как и в предыдущем десятилетии, базируется на сочетанном применении 3 методов – анализа крови на простатоспецифический антиген (ПСА), пальпации через прямую кишку и мультифокальной биопсии предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Определение уровня ПСА по-прежнему является важнейшим компонентом скрининга с целью выявления мужчин, подлежащих более глубокому обследованию и уточнению характера патологии предстательной железы. Отмечается тенденция к расширению возрастного диапазона лиц, подлежащих скринингу – изменение нижней границы возраста с 50 до 40 лет. Одновремен-

но пересматриваются минимально допустимые «нормальные» концентрации ПСА; если прежде условной нормой считался уровень ПСА, равный 4 нг/мл, то в последнее время все чаще рекомендуется проводить обследование при значениях ПСА 3,5 нг/мл и даже 2,5 нг/мл.

Представляя собою гликопротеид, продуцируемый эпителием предстательной железы и являющийся нормальной составной частью простатического секрета, ПСА ни в коем случае не должен рассматриваться как специфический маркер рака предстательной железы. В клинике это подтверждается как частым повышением уровня ПСА при неопухольевых процессах (ложноположительные результаты), так и наблюдениями морфологически верифицированного рака предстательной железы при низких уровнях простатоспецифического антигена (ложноотрицательные заключения).

Опыт, накопленный за последние годы, свидетельствует, что определение таких показателей, как отношение свободного ПСА к общему, темпы годового прироста ПСА или отношения уровня ПСА к объему предстательной железы (плотность ПСА), не способно существенно улучшить диагностику. Особенно большие трудности возникают при уровне общего ПСА от 4 до 10 нг/мл. Поэтому продолжается интенсивный поиск маркеров, обладающих существенно большей специфичностью в отношении рака предстательной железы. Одним из таких маркеров, по мнению Е.Б.Мазо и соавт. (2004), может служить новая молекулярная форма ПСА, именуемая **комплексным ПСА**. Первые результаты, полученные на материале 16 больных, указывают на высокую специфичность теста. Нормальными значениями комплексного ПСА авторы считают 0–3,6 нг/мл [11].

М.Tinzl и соавт. (2004) считают перспективным для диагностики обнаружение в моче высокоспецифичного для рака предстательной железы генного маркера DD3 pса3 RNA [29].

В области совершенствования морфологической диагностики опухолей предстательной железы по материалу пункционных биопсий самые большие надежды связывают с открытием и началом клинического применения нового тканевого маркера рака предстательной железы, обозначаемого аббревиатурой AMACR или P504S (α -Methylacyl Coenzyme A Racemase). Чувствительность теста колеблется в пределах 82–100%, а специфичность достигает 79–100% независимо от уровня дифференцировки опухоли [25].

Из числа достижений в области лучевой диагностики рака предстательной железы наибольшего внимания, вероятно, заслуживает внедрение магнитно-резонансной томографии с использованием эндоректальной катушки. По мнению С.Б.Петрова и соавт. (2004), чувствительность МРТ-ЭК достигает 88,9%, специфичность – 87,2%. Метод характеризуется высоким негативным предсказательным значением (92,3%), дает ценную информацию для дифференциальной диагностики опухолей предстательной железы и позволяет воздержаться от выполнения «не нужных» биопсий [18].

