

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий»
Минздравсоцразвития РФ¹;
ГОУ ДПО СПбМАПО²,
Санкт-Петербург

ОНКОУРОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО?

А.В. Воробьев^{1,2}, А.К. Носов¹, Н.А. Воробьев²

*... Это попытка
представить ставшие
известными за несколько
последних лет факты и
полученные в результате
их анализа выводы
относительно
предрасполагающих
моментов, профилактики,
диагностики
онкоурологических
заболеваний, а там, где
было возможно, –
отразить современные
рекомендации
по тактике лечения*

Практическая онкоурология сегодня без сомнения может быть отнесена к числу наиболее динамично развивающихся клинических дисциплин. В значительной мере это связано с интенсификацией теоретических и прикладных исследований в ответ на неизменно возрастающую медицинскую и социальную значимость проблемы. Наиболее актуальны в этом отношении новообразования предстательной железы и опухоли почек.

Эволюция подходов к диагностике и лечению представляет собою непрерывный процесс; поэтому ассоциация достижений с конкретной календарной датой, вероятно, является некорректной. Исходя из современных требований к соблюдению принципов доказательной медицины, эксперты при разработке практических рекомендаций стремятся использовать в качестве основы результаты контролируемых многоцентровых рандомизированных исследований, занимающих обычно несколько лет. При написании обзора наряду с публикациями 2010 года принимались во внимание данные ретроспективного анализа работ, выполненных ранее. Особое место при составлении обзора отведено «Клиническим рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов 2010 года» и «Минимальным клиническим рекомендациям ESMO», 2010.

Прежде чем перейти к изложению материала, относящегося к конкретным нозологическим формам, необходимо отметить, что в ноябре 2009 года под эгидой Международного Противоракового Союза (UICC) опубликовано 7-е издание TNM Классификации злокачественных опухолей. В то же время большинство клиницистов в нашей стране продолжают придерживаться классификации TNM 2002 года (6-е издание).

Накопленный и проанализированный к 2010 году материал о факторах риска позволил сформулировать рекомендации по профилактике опухолей почки. На основе данных качественных нерандомизированных клинических исследований (степень рекомендации В) **наиболее важными мерами первичной профилактики почечноклеточного рака (ПКР) являются отказ от курения и борьба с ожирением** [18].

Наряду с этим остаются в силе известные ранее положения о повышенном риске развития почечноклеточного рака при наличии в анамнезе заболевания у родственников первой линии, а также о роли мутаций в гене VHL (синдром фон Хиппель-Линдау).

Сохраняя в целом приверженность принципам изданной в 2004 году Морфологической классификации ВОЗ [32], Европейская Ассоциация Урологов в 2010 году рекомендует выделять по меньшей мере 3 основных гистологических типа ПКР — светлоклеточный (80-90%), папиллярный (10-15%) и хромофобный (4-5%). Эти типы опухолей отличаются морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, причем папиллярный вариант подразделяют на два подтипа – 1-й и 2-й, характеризующийся наиболее неблагоприятным клиническим течением и прогнозом [24].

К настоящему времени получено достаточное число доказательств того, что уровень морфологической дифференцировки ПКР в соответствии с предложенной еще в 80-е годы прошлого столетия системой Фурмана (табл.1) является важным независимым прогностическим фактором [17]. Градацию по Fuhrman рекомендовано указывать во всех случаях, когда это возможно [18].

Таблица 1

Градации почечноклеточного рака по Fuhrman

Грейд	Характеристика
I	Ядра круглые, мономорфные, ≈ 10 мкм; ядрышки незаметны
II	Ядра слегка полиморфны, ≈ 15 мкм; ядрышки определяются отчетливо
III	Ядра очень полиморфны, ≈ 20 мкм; ядрышки крупные, рельефные
IV	Ядра причудливой формы, многодольчаты, ≈ 20 мкм; ядрышки рельефны, хроматин глыбчатый

Важно, что уточнение морфологической структуры опухоли посредством пункционной биопсии считается обязательным условием проведения системной лекарственной терапии неоперабельного рака почки с метастазами [18].

В диагностике опухолей почки ведущую роль продолжают играть лучевые методы – УЗИ, КТ и МРТ. Более 50% новообразований почечной паренхимы выявляются «случайно» при УЗИ, выполненном по другому поводу (калькулезный холецистит, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, нефроптоз и т.п.).

Основным методом уточняющей диагностики считается КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастных веществ. МРТ может принести дополнительную полезную информацию, особенно при наличии опухолевых тромбов в почечной и нижней полой венах. МРТ также показана пациентам с аллергией на рентгеноконтрастные вещества и беременным без нарушения функции почек.

Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике почечноклеточного рака до настоящего времени не уточнена.

