

О.Ф. Возіанов
А.М. Романенко
І.О. Клименко

Інститут урології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак нирки, рак сечового міхура, рак передміхурової залози, пухлини яєчка.

ОНКОУРОЛОГІЯ СЬОГОДНІ: ДОСЯГНЕННЯ, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ

Резюме. У роботі розглянуто сучасний стан онкоурології, досягнення і нові напрямки в її розвитку, проблемні питання та перспективи. Висвітлені питання стосуються основних онкоурологічних локалізацій — нирки, сечового міхура, передміхурової залози, яєчка.

Зростання онкологічної захворюваності в останні десятиліття у світі в цілому і в Україні, зокрема, висуває проблему ранньої діагностики та раціонального лікування хворих онкологічного профілю, створення надійної системи обліку та спостереження за цим контингентом у один ряд із найважливішими проблемами сучасної медичної науки [3, 8, 21]. Незважаючи на значні досягнення у створенні досконалої діагностичної апаратури, розробці нових технологій та засобів діагностики та лікування тощо, у більшій частині хворих пухлини діагностують у давнених стадіях, коли неможливе найбільш ефективне радикальне хірургічне лікування, а може бути здійснене тільки паліативне і симптоматичне, що дає незадовільні результати.

Метою роботи є огляд сучасного стану діагностики та лікування пухлин основних онкоурологічних локалізацій — нирки, сечового міхура, передміхурової залози, яєчка.

Пухлини нирки становлять близько 2–3% серед злоякісних новоутворень (ЗН) людини та 5–6% — серед урологічних захворювань, займають третє місце після раку сечового міхура (РСМ) і передміхурової залози (РПЗ) і в останні роки демонструють явну тенденцію до зростання. Так, за період з 1986 до 2004 р. захворюваність на рак нирки (РН) зростає від 4,7 до 9,0 на 100 тис. населення, при цьому для чоловіків — від 6,0 до 11,7, для жінок — від 3,6 до 6,6, тобто показники захворюваності у чоловіків перевищують частоту захворювання у жінок у 2 рази. Зараз в Україні перебуває на обліку понад 19 тис. хворих на РН [3, 4, 6, 11, 22, 25].

Основним і єдиним ефективним методом лікування РН залишається радикальна нефректомія, коли нирку, що уражена пухлиною, видаляють одним блоком із оточуючою навколонирковою клітковиною, регіонарними лімфовузлами, при необхідності — з суміжними органами і тканинами [7]. Сучасна хірургічна техніка, досягнення анестезіології та реаніматології дозволяють виконувати такі операції. При цьому залишаються суперечливими питання щодо необхідності видалення наднирника при локалізації пухлини у нижньому і середньому сегменті нирки, при пухлинному вузлі у верхньому полюсі, коли він не виходить за межі капсули. Чи видаляти селезінку, якщо пухлина інфільтрує очеревину, що прилягає до селезінки? Звичайно це

питання вирішується у кожному випадку конкретно залежно від макроскопічних візуальних даних, іноді після субопераційного гістологічного дослідження біоптата.

Наступним проблемним питанням є припустимість органозберігаючих операцій. Завдяки впровадженню у клінічну практику сучасних досконалих об'єктивних діагностичних методів (УЗД, КТ, МРТ) все частіше при безсимптомному перебігу захворювання виявляють пухлини невеликих розмірів (частота таких випадків за 25 років зростає від 23 до 70%), коли можливе видалення пухлини із збереженням органа [35]. Особливого значення така операція набуває при первинному ураженні єдиної нирки або нирки, що залишалась після видалення контрлатеральної; при білатеральному раку; при функціональній недостатності протилежної нирки [13]. Одержані багатьма авторами хороші віддалені результати (понад 80%) свідчать на користь органозберігаючих операцій та сприяють все ширшому їх упровадженню. У цьому зв'язку роль радикальної операції як «золотого стандарту» лікування РН піддається ґрунтовному перегляду [22, 35]. Разом з тим, цей новий напрям утворює ряд проблем, яких не було раніше.

Так, виникає питання, що краще, радикальніше — резекція частки нирки з пухлинним вузлом у межах здорових тканин, чи вилучення вузла (енуклеація) з капсулою, якщо вона простежується? На яку відстань від основи пухлини необхідно відступати? Більшість хірургів вважають, що більш обґрунтованою є резекція нирки, ніж енукеація. Наступна дилема: при яких розмірах пухлини припустима органозберігаюча операція? Вважають, що максимальним діаметром ЗН, при якому можна залишити нирку, є 4 см. Клінічний досвід показує, що при більших пухлинах частіше виникають рецидиви у нирці, у таких випадках показана нефректомія. Усі ці аспекти потребують подальшого вивчення, накопичення досвіду і, можливо, переосмислення.