На фоне всего, что было известно до настоящего времени о диагностике рака предстательной железы, поистине фантастическим представляется сообщение С. Bellorofonte и соавт., опубликованное в журнале «European Urology» №47 в 2005 г. Авторы предлагают не имеющий аналогов неинвазивный метод диагностики рака предстательной железы, основанный на регистрации различий в электрических характеристиках нормальных и злокачественно-перерожденных тканей при воздействии на них электромагнитного поля. Для диагностики разработан и изготовлен генератор электромагнитных волн с перестраиваемой частотой (465, 930 и 1395 MHz). Генератор выполнен в виде цилиндра, перемещаемого по промежности исследуемого и передающего сигнал расположенному на расстоянии 2 м приемно-анализирующему устройству. Пациент находится в вертикальном положении; исследование проводится через одежду. Обследовано 757 мужчин, среди которых были клинически здоровые с нормальным уровнем ПСА, больные доброкачественной гиперплазией предстательной железы и больные раком предстательной железы, подтвержденным данными пальцевого ректального исследования и биопсией. Авторы оценивают чувствительность метода как 95,5%, специфичность – как 42,7%, положительное и отрицательное предсказательное значение – как 63,6% и 89,8% соответственно. По мнению авторов, методика применима для скрининга и может стать фундаментом новой области медицины [20].

Следует считать естественным, что у врачей, работающих в онкоурологической клинике и хорошо знакомых с нюансами и трудностями диагностики рака предстательной железы, представленный выше материал может вызвать, прежде всего, снисходительную улыбку, удивление, недоверие и множество вопросов. Хочется надеяться, что в ближайшие годы исследования будут продолжены, акценты расставлены и нас не постигнет полное разочарование.

Основой хирургического лечения локализованных форм рака предстательной железы остается радикальная позадилоная простатэктомия. При тщательном исполнении техники, разработанной П. Волшем (1983), операция дает хорошие функциональные результаты при минимальном числе осложнений.

Продолжает разрабатываться и постепенно внедряется в практику простатэктомия из промежностного доступа. Изучаются преимущества и недостатки лапароскопического варианта операции.

В связи с обширным распространением радикальной простатэктомии серьезной проблемой становится диагностика, лечение и предупреждение рецидивов опухоли после таких операций. Кроме систематического контроля уровня ПСА, который, по мнению большинства исследователей, не должен превышать 0,2 нг/мл, для распознавания местного рецидива предлагается высокочувствительная методика иммуноскинтиграфии с использованием ^{111}In -капромаба, именуемая Prosta Scint. Продолжается изучение влияния неoadъювантной терапии ан-

тиандрогенами и таксанами на вероятность развития рецидивов рака предстательной железы после простатэктомии, а также на показатели выживаемости [14].

Накапливаются данные о клиническом применении малоинвазивных методов лечения, среди которых наибольшим признанием пользуется воздействие на локализованные очаги рака предстательной железы высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU – High-intensive Focused Ultrasound). Ю.Г.Аляев и соавт. (2004), располагая 8-летним опытом применения трансректальной высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой абляции, считают, что метод характеризуется сравнительно высокой эффективностью, возможностью повторных сеансов лечения без видимых побочных реакций и может быть использован у больных с тяжелой общесоматической патологией [1].

Достижением дистанционной лучевой терапии локализованного рака предстательной железы следует считать внедрение методики конформного облучения, обеспечивающей снижение лучевой нагрузки на мочевой пузырь и прямую кишку, что значительно уменьшает число осложнений.

Развивается и становится более доступной в нашей стране брахитерапия рака предстательной железы [19]. Есть основания считать, что в недалеком будущем брахитерапия может стать достойной альтернативой радикальной простатэктомии и дистанционному лучевому лечению.

В области антиандрогенной терапии распространенного рака предстательной железы, с точки зрения практического врача, наиболее важными можно считать следующие события.

1. Начало производства отечественных антиандрогенных препаратов – нифтолида (аналог флутамида) и отечественного бикалутамида – билумида (аналог касодекса). К сожалению, билумид пока реально имеется только в дозировке 50 мг; выпуск «высокодозного» препарата ожидается в ближайшее время.

2. Постепенное вытеснение клодроната (бонифос) значительно более эффективным бисфосфонатом – золедроновой кислотой (зомета). Применение золедроновой кислоты рекомендуется не только при наличии метастатического поражения костей, но и при отсутствии метастазов – для профилактики остеопороза, развивающегося на фоне антиандрогенного лечения.