Большой интерес вызывают работы, посвященные принципиально новому и перспективному методу **ультразвуковой диагностики с контрастированием**. Применительно к онкоурологической патологии большинство публикаций свидетельствуют об эффективности методики при раке предстательной железы и опухолях паренхимы почки.

Применяемые для контрастирования препараты представляют собою суспензию, получаемую при смешивании и встряхивании ингредиентов (например, галактозы и пальмитиновой кислоты). Суспензия вводится внутривенно. Циркуляция препарата в кровеносном русле сопровождается образованием мельчайших пузырьков воздуха (microbubbles), размеры которых измеряются микронами. Пузырьки обеспечивают контрастное усиление микрососудистой сети опухоли при ультразвуковом исследовании.

Многочисленные работы свидетельствуют о том, что ультразвуковая диагностика с контрастированием является безопасной для пациента процедурой, приближающейся по информативности к КТ и МРТ.

К преимуществам метода относят отсутствие радиационного воздействия, а также отсутствие необходимости в использовании иодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и нефротоксичных препаратов на основе гадолиния [14, 28].

По данным на 2008 год в Европе были лицензированы 4 препарата для клинического проведения ультразву-

ковых исследований с контрастированием. Метод проходит испытания в Японии и Китае. Однако в США отношение к методике более сдержанное и препараты для ее использования в клинике не получили одобрения комиссии FDA [28].

Литература, посвященная **лечению локализованного рака паренхимы почки**, свидетельствует о том, что последнее десятилетие было посвящено главным образом изучению и сопоставлению результатов радикальных и органосохраняющих операций, выполняемых как открытым доступом, так и лапароскопически.

Согласно «Клиническим рекомендациям EAU» (2010) можно считать доказанной справедливость следующих положений:

1) При локализованном ПКР (стадия T1a-T1b, диаметр опухоли <7см) органосохраняющая операция (резекция почки) по онкологическим результатам не отличается от нефрэктомии; **выполнение радикальной нефрэктомии в данном случае больше не является «золотым стандартом»**.

2) При осуществлении резекции почки **для предотвращения местного рецидива достаточно минимального отступа от границы опухоли** в пределах здоровых тканей.

3) Стандартом лечения ПКР стадии T1 является открытая резекция почки.

4) Лапароскопическую резекцию почки должны выполнять опытные хирурги.

5) При опухоли единственной (или единственной функционирующей) почки показано осуществление открытой резекции, так как лапароскопическая операция сопровождается длительной ишемией почки и большей частотой осложнений.

6) Робот-ассистированная резекция почки – это новая технология, которая только проходит оценку.

7) Для лечения ПКР стадии T2 требуется осуществление радикальной лапароскопической нефрэктомии.

8) Выполнение **адреналэктомии** (в сочетании с нефрэктомией) **не показано** при отсутствии признаков поражения надпочечника (по данным КТ или МРТ перед операцией).

9) Выполнение расширенной или радикальной диссекции лимфатических узлов не способствует улучшению отдаленной выживаемости после нефрэктомии; лимфаденэктомию рекомендуется выполнять в объеме, необходимом для стадирования.

10) Для некоторых пациентов (преимущественно старческого возраста) допустима стратегия начального мониторинга малых образований в почках, которые могут быть подвергнуты лечению при прогрессировании [3].

11) Пациенты с небольшими опухолями и/или серьезными сопутствующими заболеваниями, неспособные перенести хирургическое вмешательство, могут рассматриваться как кандидаты на проведение абляционной терапии (криоабляции или радиочастотной абляции).

12) Осуществление биопсии опухоли перед проведением абляции является стандартной процедурой.

13) Микроволновая и лазерная абляция, а также абляция HIFU пока еще носят экспериментальный характер.

14) Вне рамок клинических исследований **проведение адьювантной терапии после радикального хирургического лечения не показано.**

Осуществление **паллиативной нефрэктомии** у больных раком почки с метастазами показано при хорошем общем состоянии, если после операции планируется назначение ИФН- α [18].

Применение **лучевой терапии** при наличии костных метастазов, а также применение **стереотаксического лучевого воздействия** у больных с метастатическим поражением головного мозга может существенно снизить выраженность клинических проявлений [6].

Лечение **диссеминированных форм почечно-клеточного рака** остается недостаточно эффективным, несмотря на распространение иммунотерапии интерфероном и появление широкого спектра таргетных препаратов. Современные руководства [11, 18] рекомендуют планировать терапию, исходя из двух основных параметров:

1) группы прогноза, определяемой в соответствии с факторами риска по Motzer;

2) гистологического подтипа ПКР – светлоклеточного или несветлоклеточного (папиллярного, хромофобного и др.).

Факторы риска, негативно влияющие на выживаемость больных, по Motzer, представлены в табл.2.

Все пациенты, страдающие диссеминированным ПКР, подразделяются на 3 группы:

* благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости 30 мес.).

