

Физкультура
против
онкологии

5

Спорные
вопросы
онкоурологии

10

Дополнительный
домен
UPOINTS

12

«Детские»
проблемы
взрослого

14

От редактора



**Николай
Александрович
Григорьев**

Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
урологии Медицинской
школы ЕМС.

Уважаемые коллеги!

Приближается осень. Пора конгрессов, общения состоявшихся изменений стандартов лечения и клинической практики, прогнозов на следующий год; это период встреч с коллегами и авторитетными экспертами. А еще — начало нового учебного периода. И поэтому я хочу коснуться вопроса обучения, а именно — вовлечения как молодых, так и будущих специалистов в очное взаимодействие с лидерами специальности.

Да, материалы большинства мероприятий, особенно зарубежных, доступны в вебкастах, трансляциях и публикациях. Но я по-прежнему являюсь сторонником личного присутствия и взаимодействия между коллегами. И я уверен, что в конгрессах все большее участие должны принимать молодые специалисты: сначала как слушатели, впоследствии — как эксперты.

В текущем году Издательский дом «АБВ-пресс» предоставляет возможность от лица ИД присутствовать на международных конгрессах не только штатным сотрудникам и постоянным авторам. На ближайшее из значимых мировых мероприятий — Ежегодный конгресс ESMO — сейчас может получить грант (бесплатную регистрацию и частичное покрытие расходов на поездку) любой специалист и даже студент. Подробнее о возможностях участия в конгрессе ESMO читайте в текущем выпуске.

Я думаю, что эта инициатива ИД имеет высокую значимость и ценность для молодых специали-

стов. Ведь обучение медицине должно в большей мере быть именно личностным, но не виртуальным. Да, получать теоретические знания в виртуальном пространстве можно и нужно, и ценно сокращение преград в доступе к информационным ресурсам. Но до тех пор, пока человек, а не машина принимает решение в отношении диагноза и способа лечения, обучение и получение знаний должны быть очными. Именно в этом свете — в возможностях непосредственного общения и получения информации из первых рук — мне видится основная ценность отмеченной выше инициативы ИД «АБВ-пресс» и газеты «Урология сегодня». Мы намерены развивать и расширять данное направление, о чем будем рассказывать подробнее, решив определенные административные вопросы.

В этом же контексте хочу обратить внимание читателей на действующий в Медицинской школе ЕМС Клуб молодых урологов, где мы организуем неформальные встречи с известными профессорами. Для слушателей данный клуб — возможность получить знания и перенять некий опыт от экспертов; для самих лекторов — возможность увидеть заинтересованных студентов и ординаторов, вероятно, своих будущих коллег. Участие в работе Клуба свободное, он открыт для каждого, интересующегося урологией!

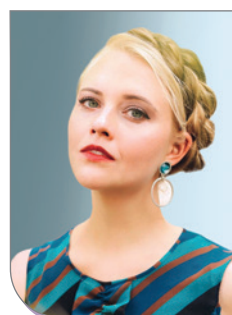
Я думаю, что практически любому делу можно научиться заочно. Но в медицине без помощи опытного коллеги слишком высок риск осложнений, нередко — фатальных. Это может сильно навредить психике молодого врача, отвлечь его от медицины. Еще хуже, если такая практика сформирует безразличное отношение к пациенту. Незаменима помогающая рука опытного наставника — и каждый, кому посчастливилось иметь такого, с благодарностью помнит об этом всю жизнь. Я призываю вас к сохранению очного, непосредственного общения и поддержке молодых и будущих врачей!

Желаю всем удачного учебного года!

Тема номера

Живое лекарство

О солидности генетически модифицированных клеток для лечения солидных опухолей — в специальном обзоре УС.



**Анна
Валерьевна
Петренко**

Физиолог, научный
журналист, биоэтик,
выпускница MIT
и King's College London,
финалист премии
Rusnano Russian Sci&Tech
Writer of the Year'19.

В 2018 г. Нобелевская премия по медицине вручена разработчикам ингибиторов иммунных контрольных точек — терапии, которая существует почти 20 лет, но помогает лишь каждому четвертому-пятому пациенту. Небезосновательными были предположения экспертов, высказанные в прошлом году в ходе мировых конгрессов: ожидалось, что премия будет вручена за развитие технологии — терапии с использованием химерных антигенных рецепторов (англ. chimeric antigen receptor, CAR) Т-клеток, в основе которой — генетическая модификация клеток, позволяющая полностью избавиться от онкологического заболевания.

Но технология CAR-T пока не заслужила признания Нобелевского комитета. Она уступает терапии ингибиторами иммунных контрольных точек: несмотря на изысканность и высокую эффективность генетически модифицированных клеток, их клиническое применение пока возможно лишь при онкогематологических заболеваниях, ингибиторы же иммунных контрольных точек уже изменили стандарты лечения меланомы, лимфом, колоректального рака, карциномы

Меркеля, опухолей почек, легкого, печени, мочевого пузыря, шейки матки, головы и шеи. Применение CAR-T для лечения пациентов с солидными опухолями — проблематичный вопрос: что модифицировать и как доставлять, чтобы достичь цели? Даже ориентируясь на, казалось бы, самые специфичные мишени (такие как ПСМА для простаты, например), модифицированные клетки не справляются с опухолью. Кроме того, лечение ингибиторами иммунных контрольных точек, производство которых поставлено на поток, финансово токсично. Некоторые из них (пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб) внесены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Но тем не менее назвать лечение стандартным и общепринятым в России пока невозможно — ни в силу реальной доступности препаратов, ни учитывая наличие специалистов на местах. Что же касается CAR-T, то применение лекарства, изготавливаемого персонализированно под каждого пациента, помимо общемировых вопросов относительно стандартизации лечения и нивелирования нежелательных явлений, в нашей стране потребует решения как финансовых, так и логистических и законодательных проблем.

О том, что такое CAR-T и что мешает ее рассматривать как солидную опцию для солидных опухолей, мы рассказываем в текущем номере УС. В следующем выпуске редакция УС расскажет о законодательных особенностях и других не всегда очевидных аспектах применения технологии CAR-T в России.

Окончание на с. 2 ►



РООУ
Российское общество онкоурологов

МЕРОПРИЯТИЯ 2019

**РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ**

6 сентября
Конференция РООУ
в Приволжском
федеральном округе

САМАРА
Музейно-выставочный комплекс
«Самара Космическая»

19 апреля
Конференция РООУ
в Южном
федеральном
округе

КРАСНОДАР
Памятник Шурику
и Лидочке

3-4 октября
XIV Международный
Конгресс РООУ

МОСКВА
Парящий мост
в парке «Зарядье»

info@abvexpo.ru
+7 (495) 988-89-92

Живое лекарство

Семь лет назад первый ребенок, получивший генетически модифицированное лекарство от рака, был выписан из больницы с полной ремиссией. Сейчас при применении такого вида терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями частота полной ремиссии составляет 70–94 %. «Наступит день, когда эта терапия станет концом рака», — говорит лечащий врач ребенка. О преградах генетически модифицированной терапии в лечении онкоурологических заболеваний — в специальном обзоре УС.

В 2012 году для шестилетней Эмили Уайтхед (Emily Whitehead) после 16-месячного лечения единственной надеждой оставалось клиническое исследование NCT01626495 в Детской больнице Пенсильвании (Children's Hospital of Pennsylvania). Она была не первым пациентом, но первым ребенком, получившим генетически модифицированное противоопухолевое лечение — CAR- (chimeric antigen receptor) Т-клеточную терапию. У Эмили был резистентный к химиотерапии острый лимфобластный лейкоз, и менее чем через месяц после введения девочка была выписана с полной ремиссией. В мае текущего года она, уже подросток, отметила 7 лет жизни без рака (рис. 1).

Именно история Эмили обратила внимание общественности и ученых на новый вид терапии. В настоящее время в международной базе данных по клиническим исследованиям (ClinicalTrials.gov) зарегистрировано более 750 протоколов по применению CAR-T. Однако FDA одобрено пока два препарата: Kymriah — для больных до 25 лет с острым лимфобластным лейкозом (этим препаратом и лечилась Эмили) [1] и Yescarta — для взрослых больных с лимфомами [2].

Лечение анти-CD19 CAR-T-клеточными препаратами продемонстрировало исключительную эффективность в отношении рецидивирующего В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза и В-клеточной неходжкинской лимфомы, доля полных ремиссий колеблется от 70 до 94 % [3, 4].