Через упровадження у клініку органозберігаючих операцій виникла ще одна проблема, якої не було при проведенні нефректомії. У 3–25% хворих має місце прихована або явна мультифокальність процесу, що несе небезпеку розвитку локальних рецидивів [24, 36]. Доопераційна діагностика мультифокальності ускладнена іноді, через незначні розміри пухлини,

через недостатні можливості сучасної діагностичної апаратури і, можливо, через недостатню настороженість і увагу лікаря-діагноста щодо можливості мультифокальності. У перспективі, удосконалення діагностичної апаратури, впровадження сучасних спіральних комп'ютерних томографів, що дають можливість робити зображення кроком до 2,5 мм, дозволить вирішувати перелічені вище проблеми. Було традиційним, що у більшості спеціалізованих лікувальних онкологічних закладів у післяопераційний, рідше у передопераційний період, призначали променевою терапію (ПТ). За останні роки вважають, що вона неефективна, а тому недоцільна при лікуванні РН. У багатьох клініках від неї відмовились і віддають перевагу імунохіміотерапії (ІХТ). Проте, питання до кінця не вирішене, у ряді клінік ПТ використовують і при цьому демонструють хороші віддалені результати; значно кращі, ніж після тільки оперативного лікування. Це ще одна проблема, що потребує вивчення. Також потребують подальшого вивчення питання, що стосуються виготовлення та застосування аутовакцин при РН, ендолімфатичної імунотерапії інтерфероном тощо.

Теоретичні передумови та технічні можливості будь-якої галузі медичної науки звичайно відбиваються у класифікаційних підходах. За останні два 10-ліття суттєвого перегляду зазнала гістологічна класифікація нирково-клітинних пухлин [17], у якій нині враховані уявлення не тільки про гістогенез і цитоморфологічні особливості пухлин, але й цитогенетичні та молекулярно-генетичні аспекти. За цією класифікацією, прийнятою у 1997 р., відрізняють конвенційний (світло-клітинний), папілярний, хромофобний рак, рак збиральних протоків та некласифікований рак. При виборі методу лікування важливо враховувати не тільки гістологічно форму ЗН, але і цитогістохімічні його особливості, що можуть впливати на віддалені результати та прогноз захворювання. Важливими прогностичними факторами, які сьогодні все ширше впроваджують у клінічну практику, є обов'язкове визначення ступеня ядерної градації за Фурманом та визначення стадії процесу за TNM-класифікацією, що навіть важливіше від визначення клінічного варіанта РН. У 1997 р. практику було введено 5-те видання Міжнародної клінічної класифікації (МКК) за системою TNM, у 2002 р. — 6-те, в яке не було внесено будь-яких змін порівняно з 5-м виданням. Зараз уже підготовлене 7-ме видання, але, на жаль, у нашій країні у практику в більшості лікувальних закладів не впроваджено навіть 5-те видання. Разом з тим, знання цієї класифікації дозволяє обирати оптимальний метод лікування, аналізувати віддалені його результати, порівнювати їх з даними інших авторів у країні і за кордоном, планувати організаційні заходи щодо обліку та диспансерного спостереження за цим контингентом хворих [3, 17].

За останні роки в усьому світі широко проводять наукові дослідження з пошуку пухлинних маркерів,

що дозволяють запідозрити, а потім і діагностувати ЗН на доклінічній стадії. Для РН також визначені такі фактори. Серед них найбільш інформативні TuM₂-PK, SCC, Ca 125 [20]. Вивчення експресії маркерів проліферативної активності (AgNOR-протеїнів, PCNA, Ki-67), білків p53 і Mdm-2, K-ras і c-ErbB-2 дають можливість прогнозувати виживання хворих [17]. Використання цих маркерів у нашій країні ще досить обмежене, проте у перспективі їх впровадження може відігравати велику роль у ранній діагностиці і прогнозуванні перебігу РН та, відповідно, покращанні віддалених результатів лікування і якості життя хворих [20].

Уперше у світовій практиці протягом останніх 15 років Інститутом урології АМН України проведена серія унікальних молекулярно-генетичних досліджень на клінічному післяопераційному та біопсійному матеріалі хворих, які мешкають у забруднених радіонуклідами регіонах України. Зазначені дослідження дозволили не тільки вперше гістологічно описати, але й отримати абсолютно нові уявлення про молекулярні основи патогенезу раніше невідомої форми хронічної радіаційної нефропатії, дослідити ранні молекулярні зміни при розвитку нирковоклітинного раку (НКТ) нирки в умовах довготривалої, хронічної дії малих доз іонізуючого випромінювання (ІВ). Результати гістологічного та молекулярно-генетичного дослідження пухлин, видалених у хворих, які проживають у регіонах із різним ступенем забрудненості радіонуклідами порівняно з двома контрольними групами (хворих із радіологічно «чистих» зон в Україні та з Університетської клініки м. Валенсія, Іспанія), виявили суттєві зміни біологічних властивостей пухлин, що свідчать про екологічно обумовлений патоморфоз НКТ в Україні після Чорнобильської катастрофи [33].