* промежуточного прогноза (один или два фактора риска, медиана выживаемости 14 мес.).

* плохого прогноза (3 и более факторов риска, медиана выживаемости 6 мес.).

Алгоритм лечения диссеминированного ПКР, рекомендуемый Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) в 2010 году, представлен в табл. 3.

На 25-м Ежегодном Конгрессе Европейской Ассоциации Урологов в Барселоне в апреле 2010 года был представлен новый химический агент, демонстрирующий в эксперименте на крысах высокую дозозависимую антипролиферативную активность при **уротелиальном раке**. Это вещество – цис-урокановая кислота (**cisurocanic acid, cis-UCA**) – выявляется в шкурах млекопитающих после их обработки ультрафиолетовыми лучами и, обладая «протодинамическим эффектом», рассматривается как перспективный агент для внутривенного введения при поверхностных опухолях мочевого пузыря [7, 22].

Di Stasi и соавт. (2010) предлагают новую методику применения **митомицина-С** для профилактики рецидивов поверхностных (не-мышечноинвазивных) опухолей мочевого пузыря [10]. В клинических исследованиях авторы показали, что введение в мочевой пузырь 40 мг митомицина-С с использованием электрофореза **непосредственно перед выполнением трансуретральной резекции (ТУР)** демонстрирует увеличение длительности безрецидивного периода и уменьшение частоты рецидивов по сравнению со стандартной методикой инстилляций митомицина, осуществляемых после хирургического этапа лечения (после ТУР).

Несомненный интерес представляет работа Seiler и соавт. (2010), посвященная морфологическому исследо-

Таблица 2
Критерии Мотцера

Фактор риска	Порог фактора
Индекс общего состояния по Карновскому	< 80
Время от постановки диагноза до начала терапии ИФН-альфа, мес.	< 12
Содержание гемоглобина	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории
Уровень ЛДГ	Более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории
Содержание кальция в сыворотке крови (с поправкой), мг/дл (моль/л)	> 10 (2,4)

Таблица 3
Алгоритм лечения больных диссеминированным раком почки

Гистологический вариант и линия терапии	Прогноз (группы риска)	Стандарт	Возможная опция
Светлоклеточный рак, 1-я линия	Хороший/промежуточный	Сунитиниб; Интерферон+бевацизумаб (пазопаноб)	Цитокины, (включая ИЛ-2 в высоких дозах), сорафениб
	Плохой	Темзиролимус	Сунитиниб
Светлоклеточный рак, 2-я линия	После цитокинов	Сорафениб (пазопаниб)	Сунитиниб
	После ингибиторов ТКИ*	Эверолимус	-
Несветлоклеточный вариант	Нет данных		Темзиролимус, сунитиниб, сорафениб

Примечание: * ТКИ – ингибиторы рецепторной тирозинкиназы VEGFR.

ванию **лимфатических узлов, удаляемых в ходе операции (цистэктомии) по поводу мышечноинвазивного рака мочевого пузыря**, стадируемого по результатам предоперационного обследования как NOM0. Авторы показали, что основным фактором неблагоприятного прогноза является наличие **экстракапсулярной инвазии** лимфатических узлов, а не их диаметр, как предполагалось прежде [26].

С практической точки зрения наибольшего внимания заслуживает представленная на Конгрессе в Барселоне (2010) щадящая методика цистэктомии у пожилых и ослабленных пациентов. Так называемая миниинвазивная анатомическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия выполняется из разреза длиной 7-8 см над лонем и в сравнении с обычной (трансперитонеальной) операцией имеет несомненные преимущества. На материале 90 больных послеоперационной смертности и необходимости повторного вмешательства не отмечено, интраоперационная кровопотеря в среднем составила 423 мл, местные рецидивы при наблюдении в течение 30 месяцев отмечены в 2%, средняя длительность госпитализации 16 дней [8].

Рак предстательной железы (РПЖ). «Клинические рекомендации EAU 2010 года» [15] публикуют результаты исследований факторов риска клинически манифестированного рака предстательной железы, свидетельствующие о том, что при наличии заболевания у одного родственника первой степени родства риск возрастает не менее чем в 2 раза. Если РПЖ имеется у двух или более родственников 1-й степени родства, вероятность заболеть увеличивается в 5-11 раз.

White W. и Kim E. (2010) считают, что для профилактики рака предстательной железы лицам, относящимся к группам повышенного риска, целесообразно назначать ингибиторы 5-альфа-редуктазы [31]. Такая точка зрения согласуется с опубликованными ранее (2006) исследованиями о снижении частоты РПЖ на фоне длительного (в течение 7 лет) приема финастериды [4].

Упомянутая выше **TNM классификация 2009 года** (7 издание) в отличие от предыдущих версий предусматривает распределение больных РПЖ на 4 прогностические группы в зависимости от символов T, N, M, уровня ПСА и суммы баллов по Глиссону [15].