Эксперты прочат препаратам данной группы эффективность значительно более высокую, чем ингибиторам иммунных контрольных точек, которые уже изменили облик онкологии. А системы здравоохранения Европы, США и Англии рассматривают различные варианты обеспечения пациентов данным видом терапии. Но одновременно сохраняется и скепсис, связанный прежде всего с исключительно дорогими и сложными (персонализированными) механизмами производства и логистики такого лекарства. Ведь оно производится персонально под каждого пациента — из его собственной крови, всего в нескольких лабораториях мира. Кроме того, пока отсутствуют и в ближайшее время вряд ли будут утверждены регламенты проведения генетически модифицированной терапии, порядка оказания поддерживающей терапии и контроля над нежелательными явлениями. Дополнительно возникают регламентирующие сложности, связанные с транспортировкой и контролем качества биологически и генетически модифицированных продуктов/препаратов.

«Дрессированный» иммунитет

В норме иммунитет самостоятельно контролирует развитие опухоли посредством «деликатной» системы сигнальных путей, активирующих и подавляющих защитные реакции. Биологическая основа применения ингибиторов контрольных точек связана со «снятием тормозов» для естественной противоопухолевой защиты. Адоптивную клеточную терапию (adoptive cell therapy, ACT) посредством применения химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor, CAR) эксперты называют наиболее привлекательным видом противо-



Рис. 1. Эмили Уайтхед спустя несколько месяцев после постановки диагноза «острый лимфобластный лейкоз» (а); 7-я годовщина жизни без рака после лечения CAR-T (б).

опухолевой терапии [5, 6]. При создании такого лекарства из крови пациента или донора выделяются Т-лимфоциты — одна из главных популяций клеток иммунной системы, часть которых нацелена на избирательное уничтожение опухолевых клеток. Цель дальнейшего процесса — повышение

эффективности и специфичности выделенных клеток. Именно для этого в полученный Т-лимфоцит вносится — чаще всего с помощью вирусного вектора — определенный генетический материал. Далее в лабораторных условиях модифицированные клетки размножают до количества сотен миллионов

и полученную популяцию возвращают в организм пациента. Такая «дрессированная» клетка экспрессирует заданную молекулу (тот самый химерный антигенный рецептор — CAR, по которому и названа вся технология), нацеленную на раковую клетку и на активацию самого Т-лимфоцита-носителя (рис. 2).

Принцип работы CAR таков: его внеклеточная часть позволяет Т-лимфоциту распознать специфический антиген, а сигнальный домен стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, цитотоксическую активность и секрецию цитокинов для уничтожения раковой клетки-мишени [7]. Например, виды терапии, которые уже вошли в клиническую практику, нацелены на антиген CD19.

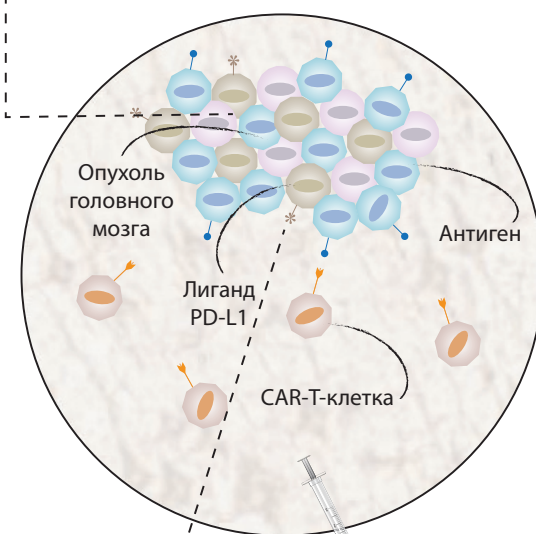
Каковы плюсы такой терапии? Если клетки забраны от самого пациента, то риск отторжения очень мал, и их можно направлять на мишени с липидными, белковыми и углеводными антигенами без ограничений по совместимости по МНС. Кроме того, один дизайн CAR может использоваться для лечения всех видов рака, при которых экспрессируется один и тот же антиген [8].

Создание лекарства может быть высокоперсонализированным — учитывающим генетические особенности опухоли, и его эффекты должны быть пожизненными, учитывая способность иммунитета «помнить врага». Как при вакцинации.

СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Часть клеток солидной опухоли может остаться невосприимчивой к лечению по причине разнообразия антигенов на их поверхности



МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

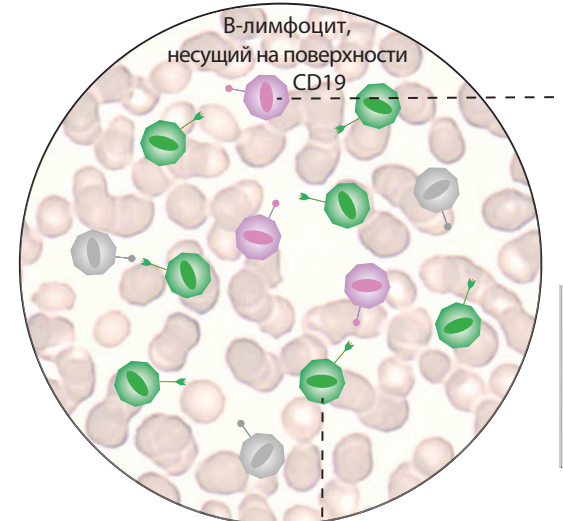
Солидные опухоли способны вырабатывать вещества-иммуносупрессоры, такие, например, как иммуноглобулин PD-L1

Солидная опухоль состоит из тысяч слоев клеток, что затрудняет ее инфильтрацию активированными Т-лимфоцитами. Усилению эффективности проводимой терапии способствуют систематическое введение CAR-T-клеток или же введение их непосредственно в область самой опухоли

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Антиген CD19 не является строго специфичным для опухолевых клеток. Он также находится на поверхности здоровых В-лимфоцитов, что приводит к их гибели в результате терапии и может стать причиной развития серьезных побочных эффектов



МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

Даже при однократном введении CAR-T-лимфоциты быстро распространяются по кровеносному руслу, способствуя мощной иммунной реакции. Однако по причине усиления иммунных процессов возникает вероятность развития синдрома системного воспалительного ответа с массовым выбросом в кровь провоспалительных цитокинов

ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА

CAR-T-клетки вводятся в кровь и легко достигают мишени

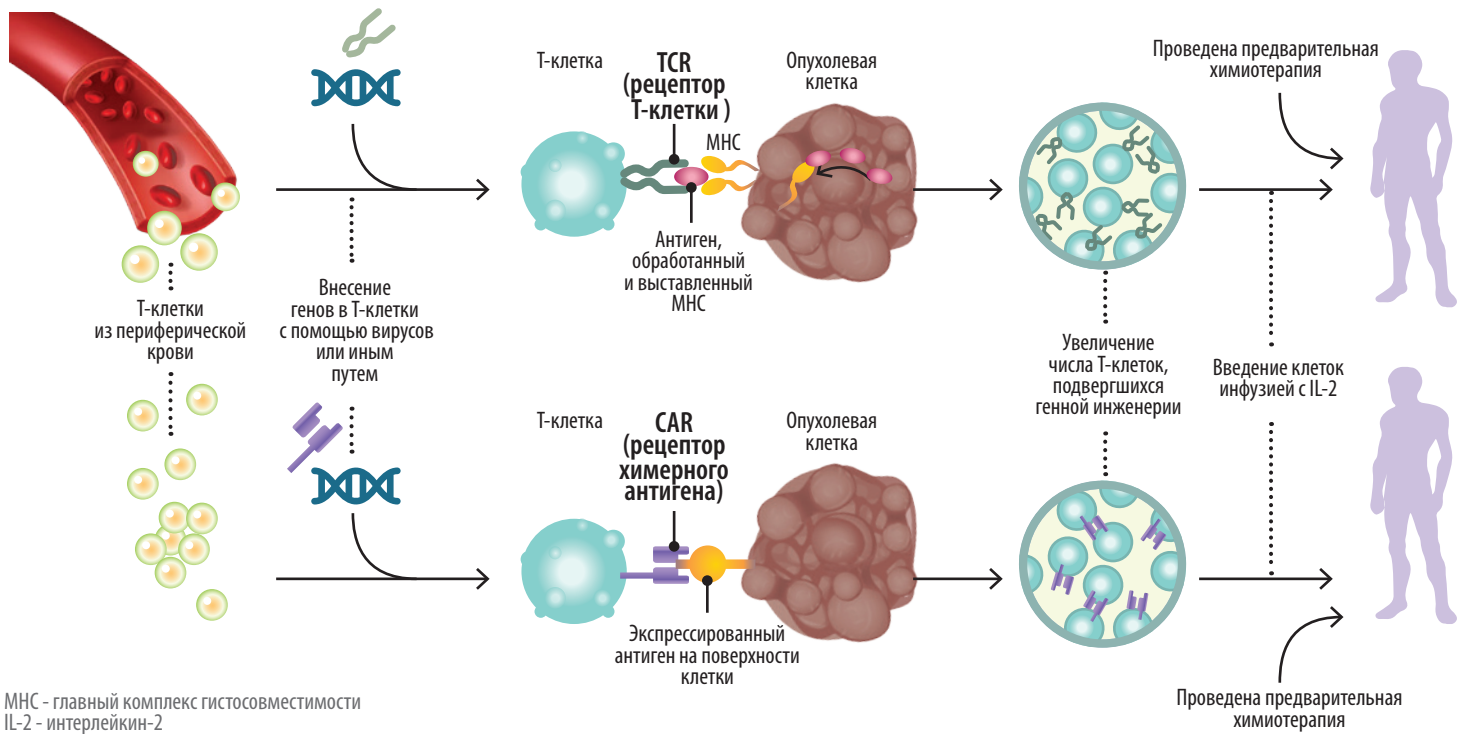


Рис. 2. Т-лимфоциты пациента (или – реже – клетки донора) в лаборатории модифицируются так, чтобы нести определенные рецепторы. Затем количество клеток увеличивают и возвращают полученную популяцию в организм пациента. Подробное описание в тексте. Источник: National Cancer Institute.

Солидные опухоли

CAR-T-клеточная терапия оказалась очень успешной в лечении CD19+ гематологических опухолей. На разных стадиях клинических испытаний находятся варианты клеточной терапии, направленные в том числе на гематологические опухоли, не экспрессирующие CD19. Так, например, проверяются на эффективность и безопасность такие мишени, как CD22, CD20, ROR1, Igk, CD33 и CD123 [9].

Однако для солидных опухолей предлагаемая технология пока не подходит. Во многих случаях главным препятствием становится поиск подходящей мишени: как правило, антигены солидных опухолей далеко не специфичны именно для опухоли, а лишь в большей мере экспрессируются на ней, чем на клетках окружающих здоровых тканей и органов. Так, например, простатоспецифический мембранный антиген (ПСМА) не просто не специфичен для опухолевых клеток простаты, но и вообще не специфичен для простаты — в той или иной степени он присутствует практически на всех органах, в связи с чем при модификации Т-клеток по ПСМА лекарство становится активным не только в отношении рака предстательной железы, но и других органов. Аналогичная ситуация характерна и для, казалось бы, самой понятной и изученной мишени почечно-клеточного рака — VEGFR. То есть при нацеливании клеток на солидную опухоль возникает высокий риск неспецифического воздействия Т-лимфоцитов, их массивной атаки на здоровые клетки.

В свете сказанного идет не только поиск подходящих антигенов, но и разработаны более специфичные CAR-T-клетки, проявляющие активность, например, при совпадении двух антигенов.

Другой преградой применения клеточных технологий для солидных новообразований становится микроокружение опухоли, которое чаще всего выполняет роль «частокола», отторжающего опухоль от действующей извне. Оно обычно активно и подавляет воздействие клеток иммунной системы [9]. Поэтому, если говорить об онкогематологических заболеваниях, то вводимые модифицированные клетки сразу «растворяются» в опухоли, а вот солидных опухолей «живому лекарству» достигнуть гораздо сложнее. Возможен вариант введения CAR-T-клеток непосредственно в опухоль, однако и при таком подходе может быть помеха терапии — гетерогенность самой опухоли [10].

Тем не менее, как говорит Саул Прайсман (Saul Prisceman), исследователь из Национального онкологического центра City of Hope (Дуарте,

Калифорния, США), этот подход может «революционизировать» лечение тех солидных видов рака, которые не умеют эффективно лечить сегодня [11]. Возможно, успех можно приблизить с помощью новых поколений модифицированных лимфоцитов (супер-Т-лимфоцитов), которые смогут влиять на микроокружение опухоли. В клетки, вероятно, будут включены эффекторные молекулы, например матриксные металлопротеиназы, антиоксидантные ферменты или соединения, влияющие на PD1-сигналинг [12].

Цитокиновый шторм

CAR-T-терапия — это «живое лекарство», которое после запуска в организм уже нельзя «выключить» напрямую или «прекратить давать», как в случае фармакотерапии или лучевой терапии. И, к сожалению, прямым показателем того, что Т-лимфоциты работают в организме, является выраженность побочных симптомов — в ряде клинических испытаний, — в том числе числе и летальных.

Самый распространенный эффект терапии — синдром высвобождения цитокинов, быстрое и масштабное выделение активных молекул в кровотоке. Он приводит к развитию лихорадки и резкому падению артериального давления; кроме того, возможны инсульты, полиорганная недостаточность, отек головного мозга и появление эпилепсии. Выраженность цитокинового шторма тем значительнее, чем больше распространенность метастатического процесса или размер опухоли.

«Хотя нас предупредили, что у Эмили, скорее всего, будет синдром высвобождения цитокинов, мы не были готовы к столь быстрому развитию почти летальных симптомов. Ее состояние было настолько неустойчивым, что ее ввели в индуцированную кому и подключили к аппарату искусственной вентиляции легких, пока медицинская команда разбиралась, как ее лечить. Впервые после диагностики рака Эмили была так близка к смерти./.../Доктор Джун предложил дать Эмили тоцилизумаб — иммунодепрессант, используемый в основном для лечения ревматоидного артрита. Через несколько часов девочке стало значительно лучше, а через неделю она вышла из комы./.../Несколько дней спустя биопсия костного мозга показала, что рак Эмили исчез», — рассказывают родители пациентки [13].

Сейчас для контроля токсичности при массивном высвобождении цитокинов в целом используются те же методы: высокие дозы стероидов, вазопрессанты, искусственная вентиляция легких и поддерживающая терапия [14]. Препарат тоцилизумаб блокирует активность цитокина IL-6 и уже одобрен FDA именно

для применения при угрожающем жизни синдроме высвобождения цитокинов после использования CAR-T-клеточной терапии. Тем не менее протоколы поддерживающей терапии не разработаны, и какой именно должна быть схема введения «живого препарата» и какой может быть поддерживающая терапия — вопрос научного поиска. Вероятно, имеет смысл вводить препарат двумя (30 % + 70 %) или тремя (10 % + 30 % + 60 %) дозами. Также в научном сообществе обсуждается вопрос целесообразности более раннего начала терапии или проведения циторедуктивных операций, в том числе метастазэктомии, перед началом клеточной терапии. Эксперты отмечают, что и сам дизайн клеток может быть менее «токсичным». Например, CAR-T-клетки, нацеленные на 2 антигена, имеют большую специфичность и могут частично решить проблему цитокинового шторма. Вторым вариантом может быть формирование ингибиторных CAR-T (iCARs), которые отклоняют атаку на здоровые клетки.

Все отмеченное уже исследуется в эксперименте и клинической работе. Помимо поставленных выше проблем как в отношении онкогематологических опухолей, так и тем более в отношении солидных для ученых и исследователей остаются открытыми такие вопросы, как каков наилучший способ внесения генетического материала в клетку и насколько безопасно внесение вирусных векторов в долгосрочной

перспективе; как добиться экономичности и единообразия в производстве перепрограммированных Т-клеток.

В настоящее время разрабатывают новые методы повышения эффективности CAR-T-лимфоцитов — и это не ограничивается всего лишь перебором разных антигенов, на которые нацелен препарат. Так, например, можно перепрограммировать клетки таким образом, чтобы они экспрессировали дополнительные рецепторы (например, для улучшения селективности к опухолевым клеткам) или секретировали провоспалительные цитокины и этим защищались от агрессивного микроокружения опухоли. Кроме того, тестируют и модификации клеток, которые бы нацеливали CAR-T на сосудистую сеть вокруг опухоли и оказывали анти-ангиогенное действие [15]. Есть идеи разработки управляемых клеток, которые могли бы активироваться или саморазрушаться под воздействием внешнего сигнала в зависимости от того, как проходит лечение. Однако не стоит забывать, что пока для CAR-T не разработана даже такая фундаментальная часть любого стандартизированного клинического исследования, как определение оптимальной модели проверки безопасности и эффективности терапии на животных [16].