*Важливо зазначити, що в «українських хворих» на НКТ виявляли статистично достовірну, більш високу розповсюдженість саркоматозних змін, особливо у групах хворих, які проживають на найбільш забруднених радіонуклідами територіях України ($\chi^2 = 4,99$, $p < 0,05$). У цих же хворих відзначали поширені зони ядерної атипії в епітелії коркової та мозкової речовини, а також рак *in situ* за межами пухлини, що супроводжуються склерозом інтерстиція із слабо вираженою його запальною інфільтрацією. Такі вперше описані гістологічні зміни об'єднані під назвою радіаційної склерозуючої проліферативної атипічної нефропатії (РСПАН) (патент на винахід № 4914 від 2001 р.) [34]. Була виявлена також пряма кореляція між ступенем вираженості описаної радіаційної нефропатії та експресією гену K-ras, який розглядають як одну з мішеней хронічної дії малих доз ІВ.*

Підвищення проліферативної активності та «агресивності» пухлин, що супроводжується високою експресією K-ras та PCNA у НКТ у хворих із найбільш забруднених ¹³⁷Cs регіонів України, у сполученні з виявленням у них вогнищ РСПАН у перитуморальній нирковій тканині добре корелює з три-

валістю радіаційного опромінення та отриманими протягом 1999–2002 рр. даними спектрорадіометричного дослідження активності ^{137}Cs у добовій сечі всіх українських пацієнтів з НКР, що показали достовірно різні рівні екскреції ^{137}Cs у хворих різних груп [34].

Доведено, що хронічна довготривала дія ІВ викликає постійний пролонгований оксидативний стрес, що сприяє ініціації, промоції та прогресії при нирковоклітинному канцерогенезі шляхом порушення пухлинного супресора *INK4A(B)*. При цьому на ранніх етапах канцерогенезу порушується функціонування обох продуктів *INK4A(B)* [27] — $p16^{\text{INK4a}}$ і $pARF$, що діють різними шляхами: $p16^{\text{INK4a}}$ опосередковано впливає на фосфорилування pRb ; $pARF$ активує та стабілізує $p53$, а також взаємодіє з транскрипційними факторами E2F і HIF-1. Дані молекулярно-генетичного аналізу в жодному спостереженні не виявили гомозиготні делеції *INK4A(B)*. Однак, у 5CrG сайтах промоторної зони виявляли аберантне гіперметилування у 7 (32%) та 5 (23%) спостереженнях для $p16^{\text{INK4A}}$ та $p15^{\text{INK4B}}$ відповідно. Високу розповсюдженість гіперметилування виявляли у пухлинах із високим ступенем атипії, а також у CIS та в осередках з клітинною атипією у дистальних канальцях та збірних трубочках медули перитуморальної ниркової тканини; найбільш виражене це явище при недиференційованих пухлинах діаметром понад 7 см у хворих із забруднених радіонуклідами регіонів України.

Уперше також були продемонстровані специфічні пошкодження у локусі *INK4a* короткого плеча 9-ї хромосоми (сегмент хромосоми 9q21) у НКР та в оточуючій пухлину ниркової тканини у сполученні з активацією $p38$ MAPK сигнального каскаду у хворих, які зазнали хронічного впливу малих доз ІВ [28]. У цих же хворих у пухлинах виявлено гіперметилування обох рамок зчитування гену *INK4A* (для $p16^{\text{INK4A}}$ та $pARF$) у сполученні з підвищенням рівня білка Mdm2 та цикліну D. Крім того, характерним було те, що промоторне гіперметилування рамки $p14^{\text{ARF}}$ виявляли незалежно від статусу метилування рамки $p16^{\text{INK4A}}$, однак завжди за наявності стабільного статусу гену *p53*; у НКР промоторне гіперметилування обох рамок *INK4A* ніколи не відзначали. Найчастіше метилування було відсутнє в обох промоторах, досить часто відзначали метилування тільки $p16^{\text{INK4A}}$ або тільки $p14^{\text{ARF}}$. Таким чином молекулярні особливості канцерогенезу в нирках в умовах хронічної довготривалої дії малих доз ІВ призводять до втрати регуляторної функції контрольно-пускових пунктів (checkpoints) клітинного циклу з наступними змінами в регуляції контролю за мітотичними процесами, що у кінцевому результаті призводить до ініціації або (за наявності ініційованих клітин) до промоції та стимуляції пухлинної прогресії [28].

Рак сечового міхура залишається до цього часу однією з актуальних проблем онкоурології, ряд нюан-

сів якої не можна вважати вирішеними до кінця. Це зумовлено, як і при пухлинах нирки, значною частотою захворювання, явною тенденцією до її зростання, особливостями клініки і перебігу, відсутністю єдиних підходів до лікування залежно від стадії та ступеня диференціювання. За даними статистики, РСМ займає 6-те місце у структурі онкологічних захворювань (11,4 ± 0,1 на 100 тис. населення), 3-тє місце серед урологічної та 2-ге (відповідно 50–72%) серед онкоурологічної патології. Захворюваність чоловічого населення перевищують таку у жінок майже в 7 разів [1, 3, 9]. Кількість хворих на РСМ зростає за кожні 5 років більш, ніж на 20%, і за прогнозом буде зростати до 2007 р. у тому ж темпі. В Україні зараз перебуває на обліку понад 24 тис. хворих на РСМ та прогнозують збільшення захворюваності до 2010 р. в 1,4, розповсюдженості — в 2,9, смертності — в 2,8 рази [4, 5, 12].