В диагностике РПЖ наибольший интерес представляют исследования нового опухолевого маркера, именуемого DD3 PCA-3 RNA. Маркер представляет собой простатспецифическую мРНК и измеряется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы. Преимуществами PCA-3 являются более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с PSA, а также независимость показателей от объема предстательной железы и наличия простатита. Тем не менее, в настоящее время метод определения PCA-3 остается на правах клинического эксперимента.

Для повышения **информативности пункционной биопсии** предстательной железы и уменьшения необходимого числа проб ткани рекомендуется использовать

ТРУЗИ с контрастированием [14] и **соноэластографию** [23]. Первый метод позволяет повысить точность получения материала благодаря контрастированию микрососудистой сети опухолевых очагов, во время как второй визуализирует наиболее плотные по консистенции участки в толще ткани предстательной железы.

Главной проблемой, обсуждаемой в связи с **хирургическим лечением локализованного РПЖ**, является необходимость выполнения и объем тазовой лимфодиссекции (ограниченной или расширенной). Проведение **ограниченной тазовой лимфаденэктомии**, заключающейся в удалении лимфоузлов obturatorной ямки и вдоль наружной подвздошной вены, в настоящее время **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ**, поскольку при этой операции не удаляется как минимум 50% пораженных лимфатических узлов.

Расширенная тазовая лимфаденэктомия (рТЛАЭ) включает удаление лимфоузлов по ходу наружной подвздошной артерии и вены, лимфатических узлов в запирающей ямке, расположенных краниально и каудально относительно запирающего нерва, и лимфатических узлов, расположенных медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии, а также общих подвздошных лимфоузлов до перекреста мочеточника. Это дает возможность удалить до 75% всех потенциальных лимфогенных метастазов, а число удаленных лимфоузлов приближается к 20 [20].

Следует помнить, что выполнение рТЛАЭ может сопровождаться серьезными осложнениями — формированием лимфокиста, лимфостазом, тромбозом глубоких вен, тромбэмболией легочной артерии.

Считается, что при **локализованном РПЖ низкого риска** (T1-T2a, сумма Глиссона 2-6, PSA < 10) **нет необходимости** проводить рТЛАЭ, т.к. вероятность выявления положительных лимфоузлов не превышает 7%.

Выполнение рТЛАЭ **рекомендуется во всех случаях РПЖ высокого риска** (сумма Глиссона 8-10), поскольку частота метастатического поражения лимфоузлов составляет 15-40%.

Показано, что **неoadьювантная гормональная терапия** перед радикальной простатэктомией не приносит увеличения общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургической операцией в качестве единственного метода лечения.

Адьювантная гормонотерапия не приносит преимуществ в 10-летней выживаемости, однако влияет на сроки появления и частоту рецидивов.

«Золотым стандартом» **радикального лучевого лечения** РПЖ считается **трехмерная конформная лучевая терапия** (3D-КЛТ), а в высокотехнологичных медицинских центрах — **лучевая терапия с модулирующей интенсивности дозы** (ЛТМИ). Инновационной технологией ЛТМИ является **томотерапия**, при которой источник излучения расположен на вращающемся кольцевом штативе, во время как кушетка с пациентом «проезжает» через его центр, подобно спиральной КТ [15].

При РПЖ высокого риска антиандрогенная терапия перед лучевым лечением, во время облучения и после его завершения (суммарной продолжительностью 3 года) улучшает показатели общей выживаемости.

Ранняя адъювантная ДЛТ у пациентов с положительным хирургическим краем, а также отсроченная «спасительная» ДЛТ в случае биохимического рецидива способны улучшить результаты лечения. «Спасительную» лучевую терапию рекомендуется начинать до того момента, когда уровень PSA превысит 0,5 нг/мл.

Брахитерапия считается безопасным и эффективным методом лечения больных РПЖ стадии T1-T2a с суммой Глисона $d \leq 7$, уровнем PSA $d \leq 10$ нг/мл, объемом предстательной железы $d \leq 50$ см, отсутствием ТУР ПЖ в анамнезе и хорошим качеством жизни по шкале IPSS.

Использование криохирургической деструкции ПЖ и высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) до настоящего времени относится к разряду экспериментальных методов лечения локализованных форм рака простаты. Несмотря на то, что эти методы часто позиционируются как малоинвазивные, их применение может сопровождаться серьезными осложнениями. Так, например, в результате лечения HIFU у большинства больных развивается задержка мочеиспускания, что требует наложения эпицистостомы на 2-4 недели. Часто для устранения инфравезикальной обструкции необходимо выполнение ТУР предстательной железы и шейки мочевого пузыря. Нарушения половой функции после применения HIFU достигают 55-70%.