На сегодня, несмотря на то что терапия уже применяется для лечения пациентов, нет никаких гайдлайнов, специфичных для нее. Эксперты сходятся в том, что стандартизировать терапию не просто — через исследования проходят десятки по-разному модифицированных клеток.

Наконец, немаловажно и распространение информации о терапии среди медицинских работников. Производство и лечение CAR — это многоступенчатый и сложный процесс, поэтому координация между различными лабораториями, отбор пациентов и правильное обращение с материалами имеют очень важное значение для успешного проведения терапии.

Закключение

За инфузией CAR-T-лимфоцитов уже закрепился статус успешной терапии онкогематологических заболеваний. Более полувека ученые работают над иммунотерапией рака, и видимый сейчас прогресс — это только начало пути. «Наступит день, когда это станет концом рака», — говорит доктор Carl June, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania. Тот самый доктор, рискнувший включить Эмили Уайтхед в протокол клинического исследования.

Список литературы находится в редакции

	СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ	ГЕМОБЛАСТОЗЫ
Внутриопухолевая гетерогенность	Часть клеток солидной опухоли может остаться невосприимчивой к лечению по причине разнообразия антигенов на их поверхности	Антиген CD19 не является строго специфичным для опухолевых клеток. Он также находится на поверхности здоровых В-лимфоцитов, что приводит к их гибели в результате терапии и может стать причиной развития серьезных побочных эффектов
Микроокружение опухоли	Солидные опухоли способны вырабатывать вещества-иммуносупрессоры, как, например, иммуноглобулин PD-L1	Даже при однократном введении CAR-T-лимфоциты быстро распространяются по кровеносному руслу, способствуя мощной иммунной реакции. Однако по причине усиления иммунных процессов возникает вероятность развития синдрома системного воспалительного ответа с массовым выбросом в кровь провоспалительных цитокинов
Введение препарата	Солидная опухоль состоит из тысяч слоев клеток, что затрудняет ее инфильтрацию активированными Т-лимфоцитами. Усилению эффективности проводимой терапии способствуют систематическое введение CAR-T-клеток или же введение их непосредственно в область самой опухоли	CAR-T-клетки вводятся в кровь и легко достигают мишени

CAR-T-клеточная терапия: хронология метода

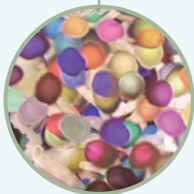


Пионеры иммунотерапии в онкологии — Ева и Джордж Кляйн

1960

Доказано, что иммунные клетки борются с опухолями у лабораторных животных

Удалось доказать, что иммунитет способен уничтожать раковые клетки мышей. Однако значение различных групп иммунных клеток в этом процессе по-прежнему не было установлено



1961

Изучено происхождение Т-лимфоцитов в организме человека

Иммунолог Жак Миллер во время соискания им докторской степени в Лондонском университете установил, что местом развития Т-лимфоцитов является вилочковая железа (тимус)



Врач-исследователь Ричард О'Рейли в отделении Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга

1973

Первое применение трансплантации костного мозга в терапии рака

Ученые из Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга (США) использовали стволовые клетки костного мозга неродственного донора для восполнения потерь пациента после интенсивной химиотерапии. Это привело к тому, что Т-лимфоциты донора уничтожали опухолевые клетки реципиента. Многие рассматривают это как первый случай успешного применения иммунотерапии в онкологии



Стивен Розенберг

1986

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты использованы для лечения рака

Стивен Розенберг и его коллеги из хирургического отделения Национального института онкологии (США) приступили к лечению пациентов лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль. Сначала производился забор этих клеток из опухоли, затем после многократного размножения в лаборатории клетки снова вводились пациенту. Некоторые пациенты вылечились от рака на поздних стадиях — это свидетельствует о том, что собственные клетки пациента способны победить опухоль

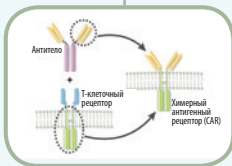


Мишель Саделайн — пионер использования ретровирусных векторов в генной инженерии Т-лимфоцитов человека

1992

Начало Т-клеточной инженерии

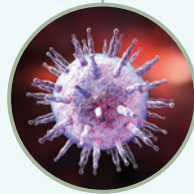
Иммунолог Мишель Саделайн, будучи аспирантом Уайтхедского Института биомедицинских исследований при Массачусетском технологическом институте (США), начал использовать новые средства генной инженерии, в частности ретровирусные векторы для введения генов в Т-лимфоциты. Эта разработка привела к созданию новых инструментов в борьбе с раком



1993

Получено первое поколение CAR-T-клеток у лабораторных животных

Иммунолог Зелиг Эшхар из института Вейцмана в Израиле впервые получил химерный антигенный рецептор (CAR). Присоединяемая к Т-лимфоциту химерная молекула представляла собой фрагмент антитела, соединенный с частью клеточного рецептора самого Т-лимфоцита. Первые CAR не были клинически эффективны и представляли исключительно научный интерес

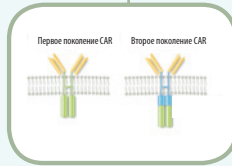


Частицы вируса Эпштейна-Барр

1994

Первое использование антигенспецифических Т-лимфоцитов у человека

Следующий шаг в этом направлении был сделан исследователями из Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга. Появилась возможность выделять вирус-специфические Т-лимфоциты из донорского материала. Трансфузия предварительно отсепарированных вирус-специфических клеток позволяет предотвратить инфекции, возникающие у реципиента после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, вирус-специфические Т-лимфоциты помогают предотвратить возникновение опухолей, обусловленных вирусной инфекцией, и ограничить реакцию «трансплантат против хозяина»



1998

Ко-стимуляция: второе поколение CAR

Открытие эффекта ко-стимуляции привело к появлению нового поколения CAR. Мишель Саделайн совместно с другими исследователями доказал, что введение ко-стимулирующей молекулы (в данном случае CD28) в процесс Т-клеточного инженеринга позволяет лимфоцитам дольше оставаться активными в организме

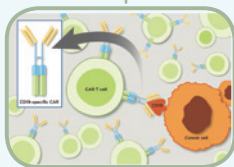


Пионеры CAR-T-клеточной терапии: Изабелла Ривьер, Мишель Саделайн и Ренье Брентженс

2002

Получение первых клинически эффективных CAR-T-клеток

Команда исследователей центра Слоуна-Кеттеринга получила первые клинически эффективные CAR-T-клетки, действие которых было направлено против антигена рака простаты. Эти CAR-T-клетки второго поколения были способны существовать, пролиферировать и уничтожать раковые клетки in vitro



2003

Получение CAR второго поколения, специфических в отношении CD19

Команда исследователей во главе с Мишелем Саделайном опубликовала доказательства того, что человеческие CD19-специфические CAR-T-клетки способны уничтожать лейкоэмические клетки у мышей. Это было первым доказательством того, что CD19 может стать мишенью для CAR-T-клеток



Изабелла Ривьер — директор отдела клеточной инженерии Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга

2009

Публикация алгоритмов получения CD19-специфических CAR

Мишель Саделайн совместно с другими исследователями, в том числе с Изабеллой Ривьер, опубликовали алгоритмы процесса производства CD19-специфических CAR-T-клеток, применяемых для лечения пациентов с рецидивирующим лейкозом



Карл Джун, американский иммунолог и онколог

2012

За разработки в области CAR-T-клеточной терапии была получена премия Вильяма Коли

Американский Институт исследований рака в 2012 году наградил Мишеля Саделайна и Карла Джун из Пенсильванского университета за их вклад, внесенный в развитие CAR-T-клеточной терапии, вручив им премию Вильяма Коли за выдающиеся исследования по фундаментальной и опухолевой иммунологии



Ренье Брентженс — руководитель отдела клеточной терапии Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга

2013

Опубликованы результаты клинических испытаний CAR-T-клеток у больных лейкозом

Врач-исследователь из центра Слоуна-Кеттеринга Ренье Брентженс совместно с другими учеными опубликовал результаты клинических испытаний использования CD19-специфических CAR-T-клеток у взрослых пациентов, больных острым лимфобластным лейкозом. Это было первое исследование лечения острого лимфобластного лейкоза методом CAR



Обложка журнала Science

2013

Иммунотерапия рака признана «Прорывом года»

В 2013 году журнал Science признал иммунотерапию рака, в том числе CAR-T-клеточную терапию, «Прорывом года»



2014

FDA присваивает CAR-технологиям особый статус

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило CAR-T-клеточной терапии статус революционного достижения, акцентируя внимание на научном и клиническом прогрессе в этой области