Основним методом лікування хворих на РСМ є хірургічний: ендоскопічне втручання (ендовезикальна електрокоагуляція (ЕДК), трансуральна резекція (ТУР) або операції на відкритому сечовому міхурі. Загальноприйнятим було призначення післяопераційної, а у ряді клінік і передопераційної терапії. За останні роки цей постулат переглянуто. Вважають, що ПТ при РСМ малоефективна і призначення її доцільне лише при множинних, рецидивних пухлинах та при проростанні у м'язовий шар. І все-таки на сьогодні питання залишається суперечливим, проблемним: ряд вагомих клінік (Мінськ, Харків, Івано-Франківськ) продовжують використовувати цей метод і повідомляють про результати, що значно переважають такі після тільки оперативного лікування. Більшу увагу приділяють комплексним методам із використанням ПТ, хіміо-, імунотерапії (зокрема, ендолімфатичної), гіпотермії тощо.

Двадцять років тому при лікуванні хворих на РСМ основним хірургічним методом була резекція сечового міхура, і лише при тотальному ураженні та інфільтративних (солідних) пухлинах великих розмірів — виконувалась цистектомія. У теперішній час тактика суттєво змінилась. Пухлини сечового міхура умовно поділяють на поверхневий рак (T_{Ca, is}, IN0M0, G₁₋₃) та інвазивний (T2-4N0-1M0, G₁₋₄). Більшість новоутворень сечового міхура (60–70%) належать до поверхневих [14]. Ці пухлини схильні до рецидивування та прогресування в 10–20% випадків у інвазивні з негативним прогнозом. При поверхневому РСМ методом вибору є ТУР, при інвазивному — цистектомія з різними методами деривації сечі. Виникає проблемне питання, чи у всіх хворих така тактика може бути застосована однозначно? Чи зжила себе резекція (парціальна цистектомія)? Вважаємо, що резекція міхура має право на існування, але відбір хворих для її проведення повинен бути дуже ретельним з урахуванням цілого ряду критеріїв (стадія, ступінь клітинної атипії, розміри пухлини, їх кількість, локалізація, вік хворого, супутні захворювання, функціональний стан верхніх

сечовививідних шляхів тощо). До того ж результати ряду досліджень свідчать про те, що доповнення хірургічного лікування додатковими факторами впливу на пухлину (ПТ, хіміо-, імунотерапія) підвищують можливість органозберігаючого лікування. При поверхневому раку на сьогодні все ширше використовують вакцину БЦЖ («Шеренг», Німеччина) або імурон (Росія), які запобігають рецидивуванню після ТУР в 3 рази ефективніше, ніж внутрішньоміхурова хімотерапія (ХТ), що використовувалась після ЕДК та ТУР понад 20 років.

Важливим критерієм, який необхідно враховувати при виборі методу лікування, оцінці віддалених результатів, є стадіювання пухлин за МКК (6-те видання, 2002 р.). Про значення МКК для клінічної практики та стан її впровадження в Україні зазначено вище. Важливим її елементом є визначення гістопатологічної градації (G), яка чітко корелює з ступенем диференціювання пухлини та її злоякісності, від чого часто залежать віддалені результати лікування та прогноз захворювання.

У 1999 р. групою провідних патологів із різних країн (за участю А.М. Романенко від країн СНД) була переглянута і модифікована Міжнародна гістологічна класифікація, в якій особливого значення надають епітеліальним пухлинам, вивченню імуногістохімічних і молекулярно-генетичних характеристик, визначення яких у кожному випадку допомагає прогнозувати біологічну поведінку пухлини [14]. **За новою класифікацією виділяють уротеліальний папілярний неінвазивний та інвазивний рак, уротеліальний непапілярний рак in situ та інвазивний рак, плоскоклітинний рак, аденокарциному.** Найбільш ефективними і широко використовуваними маркерами пухлинної прогресії є рецептор епідермального фактора росту EGFR (кодується геном *c-ErbB-1*), PCNA, UBC, BTA, NMP-22, SCC тощо [14, 20]. На сучасному етапі проводять молекулярно-біологічні дослідження генів-регуляторів клітинного циклу (*INK4A(B)*, *MDM2*, *CDK4*, *CCND1*, *p21* та *p53*), ряду протеїнів-регуляторів клітинного циклу, маркера клітинної проліферації Ki-67 тощо. Одні з них більш складні для визначення і коштовні, інші прості, доступні за вартістю, та усі вони можуть бути ефективними для моніторингу хворих онкологічного профілю, оцінки результатів лікування, головне, для діагностики рецидивів пухлини у доклінічній стадії. Названі маркери поки що рідко використовують у лікувальних закладах нашої країни, та у подальшому можна сподіватися на ширше їх впровадження як необхідних складових комплексу діагностики і лікування хворих на РСМ.