Для лечения опухолей, занимающих не более 5-10% объема предстательной железы, изучается возможность использования методов абляции (HIFU, криогенное и фотодинамическое воздействие) в варианте так называемой **фокальной** терапии. При этом деструкция не распространяется на неповрежденную ткань предстательной железы, что должно свести к минимуму функциональные нарушения.

Стандартом первой линии терапии РПЖ с метастазами остается андрогенная супрессия, осуществляемая с помощью билатеральной орхиэктомии или агонистов ЛГ-РГ.

Многочисленные работы последнего десятилетия свидетельствуют об отсутствии преимуществ в выживаемости при использовании максимальной андрогенной блокады (МАБ) по сравнению с андрогенной депривацией. Стоимость лечения в режиме МАБ и число осложнений значительно выше, чем при хирургической кастрации или монотерапии аналогами ЛГ-РГ. Несмотря на это, МАБ остается наиболее популярным методом первой линии лечения в нашей стране.

В качестве «нового» в гормональной терапии РПЖ заслуживают внимания следующие направления:

1) Исследование целесообразности клинического применения **антагонистов рилизинг-гормонов гипофиза** (абареликс, дегареликс), отличающихся от аналогов (агонистов) ЛГ-РГ отсутствием «феномена вспышки».

2) Возвращение интереса к **эстрогенам** в связи с их эффективностью при рефрактерном к кастрации РПЖ (в 20-40% случаев), низкой стоимостью и отсутствием при их применении снижения минеральной плотности костной ткани. Пересмотру отношения к препаратам этой группы способствуют данные экспериментальных исследований W.B. Oh (2010) о прямом цитотоксическом действии эстрогенов на эпителий предстательной железы [21] и открытие эстрогенового рецептора- β (ER- β), играющего важную роль в патогенезе рака простаты.

3) Изучение **минимальной андрогенной блокады** (комбинированного использования антиандрогена и ингибитора 5- α -редуктазы) как фактора увеличения длительности периода до наступления вторичной гормонорезистентности.

4) Всестороннее изучение **интермиттирующей андрогенной депривации** как стандартного метода лечения РПЖ [27].

5) Исследования по применению появившегося в 2009 году препарата **денозумаб** при РПЖ с метастатическим поражением скелета. Препарат представляет собой человеческие моноклональные антитела к RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), который является медиатором активации и жизнедеятельности остеокластов [29]. В отличие от традиционно используемой золедроновой кислоты денозумаб не вызывает осложнений в виде некроза нижней челюсти.

Стандартным препаратом для лечения **гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ)** на сегодня является **доцетаксел**. По данным О.Б. Карякина и соавт. (2010), при использовании доцетаксела снижение уровня PSA $e \geq 50\%$ зарегистрировано у 47,5% больных, уменьшение боли – у 13,3%, объективный эффект – у 47% пациентов с измеряемыми очагами; медиана времени до прогрессирования составила 10 мес. [2].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на расширение возможностей лекарственного лечения ГРПЖ, главным образом, на улучшение показателей общей выживаемости [1, 30]. Основными направлениями поиска являются:

1) Изучение комбинаций доцетаксела с другими цитостатическими препаратами в расчете на синергизм противоопухолевых эффектов. Наибольший интерес представляют сочетания **доцетаксела с винорельбином, капецитабином, талидомидом, карбоплатином, эпирубицином**. Изучается эффективность комбинации **доцетаксела с кальцитриолом** – веществом, взаимодействующим с экспрессируемыми клетками РПЖ рецептором витамина Д (VDR).

2) Разработка препаратов для **второй линии химиотерапии ГРПЖ**, применяемой при формировании резистентности к доцетакселу. Наиболее перспективным препаратом второй линии представляется **кабазитаксел (cabazitaxel)**. Кабазитаксел успешно прошел III фазу клинических испытаний и в марте 2010 года был одобрен комиссией FDA.

3) Изучение воздействия на факторы устойчивости клеток ГРПЖ к апоптозу, в частности, на способствующий опухолевой прогрессии ген Bcl-2. К **ингибиторам Bcl-2** относятся облимерсен (G3139) и получаемый при переработке семян хлопка препарат AT-101.

4) Изучение **эптоилонов** — нового класса цитотоксических препаратов, механизм действия которых аналогичен таксанам и заключается в ингибировании функции микротрубочек, ответственных за деление клетки.

5) Изучение гуманизированных моноклональных антител, блокирующих **инсулиноподобный фактор роста (IGF)**; в настоящее время проходят испытания два препарата — CP-751,871 и IMC-A12.

6) Воздействие на белки теплового шока — **шапероны**. Блокатором белков теплового шока является препарат OGX-011 (custirsen).