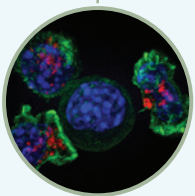


Прасад Адусимилли — врач-исследователь Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга

2014

Разработка мезотелин-специфических антигенных рецепторов

Врач-исследователь Прасад Адусимилли из центра Слоуна-Кеттеринга опубликовал результаты по созданию рецепторов, распознающих мезотелин — антиген, характерный для солидных опухолей. Сольные опухоли требуют иного подхода в лечении, так как на поверхности их клеток нет CD19



Т-лимфоциты, окружающие раковую клетку. Изображение предоставлено Национальным институтом здравоохранения США

2015

Разработка «вооруженных» CAR

Исследователи центра Слоуна-Кеттеринга разработали CAR-T-клетки, которые способны продуцировать другие молекулы. Эти клетки были протестированы при лечении рака яичников



Мишель Саделайн учит студентов

2017

CRISPR как инструмент создания химерных рецепторов Т-клеток у больных лейкозом

Мишель Саделайн вместе с другими исследователями доказал, что технология CRISPR может быть использована для расположения химерного антигенного рецептора (CAR) в определенном генетическом локусе, что улучшает функциональность Т-клетки



Метод Мишеля Саделайна используется в лечении рецидивирующего/рефрактерного острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков

2017

Финишная прямая: регистрация первых препаратов CAR-T-клеточной терапии

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препараты на основе CD19-специфических Т-лимфоцитов для лечения рецидивирующего/рефрактерного острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков

Движение – это жизнь!

Движение — это жизнь! Для пациентов, страдающих от рака предстательной железы, это уже не тема для философских дебатов, а прямое руководство к действию. Речь идет о больных не только после радикального лечения, но и с распространенными формами заболевания, получающих андроген-депривационную терапию. О новых мировых рекомендациях — в обзоре УС.



Анна Сергеевна Маркова
К.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Долгое время, еще с момента открытия Чарльзом Хаггинсом в 1941 году зависимости рака предстательной железы (РПЖ) от уровня андрогенов и эффективности андрогенной депривации для контроля над заболеванием, мало что менялось в подходах к лечению этой категории пациентов, и даже казалось, что ничего уже и не может измениться. Позиции андроген-депривационной терапии (АДТ) действительно остаются неизменными, но в последние годы изменения в лечении метастатического РПЖ происходят достаточно стремительно. Таким образом, вопросы гормональной терапии РПЖ остаются актуальными для специалистов и сегодня.

Внедрение в массовую клиническую практику инъекционных препаратов пролонгированного действия для фармакологической кастрации практически полностью вытеснило двустороннюю орхизектомию, которая, несмотря на свою эталонную эффективность, теперь применяется редко. Всего несколько лет назад был пересмотрен целевой кастрационный уровень тестостерона, который является критерием эффективности АДТ. Сейчас супрессия тестостерона должна достигать 20 нг/дл (0,7 нмоль/л), а не 50 нг/дл (1,7 нмоль/л), как ранее. Это связано с достоверным улучшением опухолево-специфической выживаемости и длительности ответа на АДТ у пациентов с надиром тестостерона <20 нг/дл в сравнении со стандартным уровнем <50 нг/дл. У больных, получающих АДТ, должен быть рутинным регулярный контроль ПСА и тестостерона непосредственно перед каждым следующим введением препаратов. Недостижение кастрационного уровня тестостерона <20 нг/дл при последовательных измерениях в течение 1 года АДТ должно стать основанием для решения об изменении вида терапии: выбор другого препарата (агониста либо антагониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛПРГ)) или даже хирургического метода кастрации.

Новшеством этого года стали рекомендации о необходимости обязательных физических тренировок для больных РПЖ, получающих в том числе гормональную терапию.

С изменениями в клинических рекомендациях меняются не только подходы к лечению, но и появляется новый взгляд на течение распространенного рака простаты и возможности его лекарственного лечения. Новые горизонты открыли препараты для терапии на этапе кастрационной резистентности, которые достоверно увеличивают выживаемость больных. Пациенты, получающие АДТ

и в дальнейшем дополняющие свое лечение другими препаратами, могут продолжать работать, сохранять социальную и физическую активность в течение значительно более длительного времени, чем ранее.

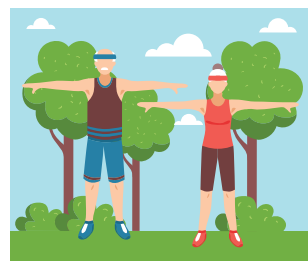
Преимущества и недостатки длительной терапии

В настоящее время АДТ — это уже не лечение в среднем на два года, после которого можно рассчитывать только на малоэффективные вариации препаратов, а длительная терапия, которая продолжается в фоновом режиме на протяжении нескольких лет даже после развития кастрационной резистентности. Считается, что преимущества продолжения АДТ перевешивают возможные риски гормонального лечения. Кроме того, все

Физические тренировки — важный компонент терапии

Одной из важных составляющих профилактики побочных эффектов АДТ является физическая активность. Сегодня международные руководства с 1 уровнем доказательности поддерживают рекомендацию о необходимости физических упражнений для пациентов с распространенным РПЖ под руководством квалифицированного тренера для уменьшения негативных последствий длительной АДТ. Показано, что физические тренировки не только улучшают общее состояние здоровья пациента, но и положительно влияют на прогноз течения рака простаты и облегчают переносимость побочных явлений лечения.

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ



Улучшают общее состояние здоровья

Улучшают прогноз течения рака простаты

Уменьшают побочные эффекты лечения

известные клинические исследования препаратов, одобренных при кастрационно-резистентном (КР) РПЖ сегодня, проводились на фоне продолжения кастрационной терапии. Поддержание кастрационного уровня тестостерона считается важным в том числе на этапе резистентности к кастрационной терапии, поэтому, согласно текущим рекомендациям, АДТ необходимо продолжать и при развитии КР РПЖ.

Но более длительная экспозиция АДТ может способствовать реализации побочных эффектов, что обуславливает необходимость более серьезного отношения к профилактике их развития. Как известно, тестостерон играет ключевую роль в организме мужчины, отвечая не только за рост клеток предстательной железы, но и за развитие мышечной и костной тканей, за контроль распределения жировой ткани и эритропоз. Длительная супрессия уровня тестостерона ассоциирована с целым рядом изменений обмена веществ и может иметь негативные последствия для состояния здоровья. Как показано в ряде исследований [1], длительная АДТ повышает риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты, получающие АДТ, могут предъявлять жалобы на приливы, усталость, перепады настроения, депрессию, снижение либидо и эректильную дисфункцию, увеличение массы тела. При медицинском обследовании важно контролировать уровень сахара в крови, липидный обмен, уровень гемоглобина и эритроцитов, массу тела пациента, состояние костной и мышечной систем и психоэмоциональное состояние пациента.

Преимущество физических тренировок для больных, в том числе распространенными формами РПЖ, доказано в клинических исследованиях. Так, С.М. Friedenreich и соавт. в течение 17 лет наблюдали за 830 пациентами из Канады с II–IV стадиями РПЖ и показали, что сохранение или увеличение физической активности после установления диагноза (в зависимости от исходного уровня физической активности пациента) достоверно улучшает общую и опухолево-специфическую выживаемость [2]. Исследования S.A. Kenfield и соавт. также показали, что физическая активность ассоциирована с уменьшением общей смертности и смертности от рака простаты [3]. Умеренное количество физических нагрузок, таких как катание на велосипеде, занятия теннисом, плавание или бег, может улучшить опухолево-специфическую выживаемость больных РПЖ. Риск смерти от рака простаты у мужчин



с уровнем физической активности ≥ 3 часов в неделю был на 61 % ниже по сравнению с теми, у кого на физическую активность приходилось менее 1 часа в неделю (ОР=0,39, 95 % ДИ: 0,18–0,84; $p=0,3$).

По данным S.F. Peisch и соавт., диета и такие изменения образа жизни, как занятия физической культурой и отказ от курения, снижают риск прогрессирования и смерти от рака простаты [4]. Еще одним научным доказательством того, что физкультура все-таки необходима больным распространенным РПЖ, получающим АДТ, является метаанализ L. Bourke и соавт., включивший 16 рандомизированных клинических исследований и суммарно 1574 мужчины с диагнозом РПЖ [5]. Результаты этих исследований поддерживают гипотезу о том, что физические упражнения улучшают качество жизни, уменьшают усталость и увеличивают мышечную силу.