З 1993 р. до цього часу Інститутом урології АМН України проводиться постійний моніторинг хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), які мешкають у забруднених радіонуклідами регіонах України. У них під час трансвезикальної простатектомії проводили кодовану множинну біопсію слизової оболонки сечового міхура — з його

го шийки, ділянок обох сечовідних вічок і купола. Усього у реєстр Інституту включено понад 500 хворих з ДГПЗ, уротелій сечового міхура яких комплексно дослідили гістологічним та молекулярно-генетичними методами. **Хронічний тривалий вплив малих доз ІВ на уротелій сечового міхура призводить до розвитку вперше описаного хронічного проліферативного атипового циститу з великими зонами склерозу та підвищеним ангиогенезом у lamina propria, а також множинними вогнищами дисплазії уротелію та раку in situ, що отримав назву чорнобильського циститу (ЧЦ)** [30]. У патогенезі ЧЦ на його початкових стадіях відзначають стійке підвищення рівня експресії p53, цикліну D1, PCNA, Mdm 2 та p21^{WAF1/CIP1}, що супроводжується активацією p38 MAPK сигнального каскаду, акумуляцією поліпептидів (субодиниць) транскрипційного ядерного фактора NF- κ B, а також появою специфічних мутацій гена *p53* в екзонах 4–7 з перевагою переміщень (Gly) на ACG(Ser) у CpG динуклеотидах у кодонах 158, 245 та 248 [37].

Гіперекспресія 8-OHdG, iNOS та COX₂ у уротелії сечового міхура у хворих з ЧЦ підтверджує важливе значення оксидативного стресу в його патогенезі [31]. Доведений зв'язок між оксидативним стресом, індукованим тривалим безперервним впливом малих доз ІВ на уротелій сечового міхура, та вираженою активацією процесів репарації ДНК, як ранньої адаптаційної відповіді для відновлення клітинного гомеостазу. Проте репарація пошкодженої ДНК (ексцизійна репарація та репарація непарних основ), особливо у зонах дисплазій уротелію та раку *in situ*, виявляється неефективною та неспроможною, і тому її певно треба оцінювати, як процес, що сприяє канцерогенезу [32]. Цитокіни, зокрема трансформуючий фактор росту бета (TGF- β 1), а також міжклітинні з'єднання в уротелії сечового міхура, що відповідають за паракрино-аутокринну регуляцію (через β -катенин/Е-кадгерин комплекси), є ранньою мішенню при постійній довготривалій дії малих доз ІВ [9]. Отримані результати підтверджують гіпотезу про багатофакторність і багатостадійність канцерогенезу у сечовому міхурі, де може мати місце синергічний ефект впливу різних канцерогенних факторів довкілля (радіонукліди, хімічні, промислові забруднення, паління) на уротелій сечового міхура.

Розроблені молекулярно-генетичні основи патогенезу РСПАН, РН, вперше описаного ЧЦ (відповідно і радіаційного канцерогенезу в сечовому міхурі) в осіб, які тривалий час (біля 20 років) проживають у забруднених радіонуклідами регіонах України, лягли в основу запропонованих нами критеріїв для ранньої діагностики, індивідуального прогнозування клінічного перебігу захворювання, а також рекомендовані та впроваджені при розробці нових оптимальних схем та алгоритмів профілактики та лікування вказаних захворювань.

Рак передміхурової залози — одне з найбільш поширених захворювань чоловіків похилого та старечого віку, що займає в структурі онкологічних захворювань

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

вань чоловічого населення 2-ге, а в ряді країн — 1-ше місце. В останні 10-ліття частота захворюваності на РПЗ помірно підвищується, все частіше його виявляють у чоловіків віком до 55 років. Так, у США захворюваність на РПЗ у деяких штатах перевищує 100 на 100 тис. чоловічого населення, у країнах Західної Європи — 25–45 на 100 тис. чоловічого населення. У Росії цей показник становив у 1996 р. 11,3; в Україні в 1987 р. — 5,8, до 2003 р. — підвищився у 4 рази і становив 23,7 на 100 тис. чоловічого населення, а тільки за 2004 р. зріс на 6%. Сьогодні в Україні на облік перебуває понад 19 тис. хворих [4].

Діагностика РПЗ ускладнена через особливості клінічного перебігу захворювання — безсимптомного у ранніх стадіях та без патогномонічної симптоматики — у давніх випадках. Радикальне лікування РПЗ можливе при локалізованих формах, але їх виявляють лише у 30,0% хворих [2, 18].

Слід відзначити, що (як і при інших онкологічних захворюваннях) завдяки впровадженню у клініку сучасних методів діагностики (визначення простатичного специфічного антигену (ПСА), біопсії, УЗД, КТ, МРТ) частка виявлених у ранніх стадіях захворювань підвищилася з 15–20% до 30%, та все ж у близько 70% випадків РПЗ уперше виявляють у запущених стадіях (місцевопоширених і метастазуючий рак), коли основний метод лікування консервативний — гормонотерапія (ГТ). До кінця 80-х років ХХ ст. лікування хворих із неоперабельними стадіями РПЗ полягало у хірургічній кастрації, що вважали «золотим стандартом» лікування РПЗ, або терапії естрагенами. За останні 10–15 років відбулися суттєві зміни у методах лікування захворювання. Це пов'язане із впровадженням у клінічну практику синтетичних аналогів ЛГ-РГ, блокаторів андрогенних рецепторів, що вважають засобом хімічної кастрації — альтернативою хірургічній.