7) **Ингибиторы неангиогенеза**. В стадии исследования при ГРПЖ находятся два препарата, воздействующих на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — **бевацизумаб** и **афлиберцепт**. Кроме того, изучается возможность антиангиогенной терапии **цитостатиками в метронном режиме**, когда препарат назначается ежедневно либо еженедельно в низких дозах в течение длительного времени.

8) **Иммунотерапия ГРПЖ**. Наиболее активно разрабатываются два направления:

а) создание **вакцин на основе дендритных клеток** — реализация эффекта основана на том, что дендритные клетки, содержащиеся в вакцинах, на своей поверхности несут опухолеспецифичные антигены и при попадании в организм активируют пролиферацию Т-лимфоцитов с последующим уничтожением ими опухоли. Примером может служить вакцина Sipuleucel-T, стимулирующая Т-клеточный иммунитет против кислой фосфатазы, экспрессируемой клетками эпителия ПЖ.

б) **блокирование** цитотоксического ассоциированного с Т-лимфоцитами антигена-4 (**CTLA-4**) с целью активации и пролиферации опухолеспецифичных Т-клеток. Из числа блокаторов CTLA-4 при ГРПЖ изучается человеческое моноклональное антитело — **ипилимумаб**.

Публикации, посвященные **герминогенным и стромальным опухолям яичка**, свидетельствуют о том, что традиционно сложная для урологов проблема биопсии яичка до сих пор не имеет однозначного решения. Это касается как биопсии яичка при подозрении на опухоль, так и биопсии «здорового» яичка после успешного завершения лечения герминогенной опухоли с противоположной стороны [5].

Продолжается совершенствование первичной химиотерапии герминогенных опухолей, а также совершенствование схем диспансерного наблюдения больных и лечения рецидивов. При этом в большинстве работ обращается внимание на то, что результаты значительно улучшаются, если лечение новообразований яичка проводится в крупных специализированных центрах, имеющих условия для современной лучевой и маркерной диагностики, полноценного морфологического исследо-

вания и располагающих большим опытом весьма трудоемкой и часто дорогостоящей химиотерапии герминогенных опухолей.

Новые данные о **плоскоклеточном раке полового члена (РПЧ)** относятся главным образом к этиологии, факторам риска, классификации и диагностике. В частности, показано, что обрезание новорожденных или детей до полового созревания снижает риск развития РПЧ в 3-5 раз, в то время как обрезание у взрослых не имеет профилактической ценности.

Большое количество сексуальных партнеров, раннее начало половой жизни и остроконечные кондиломы в анамнезе ассоциируют с 3-5 кратным возрастанием вероятности развития РПЧ. Курение сигарет увеличивает риск заболеть инвазивным РПЧ в 4,5 раза [9, 25]. Больные РПЧ из числа лиц, не подвергшихся обрезанию в детстве, примерно в 35% имеют в анамнезе фимоз.

ДНК вируса папилломы человека (HPV) выявляется в препаратах ткани опухоли у 79,8% больных РПЧ, причем 69,1% составляют опухоли HPV 16- позитивные [9]. В то же время, рак шейки матки у женщин не увеличивает риск развития РПЧ у их партнеров. Информирование мужчин молодого возраста о том, что их профилактическая вакцинация против HPV-инфекции может способствовать снижению заболеваемости раком шейки матки у женщин, по данным Gerend и соавт. (2009), не вызывает возрастания интереса к вакцине. Вероятно, прежде чем рекомендовать вакцинацию мужчин, следует дождаться результатов вакцинации для профилактики HPV-инфекции у женщин [12].

Примечательно, что выявление ДНК HPV высокого онкологического риска у больных инвазивным раком полового члена не ухудшает, а возможно, даже улучшает прогноз заболевания. Так, по данным Lont и соавт. (2006), специфическая 5-летняя выживаемость составила 78% при отсутствии HPV в клетках опухоли против 93% при его наличии [19].

Исследования последних лет показали, что при РПЧ, ограниченном прорастанием в субэпителиальную соединительную ткань (T1), решающими прогностическими факторами являются уровень дифференцировки опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии. В соответствии с этим в 2009 году были внесены дополнения в TNM классификацию рака полового члена, которая оставалась неизменной с 1987 года. Согласно TNM классификации седьмого издания (2009) рубрика T1 для РПЧ предусматривает выделение 2-х градаций: T1a и T1b.