Таким образом, согласно рекомендациям 2019 года, поддерживаемым EAU, NICE и национальными стандартами Дании, мужчинам, получающим АДТ, рекомендуется пройти 12-недельный курс комбинированных аэробных и силовых нагрузок под руководством квалифицированного тренера (степень рекомендаций — высокая) [6–8]. А пациентам со стадиями T1–T3 после радикального лечения показана комплексная реабилитация, основанная на индивидуальных особенностях и предпочтениях. В зоне внимания такие аспекты, как качество мочеиспускания, сексуальная жизнь, эмоциональное состояние, социальная реабилитация и положительные изменения в стиле жизни в целом. Таким образом, большое внимание должно уделяться сохранению и по возможности улучшению качества жизни пациента, страдающего РПЖ.

Датские рекомендации (The «Herlevmodel») [9]:
— физическая активность умеренной интенсивности хотя бы 30 минут в день;
— комбинированные аэробные и силовые тренировки высокой интенсивности 2 раза в неделю;
— физические тренировки как минимум в течение 12 недель под руководством квалифицированного тренера;
— силовые нагрузки должны выполняться только на силовых тренажерах и без использования свободных отягощений (гантели, штанги и т.п.), чтобы избежать возможного нарушения техники выполнения, избыточной нагрузки и возможных повреждений.

Таковы общие рекомендации, которые дают возможность понять средний уровень необходимой нагрузки. Но к каждому пациенту нужен индивидуальный подход и квалифицированный подбор необходимого объема физических упражнений. Именно поэтому на первом этапе так важны занятия под руководством спортивного тренера, который с учетом врачебных рекомендаций и ограничений сможет подобрать индивидуальный комплекс упражнений и отработать его в течение 12 недель. Как показано в исследовании L.M. Buffart и соавт., тренировки под руководством тренера более эффективны, чем самостоятельные занятия [10]. По мнению L. Bourke и соавт., хорошо работают также групповые занятия с тренером, которые дают

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ 1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵ БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Ниже уровень — выше контроль

элигард®
 лейпрорелин

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элигард®

Регистрационный номер: ЛСР-006156/09
Торговое наименование: Элигард
Международное непатентованное или группировочное наименование: лейпрорелин
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
Показания к применению
 Гормонозависимый рак предстательной железы.
Противопоказания
 Повышенная чувствительность к лейпрорелину, другим агонистам GnRH или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация.
 Противопоказан женщинам и детям.
 В качестве единственного лечения у пациентов с раком предстательной железы со сдавлением спинного мозга или наличием метастазов в позвоночник.
Способ применения и дозы
 Элигард должен применяться только под контролем специалиста здравоохранения, имеющего достаточный опыт для оценки эффекта лечения.
 Элигард назначают в виде подкожной инъекции один раз в месяц при дозировке 7,5 мг, один раз в три месяца при дозировке 22,5 мг и один раз в шесть месяцев при дозировке 45 мг. Содержимое двух заранее наполненных стерильных шприцев должно быть смешано непосредственно перед подкожным введением препарата Элигард. Введенный раствор образует депо препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение лейпрорелина в течение указанного периода. Как правило, терапия распространенного рака предстательной железы с использованием Элигарда предусматривает длительное лечение и не должна прекращаться при наступлении улучшения или ремиссии. Элигард может использоваться в качестве неoadjuвантной или адъювантной терапии в сочетании с лучевой терапией у пациентов с локализованным раком высокого риска и местно-распространенным раком простаты.
 Место инъекции следует периодически менять. Избегать попадания препарата в артерию или вену.
 Ответ на терапию препаратом ЭЛИГАРД необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивалась в течение первых 3 дней лечения у большинства пациентов, не подвергавшихся орхиэктомии, а затем снижалась до уровней ниже таковых при медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. После достижения данные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом (<1,0% случаев прорывного повышения концентрации тестостерона). Если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне. В случае предполагаемой или известной ошибки при смешивании у пациента должна быть определена концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.
 У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, не подвергавшихся хирургической кастрации и получающих агонисты GnRH, такие как лейпрорелин, лечение агонистами GnRH может быть продолжено на фоне применения ингибиторов биосинтеза андрогенов или ингибиторов андрогенных рецепторов.
Коррекция доз для особых популяций пациентов
 Клинических данных по применению Элигарда у больных с печеночной или почечной недостаточностью нет.
 В случае предполагаемой или известной ошибки при смешивании у пациента должна быть определена концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.
Побочное действие
 Нежелательные явления, вызванные приемом препарата Элигард, обусловлены главным образом специфическим фармакологическим действием лейпрорелина, вызывающим увеличение и снижение концентрации гормонов. Самыми распространенными побочными эффектами являлись: «приливы», недомогание, тошнота и слабость, местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались у приблизительно 58% пациентов. Следующие нежелательные явления были зафиксированы во время проведения клинических исследований препарата Элигард у пациентов с распространенным раком предстательной железы: (частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто

(> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)).

Таблица 1. Нежелательные явления в ходе клинических исследований препарата Элигард	
Инфекционные и паразитарные заболевания	
часто	назофарингит
нечасто	инфекция мочевыводящих путей, ограниченная инфекция кожных покровов
Нарушения питания и обмена веществ	
нечасто	ухудшение течения сахарного диабета
Психические нарушения	
нечасто	нарушения сна, депрессия, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	
нечасто	головокружение, головная боль, гипестезия, бессонница, нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния, вертиго
редко	непроизвольные патологические движения
Нарушения со стороны сердца	
неизвестно	удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудистой системы	
очень часто	«приливы»
нечасто	повышение артериального давления, снижение артериального давления
редко	обморок, коллапс
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	
нечасто	ринорея, диспноэ
неизвестно	интерстициальное заболевание легких
Нарушения со стороны пищеварительной системы	
часто	тошнота, диарея, гастроэнтерит/колит
нечасто	запор, сухость во рту, диспепсия, рвота
редко	нефрит, диспепсия, отрыжка
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
очень часто	экхимозы, эритема
часто	зуд, ночная потливость
нечасто	холодный пот, повышенное потоотделение
редко	алопеция, кожный зуд
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
часто	артралгия, боль в конечностях, миалгия, дрожь, слабость
нечасто	боли в спине, мышечные судороги
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	
часто	нарушение мочеиспускания, затрудненное мочеиспускание, дизурия, никтурия, олигурия
нечасто	спазм мочевого пузыря, гематурия, увеличение частоты мочеиспускания, задержка мочеиспускания
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	
часто	болезненность грудных желез, боль в яичках, атрофия яичек, гипертрофия грудных желез, бесплодие, эректильная дисфункция, уменьшение размеров полового члена
нечасто	гинекомастия, импотенция, тестикулярные нарушения
редко	боль в грудной железе
Системные нарушения и осложнения в месте введения	
очень часто	повышенная утомляемость, жжение в месте введения, парестезия в месте введения
часто	недомогание, боль в месте введения, кровоподтек, жжение (ощущение покалывания в месте инъекции)
нечасто	зуд в месте введения, летаргия, болевые ощущения, пирексия
редко	образование язвы в месте введения
очень редко	некроз в месте введения
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
часто	гематологические изменения, анемия
Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях	
часто	повышение концентрации креатинина и активности креатинфосфокиназы, увеличение времени коагуляции
нечасто	повышение активности аланинаминотрансферазы, гипертриглицеридемия, увеличение протромбинового времени, повышение массы тела