Другим важливим досягненням останніх 30 років щодо лікування РПЗ є синтезування стероїдних і «чистих» селективних нестероїдних антиандрогенів, які на сучасному етапі — препарати вибору першої лінії лікування, використання яких більш ефективно у поєднанні ЛГ-РГ. **За теперішнього часу ГТ при РПЗ базується на стратегії максимальної андрогенної блокади (МАБ).** Одною з схем МАБ є низькодозова естроген-антиандрогенна терапія (НЕАТ), розроблена співробітниками Інституту урології та Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України, захищена авторським свідоцтвом на винахід. Перспективною вважають методику лікування РПЗ переривчастими курсами редукованими дозами, що активно розробляють і впроваджують у клініках Інституту урології. Заслуговує уваги, що в Україні вперше створено вітчизняний селективний нестероїдний антиандроген (флутамід), який виробляється на ЗАТ «Фармак» під назвою Флутафарм®.

Покращанню діагностики РПЗ сприяло впровадження різних методів біопсії передміхурової залози, що стало можливим завдяки розробці у нашій країні

та за рубежем інструментів для її виконання. Найчастіше застосовують біопсію через трансректальний доступ під пальцевим контролем. Подальшим удосконаленням методики стало виконання багатофокусної тонкоіголкової біопсії під ультразвуковим наведенням з 6–12 точок — секстантна біопсія, яка дає змогу підвищити якість дослідження, що важливо при початкових формах захворювання. На сьогодні у більшості лікарень і поліклінік виконують УЗД, а тому є реальна перспектива у найближчому майбутньому впровадити трансректальне УЗД та пристрої для контрольованої багатофокусної біопсії.

Необхідно зупинитися на клінічній класифікації за системою TNM і гістологічній класифікації РПЗ. Після 1997 р. (5-те видання) класифікація TNM зазнала важливих змін (6-те видання, 2002 р.), які полягають в уточненні та конкретизації категорії T2. Це дає змогу більш точно стадіювати захворювання, що має суттєве значення для вибору методу лікування. За гістологічною класифікацією виділяють аденокарциноми з дрібно-ацинарними, крупноацинарними, криброзними та солідними структурами. **При цьому важливим було введення поняття простатичної інтредіфікаційної неоплазії (ПІН), яка являє собою внутрішньоацинарну проліферацію епітеліоцитів і є передраковим станом. У ній за основу визначення ступеня диференціації пухлини (категорія G) використовують шкалу Глісона, що отримала всесвітнє визнання (2–4 бали — G_p, 5–6 балів — G₂, 7–10 балів — G₃₋₄). Визначення цього фактора має велике практичне значення, тому що простежують пряму кореляцію між індексом Глісона та здатністю пухлини до інвазивного росту та метастазування. Від нього у значній мірі залежить вибір методу лікування та прогноз перебігу РПЗ.**

Суттєвим досягненням останніх років у проблемі діагностики РПЗ, окрім гістологічного дослідження біоптатів, є визначення маркерів — рівня простатичної кислоти фосфатази (РАР) та ПСА, який може бути не тільки скринінговим критерієм, але й фактором моніторингу хворих і контролю результатів лікування. Визначення загальної та вільної фракції ПСА і їх співвідношення у відсотку щільності ПСА (відношення рівня загального ПСА до об'єму передміхурової залози в нг/мл/см³) суттєво підвищують діагностичне значення цього маркера.

Пухлини яєчка (ПЯ) найчастіше виявляють у чоловіків молодого віку (від 15 до 35 років), ці пухлини становлять 1% від усіх злоякісних новоутворень у чоловіків. Серед них герміногенні пухлини — 94–96%, пухлини строми статевого тяжа — 4–6%. Ці пухлини порівняно з іншими онкоурологічними захворюваннями виявляють значно рідше, проте, якщо враховувати, що ними хворіють у молодому репродуктивному віці, процес протікає агресивно і з ранім дуже метастазуванням, то проблема має велике не тільки медичне, але і соціальне значення [19, 26]. Пухлину можна побачити візуально, але через низьку санітарну культуру, іноді хибну

сором'язливість, хворі часто звертаються до фахівця пізно, із задавненими процесами, коли ефективність лікування значно погіршується. **Слід підкреслити, що при діагностиці ПЯ особливої уваги заслуговує роль патолога: мабуть немає іншої пухлинної локалізації, при якій від правильно встановленого морфологічного діагнозу такою мірою залежав би вибір методу лікування, його віддалені результати і, зрештою, доля хворого.** Сучасна Міжнародна гістологічна класифікація, переглянута та затверджена в 1999 р. під егідою ВООЗ [19], передбачає встановлення гістологічного типу пухлини (герміногенна, негерміногенна, семіномна, несеміномна) з врахуванням усіх її компонентів та їх співвідношення. При цьому не менш важливим є точне стадіювання за МКК TNM (6-те видання, 2002 р.), при якому крім результатів гістологічного діагнозу враховують також клінічні дані (визначення розмірів пухлини, ступеня її інвазії, відношення до білочної оболонки та оболонок яєчка, наявність зон некрозу та крововиливів) [16]. Одним з вагомих елементів класифікації є визначення прогностичних маркерів — АФП, ХГТ, ЛДГ тощо, що має не тільки діагностичне та диференційно-діагностичне значення, але й відіграє суттєву роль у моніторингу хворих після лікування у процесі диспансерного спостереження.