3. Подтверждение чрезвычайно важного тезиса о том, что длительная максимальная антиандрогенная блокада на начальных этапах лечения не имеет преимуществ перед другими вариантами эндокринной терапии [8]. Наряду с этим, значительный интерес вызывают публикации, основанные на длительном (до 10 лет) изучении опыта интермиттирующей гормональной терапии [27].

Самой серьезной и весьма далекой от разрешения проблемой является лечение гормонорезистентных форм рака предстательной железы. К сожалению, рак предстательной железы малочувствителен к большинству современных противоопухолевых агентов. Чаще всего для лечения больных гормонорезистентным раком используют эстрамустина фосфат (эстрацит) – препарат, сочетающий цитостатический эффект и гормональное воздействие (гормоноцитостатик). При неэффективности лечения фосфатом эстрамустина назначают комбинацию митоксантрона (ингибитора топоизомеразы) с преднизолоном, однако, результаты применения такой схемы никак нельзя считать удовлетворительными.

В 2004 г. на ASCO были доложены результаты двух рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность стандартной схемы (митоксантрон + преднизолон) и схем, включающих доцетаксел (доцетаксел + преднизолон, доцетаксел + эстрамустин). Назначение доцетаксела привело к достоверному увеличению продолжительности жизни по сравнению со стандартной схемой (18,3 мес и 16,6 мес). Кроме того, при назначении доцетаксела чаще наблюдалось уменьшение болевого синдрома (33% и 22%).

Комбинация доцетаксела с эстрамустином, в сравнении со схемой митоксантрон + преднизолон, обеспечила большую продолжительность жизни (18 мес и 15 мес) и показала большее время до прогрессирования (6 мес и 3 мес). По-видимому, доцетаксел в сочетании с преднизолоном или эстрамустином в ближайшее время станет стандартом химиотерапии больных гормонорезистентным раком предстательной железы.

Из числа работ, посвященных **герминогенным опухолям**, безусловно, заслуживают внимания важные, с практической точки зрения, рекомендации по снижению общей суммарной дозы при облучении параортальных и подвздошных лимфатических узлов у больных семиномой до 30 Гр для IА стадии и 36 Гр для стадии IВ [22].

Среди новых методов лечения **рака полового члена** T1–T2 представляет интерес опыт применения сочетанной лучевой терапии, а именно, дополнения дистанционного облучения внутритканевым введением штырьковых источников кобальта-60 [6].

Ограниченный объем статьи позволил отразить лишь небольшую часть публикаций. Тем не менее, даже краткий обзор публикаций вселяет надежду на то, что диагностика и лечение онкоурологических заболеваний будут и впредь стремительно совершенствоваться, опираясь на достижения фундаментальной онкологии, генетики, радиобиологии, а также физики, химии, информатики и других наук, традиционно далеких от клинической медицины.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Крутинов Г.Е., Чалый М.Е. HIFU в лечении локализованного рака простаты у больных с тяжелым интеркуррентным фоном // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к

клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С.45-46.

2. *Аляев Ю.Г., Синицын В.Е., Григорьев Н.А., Крапивин А.А.* Возможности МРТ в диагностике псевдокапсулы опухоли почки // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 96.

3. *Бяхов М.Ю.* Современные возможности и перспективы лекарственной терапии рака мочевого пузыря // *Практ. онкол.* – 2003. – Т.4, №4. – С. 245-251.

4. *Газимиев М.А., Аляев Ю.Г., Григорян В.А. и др.* Виртуальная эндоскопия при заболеваниях нижних мочевых путей // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 177.

5. *Канаев С.В.* Роль лучевой терапии в лечении рака мочевого пузыря // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 235-244.

6. *Капурин А.Д., Шаплыгин Л.В., Миленин К.Н., Алисейко С.В.* Сочетанная лучевая терапия больных раком полового члена // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 180.

7. *Карякин О.Б.* Органосохраняющая тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против» // *Практ. онкол.* – 2003. – Т.4, № 4. – С. 252-255.

8. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Под ред. С.А.Тюляндина, Н.И.Переводчиковой, Д.А.Носова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2004. – С.70-73.

9. *Комяков Б.К., Новиков А.И., Гулиев Б.Г.* Гастростопластика после радикальной цистэктомии // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 150.

10. *Лоран О.Б., Серегин А.В.* Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после органосохраняющих операций и радикальной нефрэктомии // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 117-118.

11. *Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Соловьева Е.В.* Определение уровня концентраций комплексного ПСА в сыворотке крови у больных уровнем общего ПСА от 4 до 10 нг/мл в ранней диагностике рака предстательной железы // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 72-73.

12. *Мартов А.Г., Гнатюк А.П.* Современные эндоскопические методы диагностики и лечения поверхностного рака мочевого пузыря // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 37-40.

13. *Матвеев В.Б.* Новые методы органосохраняющего лечения при раке почки // *Клиническая онкоурология* / Под ред. Б.П.Матвеева. – М.:Вердана, 2003. – С. 75-78.

14. *Моисеенко В.М., Велиев Е.И., Петров С.Б. и др.* Эффективность неоадьювантной монокимиотерапии таксанами с последующей радикальной позадилоной простатэктомией у больных раком предстательной железы с высоким риском развития рецидива // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 76-77.

15. *Паршин А.Г., Шестаев А.Ю., Король В.Д.* Прогнозирование рецидива после радикальной цистэктомии с помощью логистического регрессионного анализа // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 161-162.

16. *Переверзев А.С.* Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 41-42.

17. *Переверзев А.С., Петров С.Б.* Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 301 с.

18. *Петров С.Б., Шпилея Е.С., Мищенко А.В. и др.* Сравнительная характеристика простат-специфического антигена, пальцевого ректального, трансректального ультразвукового исследований и магнитно-резонансной томографии эндоректальной катушкой в диагностике рака предстательной железы // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 79.

19. Свиридов П.В., Гришин Г.Н., Русецкий С.С., Карякин О.Б. Собственный опыт брахитерапии рака предстательной железы // Материалы конф. – Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки). – М., 2004. – С. 86.
20. Bellorofonte C., Vedruccio C., Tombolini P. et al. Non-Invasive Detection of Prostate Cancer by Electromagnetic Interaction // *Europ. Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 29-37.
21. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments // *Europ. J. Urol.* – 1996. – Vol. 29 (suppl. 2). – P. 3-9.
22. Classen J., Schmidberger H., Meisner C. et al. Radiotherapy for Stages IIA/B Testicular Seminoma: Final Report of a Prospective Multicenter Clinical Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1057-1065.
23. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Stephen R.L. et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 777-782.
24. Iannucci M., Nicolai M., Tenaglia R.L. Chemoprevention in chronic prostatitis, in BPH and in low grade carcinoma // *Europ. Urol. Today.* – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 15.
25. Jiang Z., Woda B.A., Wu C.L. et al. Discovery and Clinical Application of a Novel Prostate Cancer Marker // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 275-289.
26. Noguchi R., Oka K. Bladder-sparing treatment using combined chemotherapy and radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 14S (July 15 Suppl.).
27. Prapotnich D., Fizazi K., Escudier B. et al. A 10-Year Clinical Experience with Intermittent Hormonal Therapy for Prostate Cancer // *Europ. Urol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 233-240.
28. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zebr E. et al. Long-term outcome of patients treated for muscle-invasive bladder cancer by tri-modality therapy // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 62-68.
29. Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3 PCA3 RNA Analysis in Urine – A New Perspective for Detecting Prostate Cancer // *Europ. Urol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 182-187.
30. Torres-Roca J.F. Bladder Preservation Protocols in the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer // *Cancer Control.* – 2004. – Vol. 11. – № 6. – P. 358-363.

Поступила в редакцию 12.02.2005 г.