К другим нежелательным явлениям при приеме лейпрорелина ацетата относятся: периферический отек, эмболия легких, ощущение сердцебиения, миалгия, мышечная слабость, нарушение кожной чувствительности, озноб, головокружение, зуд, эмизия и нарушение зрения. Редко поступали сообщения о случаях возникновения инфаркта, вызванного гипотизарной апopleксией после приема антагонистов GnRH краткосрочного и длительного действия. Также были зафиксированы случаи возникновения тромбоцитопении и лейкопении, изменения толерантности к глюкозе. После введения аналога агониста GnRH редко были описаны случаи возникновения судорог. После введения агониста GnRH редко были описаны случаи развития анафилактических/анафилактикоидных реакций. Местные реакции после введения препарата Элигард такие же, как и при подкожном введении других препаратов. В целом, местные реакции после введения препарата носят умеренный характер и являются краткосрочными. **Изменения в плотности костей** В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхиэктомии или терапии аналогами GnRH. Можно предположить, что долгосрочная терапия лейпрорелином приводит к усилению симптомов остеопороза, что повышает риск переломов. **Усиление симптомов и признаков заболевания.** Терапия лейпрорелина ацетатом может привести к усилению симптомов заболевания в течение первых недель лечения. В случае заболеваний с метастазами в позвоночник и/или обструкцией мочевых путей или гематурией, возможно возникновение таких неврологических осложнений, как слабость и/или парестезия нижних конечностей или ухудшение симптомов нарушения мочеиспускания. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия** Исследований по изучению фармакокинетического взаимодействия препарата Элигард с другими препаратами не проводилось. О взаимодействии Элигарда с другими лекарственными препаратами не сообщалось. В связи с тем, что андрогенная депривация может удлинять интервал QT, должно быть тщательно взвешено одновременное применение препарата Элигард с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, или препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилд), метадон, моксифлоксацин, нейрелептики и т.д. **Особые указания** При неправильном приготовлении раствора для подкожного введения могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности. Элигард должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. Ответ на терапию препаратом Элигард необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивается в первые 3 дня лечения у большинства пациентов без орхиэктомии, а затем снижается до уровня медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. Впоследствии данные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом. В случае, если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне. Андрогенная депривационная терапия может **удлинять интервал QT**. Перед назначением препарата Элигард врачи должны оценивать соотношение пользы и риска (включая возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт») у пациентов с анэмиемией факторами риска удлинения интервала QT, принимающих препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Заболевания сердечно-сосудистой системы.** Сообщалось о повышенном риске развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и инсульта при приеме мужчинами препаратов-агонистов GnRH. Такой риск не подкреплен достаточным количеством результатов в пределах обобщенного соотношения показателей, поэтому его следует внимательно оценивать вместе с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при принятии решения о выборе метода лечения для пациентов, страдающих раком простаты. Пациенты, принимающие препараты-агонисты GnRH, должны проходить обследование на предмет появления симптомов и признаков, свидетельствующих о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также проходить лечение, основанное на современных принципах клинической практики.

Временное повышение содержания тестостерона: Элигард, как и другие препараты-агонисты GnRH, в течение первой недели лечения вызывает кратковременное повышение концентрации тестостерона, дигидротестостерона и кислой фосфатазы в сыворотке крови, в связи с чем у пациентов могут усиливаться симптомы или возникнуть новые, такие как боль в костях, неврологические расстройства, гематурия, обструкция мочеоттока или инфравезикальная обструкция. Эти симптомы обычно проходят при продолжении терапии. Дополнительное применение соответствующего антиандрогена за три дня до начала терапии Элигардом и продолжение его приема в течение первых двух или трех недель лечения предупреждает последствия первоначального повышения концентрации тестостерона. После выполнения кастрации хирургическим путем применение Элигарда не приводит к дальнейшему снижению тестостерона в сыворотке крови. При применении агонистов GnRH сообщалось также о случаях возникновения обструкции мочевых путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с, так и без фатальных осложнений. В случае компрессии спинного мозга или развития почечной недостаточности следует прибегнуть к стандартной терапии. За пациентами с метастазами в позвоночник и/или головной мозг, а также за пациентами с обструкцией мочевых путей должно вестись тщательное наблюдение в течение первых нескольких недель лечения. У определенного процента пациентов опухоли резистентны к гормональной терапии. Отсутствие улучшения клинических показателей, несмотря на подавление выработки тестостерона, диагностируется, как отсутствие эффективности при дальнейшей терапии препаратом Элигард. **Изменения плотности костей:** В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхиэктомии или терапии агонистом GnRH. Антиандрогенная терапия значительно повышает риск переломов костей в результате возникновения остеопороза. Информация по данному вопросу в настоящее время ограничена. Переломы, связанные с развитием остеопороза, отмечались у 5% пациентов, получавших антиандрогенную терапию на протяжении 22 месяцев, а также у 4% больных при продолжительности лечения от 5 до 10 лет. В целом, риск переломов костей в результате возникновения остеопороза выше такового для патологических переломов. Помимо продолжительного дефицита тестостерона на развитие остеопороза может влиять преклонный возраст, курение, потребление алкоголя, лишний вес и недостаточные физические нагрузки. **Гипотизарная апopleксия:** В течение пострегистрационного периода применения препарата, поступали сообщения о случаях возникновения гипотизарной апopleксии (редко) (клинический синдром, возникающий после инфаркта гипотиза), у большинства пациентов симптомы проявлялись после приема препаратов-агонистов GnRH через 2 недели после приема первой дозы, у некоторых – в течение первого часа. В данном случае, гипотизарная апopleксия проявляется в виде таких симптомов как головная боль, рвота, нарушение зрения, офтальмоплегия, изменение психического состояния и сердечно-сосудистой недостаточности и требует немедленного оказания медицинской помощи. **Гипергликемия и сахарный диабет:** Гипергликемия и повышенный риск развития сахарного диабета отмечались у мужчин, принимавших препараты-агонисты GnRH. Гипергликемия может свидетельствовать о развитии сахарного диабета или ухудшении гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Следует периодически производить мониторинг концентрации глюкозы в крови и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов, принимающих препараты-агонисты GnRH, а также осуществлять подбор необходимых современных методов лечения гипергликемии или сахарного диабета. **Судороги:** В течение пострегистрационного периода поступали сообщения о возникновении судорог у пациентов, получавших лечение лейпрорелина ацетатом при наличии или в отсутствие в анамнезе предрасполагающих факторов. При судорогах следует проводить лечение, основанное на современных клинических рекомендациях. **Другие явления:** При применении агонистов GnRH сообщалось также о случаях возникновения обструкции мочевыводящих путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с развитием осложнений со смертельным исходом, так и без них. В случае компрессии спинного мозга или развития нарушения функции почек следует назначать стандартную терапию этих осложнений. За пациентами с метастазами в позвоночнике и/или головном мозге, а также за пациентами с обструкцией мочевыводящих путей следует вести тщательное наблюдение в течение нескольких первых недель лечения.



АО «Аstellас Фарма»:
 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
 Тел.: (495) 737-07-56

Список литературы:

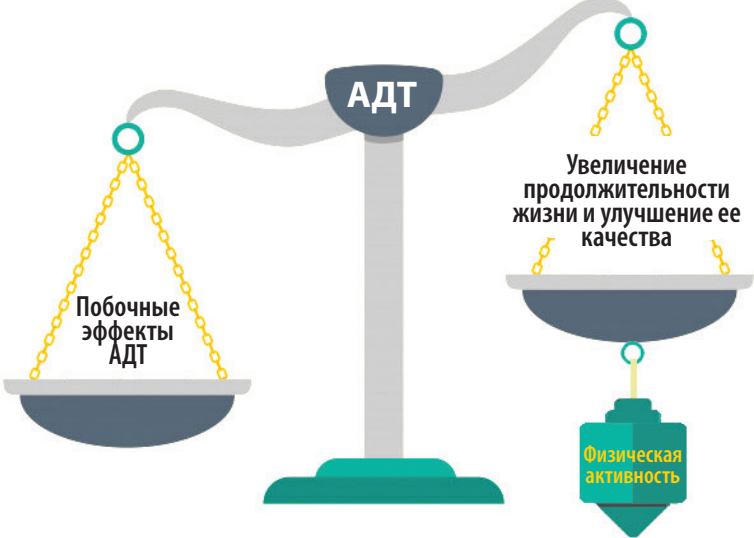
- Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14.
- Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203.
- Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6.
- N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. по состоянию декабря 2017 г.
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. По состоянию на декабрь 2018 года.
- Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <https://www.reuters.com/article/idUSL3162463320070831>.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009. С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ
 ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

возможность не только правильно тренироваться, но и почувствовать динамику группы, повысить мотивацию к тренировкам [11]. Важно понимать, что основной целью является не прохождение определенного курса трени-

Таким образом, в соответствии с текущими клиническими рекомендациями у пациентов, получающих АДТ, должен быть рутинным регулярный контроль не только ПСА, но и тестостерона для подтверждения эффективно-



вок, а изменение образа жизни с поддержанием постоянного уровня физической активности.

Однако всем ли пациентам можно рекомендовать физические упражнения? Среди больных распространенным раком простаты, получающих АДТ, есть сильно ослабленные пациенты, состояние которых очень уязвимо. При назначении физической нагрузки следует быть внимательным, так как не все пациенты могут выполнить рекомендации и получить пользу от занятий. Например, для больных с множественными или крупными костными метастазами, наличием выраженного остеопороза или с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе необходима индивидуально адаптированная по силе и интенсивности нагрузок программа упражнений, имеющая определенные четкие ограничения. А пациентам, принимающим опиоидные анальгетики для купирования болевого синдрома в костях, силовые нагрузки в принципе запрещены. Но, несмотря на необходимые ограничения в отношении отдельных видов физических нагрузок в разных клинических ситуациях, определенный уровень физической активности необходим даже ослабленным пациентам. По данным исследования D.R. Taaffe и соавт., разные модели физических нагрузок примерно одинаково уменьшают слабость и повышают жизненный тонус во время АДТ [12]. Что интересно, пациенты с наиболее высоким исходным уровнем слабости и низким уровнем жизненных сил имели наибольший эффект от увеличения физической активности.