Великим досягненням на сучасному етапі є розробка і впровадження у практику диференційованих схем хіміотерапії (ХТ), яку призначають після високої орхофунікулектомії та визначення гістологічної форми пухлини. Усі схеми засновані на базі препаратів платини та включають здебільшого вінбластин, блеомицин, етопозид (схеми РVВ, РЕВ тощо). Залежно від гістологічного типу пухлини після ХТ або зразу ж після морфологічної верифікації за показаннями виконують заочеревинну лімфаденектомію [16]. **Ці методи лікування дозволили підвищити 5-річну виживаність хворих до 90–96%, тоді як 30 років тому воно становило лише близько 30%.** Новим перспективним напрямком останніх років є тенденція до мінімізації терапії при ПЯ без зниження загального виживання: з'явилась так звана тактика «тільки спостереження» після односторонньої орхіектомії у хворих з I клінічною стадією пухлини без проявів метастазів, яка дозволяє уникнути побічних токсичних явищ ХТ і впливу на репродуктивну функцію та покращити якість життя. На жаль, такі обнадійливі результати лікування відзначають лише у хворих з початковими стадіями захворювання та сприятливим прогнозом. При появі рецидивів після I лінії лікування, тривала ремісія після призначення схем II лінії може бути досягнута тільки у 25%, а у хворих з первинною хіміорезистентністю — у близько 10%, що потребує пошуку нових методів лікування. Одним з таких перспективних напрямків в останнє 10-ліття є впровадження у клінічну практику високодозної хіміотерапії з наступною трансплантацією ствольових гемопоетичних клітин, що є методом вибору у хворих на ПЯ з вторинною

та первинною хіміорезистентністю і важливим досягненням сучасної медичної науки.

Таким чином, у межах короткого огляду ми намагались передати основні досягнення і нововведення останніх років у онкоурології, відзначити деякі проблемні питання, які потребують подальшого вивчення, організаційних заходів і фінансового забезпечення, та перспективи їх вирішення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бедніна ВГ, Гончаров ЯП, Троїцький ІЛ та ін. Гістологічна характеристика раку сечового міхура з урахуванням коефіцієнта імунореактивності протеїну гена p53 у співставленні з різними схемами лікування і виживання хворих. Урологія 2003; 1: 43–8.
2. Бухаркин БВ. Роль диферелина в гормональній терапії дисемінованого раку предстательної залози. РМЖ 2004; 12 (11): 657.
3. Возіанов ОФ, Клименко ЮО, Гуслицер ЛН та ін. Новоутворення органів сечовидільної системи та чоловічих статевих органів: порівняльний аналіз сучасних міжнародних статистичних класифікацій. Урологія 2000; 1: 3–9.
4. Возіанов ОФ, Пасечніков СП, Сайдакова НА. Аналіз роботи урологічної служби в Україні. Урологія 2005; 1: 5–9.
5. Возіанов ОФ, Романенко АМ, Вестер К, Буш К. Вплив тривалої дії малих доз радіації на стан уротелію хворих на хронічний цистит. Журн АМН України 1996; 2 (3): 1–3.
6. Возіанов ОФ, Сайдакова НО, Павлова ЛП, Непомнящий ВМ. Епідеміологічний аналіз захворюваності на рак нирки в радіаційно забруднених регіонах України. Урологія 2000; 4: 3–10.
7. Возіанов ОФ, Щербак ОЮ, Зубко ВІ та ін. Радикальна нефректомія при нирково-клітинному раку. Урологія 2001; 1: 3–7.
8. Гуслицер ЛН. Епідеміологія злоякісних пухлин в Україні. Київ: Наукова думка, 1998: 188 с.
9. Клименко ЮО, Українець ЕП. Віддалені результати лікування раку сечового міхура (ретроспективний аналіз). Урологія 2005; 1: 29–32.
10. Клименко ЮО, Григоренко ВМ, Терзійський МВ та ін. Хіміотерапія хворих з гормонорезистентними формами раку передміхурової залози. Урологія 2004; 2: 36–40.
11. Литвинець ЄА, Качур ОВ. Характер метастазування раку нирки та ниркової миски при різних гістологічних формах. Урологія 2001; 1: 11–3.
12. Павлова ЛП, Сайдакова НО, Приходько ВА. Характеристика розповсюдженості та прогнозу раку сечового міхура в Україні. Урологія 1999; 3: 7–13.
13. Переверзев ОС, Шукин ДВ, Ілюхін ЮА та ін. Двосторонній нирково-клітинний рак. Урологія 2003; 1: 48–55.
14. Романенко АМ. Епітеліальні пухлини мочевого пузыря: международная гистологическая классификация ВОЗ и диагностические иммуногистохимические маркеры. Урология 2003; 2: 5–12.
15. Романенко АМ, Забарко ЛБ, Непомнящий ВМ. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, передрак та рак передміхурової залози: сучасні гістологічні класифікації та імуногістохімічні характеристики. Урологія 2002; 4: 5–11.
16. Романенко АМ, Забарко ЛБ, Непомнящий ВМ. Герміногенні пухлини яєчка: сучасна гістологічна класифікація та імуногістохімічні маркери. Урологія 2003; 1: 58–66.
17. Романенко АМ, Непомнящий ВМ, Забарко ЛБ. Епітеліальні пухлини нирки: сучасна міжнародна гістологічна класифікація. Урологія 2002; 4: 48–54.
18. Сакало ВС, Григоренко ВМ, Клименко ЮО, Сакало АВ. Диферелін у лікуванні розповсюдженого раку передміхурової залози. Урологія 2005; 2: 55–8.