T1a — опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань **без** признаков **лимфоваскулярной инвазии** и не является низкодифференцированной или недифференцированной (**T1G1-2**)

T1b — опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань **с лимфоваскулярной инвазией** либо является низкодифференцированной или недифференцированной (**T1G3-4**)

При оценке инвазии опухоли в кавернозные тела и решении вопроса о возможности органосохраняющего

Таблица 4
Методы лечения рака полового члена

Первичная опухоль	Лечебная тактика
Категории Tis, Ta, T1a (G1-G2)	CO ² или Nd:YAG-лазер, широкое местное иссечение; при высокодифференцированных поверхностных опухолях (TisG1, Ta) – микрографическая хирургия Моха или фотодинамическая терапия
Категории T1b(G3) и T2 (только головка)	Удаление головки с ампутацией или реконструкцией окончаний тел полового члена или без оных
Категория T2 (инвазия тел полового члена)	Частичная ампутация
Категория T3 (инвазия уретры)	Ампутация полового члена с перинеальной уретростомией
Категория T4 (инвазия в другие смежные структуры)	Метод выбора: неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением при ответе на химиотерапию. Альтернатива: наружное облучение
Местный рецидив после консервативного лечения	Хирургическое лечение, при малых размерах рецидива --- органосохраняющее; при больших размерах рецидива – тот или иной вид ампутации полового члена
Лучевая терапия	Органосохраняющее лечение отдельных пациентов при опухолях T1-2 головки или венечной бороздки размером >4 см

лечения рекомендуется использовать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне искусственной эрекции, вызванной введением простагландина E1 (алпростадил). По мнению Kayes и соавт. (2007), основанном на сопоставлении данных МРТ с результатами гистологического исследования операционного материала, методика обладает высокой точностью оценки локального распространения опухоли [16].

Изучается возможность использования ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой для диагностики лимфогенных метастазов РПЧ; согласно исследованиям Graafland и соавт. (2009), чувствительность метода составляет 91%, специфичность 100%, диагностическая точность 96%, положительное предсказательное значение 100%, отрицательное предсказательное значение 94% [13].

Рекомендации EAU (2010) по лечению первичной опухоли с учетом изменений в TNM классификации 2009 года представлены в таблице 4.

Тактика в отношении паховых и тазовых лимфатических узлов при РПЧ кратко может быть представлена следующим образом (Клинические Рекомендации EAU, 2010):

1) При **непальпируемых** паховых лимфоузлах в стадии Tis, TaG1, T1G1 рекомендуется ограничиться наблюдением. В стадии T1G2 и выше, если паховые лимфоузлы не пальпируются, рекомендовано выполнение сентинельной биопсии (биопсии «сторожевого» лимфатического узла) [25]. При отрицательном результате биопсии – **на-**

блюдение, при положительном – **паховая лимфаденэктомия**.

2) При **пальпируемых** паховых лимфоузлах показано выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ; в зависимости от результатов биопсии – наблюдение или лимфаденэктомия.

3) При поражении более 2-х паховых лимфоузлов, узла Клокэ* или экстракапсулярной инвазии опухоли в паховых лимфоузлах рекомендована **тазовая лимфаденэктомия** (одно-или двухсторонняя в зависимости от локализации метастазов в паховых лимфатических узлах).

4) Пациентам с **двумя и более метастазами** в лимфоузлы (pN2-3) после лимфаденэктомии рекомендуется **адъювантная химиотерапия** – 3 курса по схеме ПФ (цисплатин + 5-фторурацил).

5) Больным с фиксированными регионарными метастазами или с рецидивом в паховых лимфоузлах – химиотерапия (неoadъювантная?), желателно с использованием таксанов.

6) **«Профилактическая» лучевая терапия** пациентам клинической категории **N0 не показана**. При метастатическом поражении лимфатических узлов возможно **лучевое лечение с паллиативной целью**.

Завершая обзор, хочется выразить надежду на то, что представленный материал будет способствовать постижению доминирующих представлений об основных проблемах клинической онкоурологии на рубеже 2010-2011 годов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев НА, Носов АК, Воробьев АВ, Моисеенко ВМ. Перспективные направления развития лекарственной терапии гормонорезистентного рака предстательной железы // Вопр. онкол. – 2010. – т.56, №6. – С.645-653.
2. Карякин О.Б., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и соавт. Российский опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы: результаты описательного исследования TANDEM // Онкоурология. – 2010. – С.61-64.
3. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active Surveillance of Renal Masses in Elderly Patients // J. Urol. – 2008. – Vol.180 (2). – P.505-509.

Примечание: *Клокэ лимфатический узел (по имени J.G. Cloquet); синоним — лимфатический узел Пирогова-Розенмюллера, расположен в овальной ямке на передней поверхности в верхней трети бедра.