19. Сакало ВС, Клименко ІА, Олійниченко ПІ і др. Нейросберегаюча забрюшинна лимфаденектомія у великих несеминозних опухольових яєчків І-ІІ стадії. Матер І съезда онкол стран СНГ. Москва, 1996; II: 438.
20. Сергеева НС, Маршутіна НВ. Опухольові маркери в діагностиці і ліччєнні раку. Вместе против рака 2004; 4: 57.
21. Федоренко ЗП, Мішенко АН, Гулан ЛО та ін. Статистика раку в Україні. 1992–1997 рр. Київ: МОЗ України, Український НДІ онкології та радіології, 1998. 177 с.
22. Щусь АВ. Обґрунтування діагностики та вибору хірургічної тактики при мультифокальному раку нирки [Автореф дис ... канд мед наук]. Київ, 2005. 20 с.
23. Beldegrum A, de Kernion JB. Renal tumors. Campbell's Urology 1998; 2283–26.
24. Chinaglia D, Bellussi D. Multifocal renal carcinoma: anatomic-clinical aspects. Arch Ital Urol Androl 1997; 69: 105–7.
25. Mickisch GHJ, Carallido J, Hellsten SFJ, et al. Guidelines on bladder cancer. Europ Ass Of Urology. The EAU (oncological Urology Group) Health care office. March 2001.
26. Mostofi FK, Sesterhem IA. Histological typing of testis tumors. Geneva: WHO 1998: 132.
27. Romanenko A, Morell-Quadreny L, Lopez-Guerrero LA, et al. p16^{INK4A} and p15^{INK4B} gene alteration associated with oxidative stress in renal cell carcinomas after the Chernobyl accident (pilot study). Diagn Mol Pathol 2002; 11 (3): 163–9.
28. Romanenko A, Morell-Quadreny L, Lopez-Guerrero LA, et al. The INK4a/ARF locus: role in cell cycle control for renal cell epithelial tumor growth after the Chernobyl accident. Virchows Arch 2004; 445: 298–304.
29. Romanenko A, Morimura K, Kinoshita A, et al. Aberrant expression of E-cadherin and β -catenin in association with transforming growth factor- β 1 in urinary bladder lesions in humans after the Chernobyl accident. Cancer Sci 2006; 97 (1): 45–50.
30. Romanenko A, Morimura K, Wanibuchi H, et al. Urinary bladder lesions induced by persistent chronic low-dose ionizing radiation. Cancer Sci 2003; 94 (4): 328–33.
31. Romanenko A, Morimura K, Wanibuchi H, et al. Increased oxidative stress with gene alteration in urinary bladder urothelium after the Chernobyl accident. Int J Cancer 2000; 86: 790–8.
32. Romanenko A, Morimura K, Wei M, et al. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. J Urol 2002; 168: 973–7.

33. Romanenko A, Morell-Quadreny L, Nepomnyaschy V, et al. Pathology and proliferative activity of renal-cell carcinomas (RCCS) and renal oncocytomas in patients with different radiation exposure after the Chernobyl accident in Ukraine. Int J Cancer 2000; 87: 880–3.

34. Romanenko A, Morell-Quadreny L, Nepomnyaschy V, et al. Radiation sclerosing proliferative atypical nephropathy of peritumoral tissue of renal-cell carcinomas after the Chernobyl accident in Ukraine. Virchows Arch 2001; 438: 146–53.

35. Schlichter A, Wunderlich H, Junker K. Crenzen der Partiellen Nephrectomie beim Nierenzellkarzinom. Urologe (A) 1999; 38: 479–85.

36. Whang M, Toole K, Bixon R, et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. J Urol 1995; 154: 968–71.

37. Yamamoto S, Romanenko A, Wei M, et al. Specific p53 gene mutation in urinary bladder epithelium after the Chernobyl accident. Cancer Res 1999; 59: 3606–09.

MODERN ONCOUROLOGY: ACHIEVEMENTS, PROBLEMS, AND OUTLOOKS

O.F. Vozianov, A.M. Romanenko, I.O. Klymenko

Summary. *The paper looks into the modern state of oncology, its achievements and new trends for its development, as well as problems and outlooks. The issues elucidated deal with the most common oncologic localizations, such as kidneys, bladder, prostate, and orchis.*

Key Words: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, orchis cancer.

Адреса для листування:

Клименко І.О.

04053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9А

Інститут урології АМН України, відділ онкоурології