4. Akduman B., Crawford E.D. The PSPT: New Findings, New Insights and Clinical Implications for the Prevention of Prostate Cancer // *Europ. Urol. Suppl.* – 2006. – Vol.5. – P.634-639.
5. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Опухоли яичка / Под ред. М.И.Волковой, Э.Б.Санай. – EAU, 2010. – РООУ, 2010, ООО «АБВ-пресс», 2010. – 52 с.
6. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. et al. Whole brain radiation with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet.* – 2004, May 22. – Vol.363(9422). – P.1665-1672.
7. Arentsen H.C., Falke J., Jansen C.F.J. et al. Antitumor effects of cis-urocanic acid, in experimental urothelial cell carcinoma of the bladder [EAU abstract 931] // *Europ. Urol. Suppl.* – 2010. – Vol.9. – P.292.
8. Brausi M., De Luca G., Peratcchia G. et al. Miniinvasive anatomical extraperitoneal radical cystectomy (RC): a simple, safe and effective technique for patients with bladder cancer (BC) [EAU abstract 1025] // *Europ. Urol. Suppl.* – 2010. – Vol.9. – P.321.
9. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G. et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease // *Int. J. Cancer.* – 2005, Sep. – Vol.116(4). – P.606-616.
10. Di Stasi S.M., Verri C., Capelli G. et al. Single immediate preoperative intravesical instillation of electromotive mitamycin-C for primary nonmuscle invasive bladder cancer: a randomized prospective trial [EAU abstract 196] // *Europ. Urol. Suppl.* – 2010. – Vol.9. – P.93.
11. Escudier B., Kataja V. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).- Москва, 2010. – С.191-195.
12. Gerend M.A., Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men // *Sex Transm Dis.* – 2009, Jan. – Vol.36(1). – P.58-62.
13. Graafland N.M., Leijte J.A.P., Olmos R.A.V. et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for Detection of Pelvic Nodal Involvement in Inguinal Node-Positive Penile Carcinoma // *Europ. Urol.* – 2009, Aug. – Vol.56(2). – P.339-345.
14. Halpern E.J. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Prostate Cancer // *Rev. Urol.* – 2006. – Vol.8(Suppl.1). – S29-S37.
15. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. Рак предстательной железы // Под ред. Б.Я. Алексева, К.М. Ньюшко. – EAU, 2010. – РООУ, 2010, ООО «АБВ-пресс». – 2010. – 167с.
16. Kayes O., Minbas S., Allen C. et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Local Staging of Penile Cancer // *Europ. Urol.* – 2007, May. – Vol.51(5). – P.1313-1319.
17. Lang H., Lindner V., de Fromont M. et al. Multicenter Determination of Optimal Interobserver Agreement Using the Fuhrman Grading System for Renal Cell Carcinoma // *Urology.* – 2005. – Vol.103(3). – P.625-629.
18. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury M. et al. Почечно-клеточный рак // Под ред. В.Б.Матвеева.-EAU, 2010.-РООУ, 2010. – ООО «АБВ-пресс», 2010. – 45 с.
19. Lont A.P., Kroon B.K., Horenblas S. et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival // *Int. J. Cancer.* – 2006, Sep 1. – Vol.119(5). – P.1078-1081.
20. Mattei A., Fuechsel F.G., Bhatta Dhar N. et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study // *Europ. Urol.* – 2008, Jan. – Vol.53(1). – P.118-125.
21. Oh W.K. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer // *Clin. Prostate Cancer.* – 2002, Sep. – Vol.1(2). – P.81-89.
22. Oncological Update: New Findings in Bladder and Prostate Cancer // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol.12(2/3). – e129-e133.
23. Pallwein L., Friedrich A., Pallwein E. et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection // *Europ. Urol. Suppl.* – 2007. – Vol.6. – P.196.
24. Pignot G., Elie C., Conquy S. et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification // *Urology.* – 2007, Feb. – Vol.69(2). – P.230-235.
25. Pizzocaro G., Algaba F., Solsona E. et al. Рак полового члена / Под ред. Э.Б.Санай. – EAU, 2010. – РООУ, 2010, ООО «АБВ-пресс», 2010. – 28 с.
26. Seiler R., Von Grunten M., Fleischmann A. et al. Lymph node positive urothelial cancer of the bladder: extracapsular extension of lymph node metastases but not nodal tumor burden is an independent adverse risk factor [EAU abstract 34]. // *Europ. Urol. Suppl.* – 2010. – Vol.9. – P.44-45.
27. Shore N.D., Crawford E.D. Intermittent Androgen Deprivation Therapy: Redefining the Standard of Care? // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol.12(1). – P.1-11.
28. Sidhu P.S. The EFSUMB guidelines for contrast-enhanced ultrasound are comprehensive and informative for good clinical practice: will radiologists take the lead? // *Brit. J. Radiol.* – 2008. – Vol.81. – P.524-525.
29. Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. – P.745-755.
30. Vishnu P., Tan W.W. Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Onco Targets and Therapy.* – 2010. – Vol.3. – P.39-51.
31. White W.M., Kim E.D. Evolving role of 5-6 reductase inhibitors in chemoprevention // *Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.7. – P.487-488.
32. WHO histological classification of tumours of the kidney // *Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs* / Ed. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn.—Lyon: IARC Press, 2004. – P.10.