сти проводимой терапии. Назначение физических упражнений должно являться обязательным пунктом лечебного плана для больных РПЖ, в том числе получающих АДТ. Важно направлять пациентов к квалифицированному тренеру, имеющему опыт работы с контингентом онкологических больных и при раке простаты в частности. Занятия должны проходить в удобной для больного обстановке. Возможны групповые занятия в среде таких же пациентов, страдающих от РПЖ. Но возможны и домашние тренировки. Главное, чтобы физическая активность стала частью основного курса лечения пациента и рассматривалась врачом и больным как активное лечение, что поможет нивелировать побочные эффекты АДТ.

Конечно, в наших российских реалиях пока трудно представить рекомендации о необходимости индивидуального фитнес-тренера для каждого пациента. Но сама целесообразность повышения физической активности больных РПЖ является новым мировым трендом, который только в этом году вошел в клинические рекомендации. В настоящее время важно понять саму идею пользы физической активности. Надо полагать, что со временем будет более развита система медицинской реабилитации, в том числе для онкологических пациентов, появятся больше квалифицированных специалистов в этой области и будет налажено взаимодействие с практической медициной. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

Перспективная многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности применения аналогов ЛГРГ у пациентов с раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

Согласно современным международным рекомендациям, больным раком предстательной железы рекомендуется регулярно сдавать анализ крови на определение ПСА и тестостерона. Однако на практике только треть пациентов контролируют уровень тестостерона. Определение уровня тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих андроген-депривационную терапию, должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Новый проект по созданию регистра российских пациентов с гормоночувствительным раком предстательной железы (ГЧРПЖ), получающих АДТ с применением аналогов ЛГРГ, будет запущен РООУ в 2019 году. По дизайну проект является проспективным открытым наблюдательным исследованием (регистр заболевания), в котором примут участие около 50 онкоурологов и 500 больных раком предстательной железы из разных регионов РФ. В программу будут включены пациенты с диагнозом ГЧРПЖ независимо от предшествующего лечения и стадии заболевания, которым впервые назначается АДТ с применением аналогов ЛГРГ (бусерелин, гозерелин, лейпрорелин или трипторелин) в рутинной клинической практике. Планируется, что пациенты будут получать гормональную терапию аналогами ЛГРГ в течение 6 мес, посещая врача каждые 3 мес. В течение 6 мес с момента назначения АДТ планируется 3-кратное измерение уровня тестостерона в крови у больных. Условиями программы предусмотрено, что решение врача о назначении гормональной терапии аналогом ЛГРГ должно предшествовать включению пациента в данную наблюдательную программу; также не предполагается проведение дополнительных диагностических процедур, кроме используемых в обычной онкоурологической клинической практике.

ОБЛЕГЧЕННЫЙ КОМПЛЕКС УПРАЖНЕНИЙ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ БЕЗ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Облегченный выпад вперед

Ягодичный «мостик»

Облегченные отжимания

Растягивание спины

Облегченное приседание

Каждый раз цикл упражнений выполняется трижды, с 10 движениями подряд в каждом упражнении. Либо за полчаса выполняйте столько циклов упражнений, сколько получится, с 10 движениями подряд в каждом упражнении. Выполняйте 2–3 раза в неделю

Адаптировано по материалам (кредит) www.metaboleffect.com

ВО ВРЕМЯ КОНТРОЛЬНЫХ ПОСЕЩЕНИЙ НЕОБХОДИМО ЗАДАВАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ПРОСТЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Вы чувствуете прилив сил от упражнений или же наступает усталость?
2. Вы получаете удовлетворение от самого факта выполнения тренировки?
3. Как Вы думаете, Вы сможете регулярно делать то же самое?
4. Вам это нравится или доставляет лишнее беспокойство?
5. Не чувствуете ли Вы усиления хронических болей в суставах, костях и в теле после Ваших упражнений?
6. Если Вы будете длительно практиковать тренировки, они не помешают Вашему привычному образу жизни?
7. Считаете ли Вы, что такие занятия помогут Вам укрепить здоровье?

Проклятие победителей

В 2018 г. авторы POUT заявили о грядущем изменении стандартов лечения пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевых путей. Однако ни EAU, ни AUA в текущем году гайдлайны не исправляют и о POUT не вспоминают. О лечении редкой нозологии, экстраполированных рекомендациях и «проклятии победителей» — в специальном обзоре для УС.



Александр Константинович Носов
К.м.н., доц., заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В 2018 г. на ежегодных конгрессах EAU и ASCO-GU обсуждались результаты исследования POUT, показавшего целесообразность химиотерапии после нефруретерэктомии. «Эти данные обосновывают смену стандартов лечения», — заявила в 2018 г. на конгрессе EAU доктор A. Birtle, представляя результаты исследования как LBA.

Однако спустя год стандарты профессиональных сообществ не изменились. В консенсусе Consultation on UTUC, Stockholm 2018: aspects of treatment (World Journal of Urology, 23 May 2019) со ссылкой на POUT отмечено, что адъювантная химиотерапия рекомендательно должна быть рассмотрена (should be considered) в качестве стандарта терапии при стадии заболевания T2N0–3M0 и выше. Но в обновленных рекомендациях EAU отсутствует даже просто упоминание о POUT.

В текущем году на ESOU доктор R. Jones, один из авторов упомянутого выше консенсуса, сообщил, что разработан протокол POUT2 — в нем предполагается рандомизация по проведению химиотерапии или химиотерапии в комбинации с иммунотерапией; кроме того, часть пациентов смогут получить терапию в неoadъювантном режиме.

Экстраполированные стандарты

Ведение пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей (ВМВП) — всегда сложная задача. Оптимальная доказательная база отсутствует, что связано с относительной редкостью заболевания: в западных странах ежегодно фиксируется 1–2 случая на 100 тыс. населения.

«Золотым стандартом» лечения пациентов высокого риска или с подозрением на инвазивный процесс, независимо от расположения опухоли, остается радикальная нефруретерэктомия (НУЭ) с резекцией стенки мочевого пузыря. Однако многие эксперты выступают за использование неoadъювантной или адъювантной химиотерапии на основе платины. Подобная тактика — экстраполяция преимуществ химиотерапии при лечении уротелиального рака мочевого пузыря. И так как в эти клинические исследования были включены и пациенты с уротелиальной карциномой ВМВП, то принято правомочным приравнивание пациентов с метастатическим уротелиальным раком ВМВП к таковым с метастатическим раком мочевого пузыря. Это отмечено в рекомендациях EAU.

То есть выкристаллизовавшегося представления о раке ВМВП не существует. Но экстраполяция и приравнивание приняты допустимыми. Использование химиотерапии в неoadъювантном

ном режиме при лечении рака мочевого пузыря улучшает локальный контроль над заболеванием и увеличивает частоту полных патологических ответов. Но понимание роли данного подхода в лечении пациентов с уротелиальной карциномой ВМВП ограничивается лишь двумя ретроспективными исследованиями, которые предполагают улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с исторической когортой.

Преимуществом адъювантной терапии считается воздействие на предполагаемые микрометастазы — минимальный объем опухоли создает наиболее благоприятные условия для достижения положительного результата; кроме того, не теряется время до хирургического лечения. Но основной недостаток — отсутствие контроля над ее эффективностью. Предполагается, что часть пациентов получают заведомо неэффективную терапию. POUT — первое рандомизированное клиническое исследование, посвященное адъювантной химиотерапии. В анализ включены 260 пациентов (131 человек в группе химиотерапии, 129 — в группе наблюдения), которым была выполнена радикальная нефруретерэктомия по поводу локализованного или местно-распространенного рака ВМВП с неогворенным злокачественным потенциалом и отсутствием отдаленных метастазов. У всех пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 30–49 мл/мин.

Стоит обратить внимание, что первичной конечной точкой принята оценка безрецидивной выживаемости с временными рамками всего 3 года, а общей выживаемости — до 5 лет. Прежде всего это связано с методологией проспективных исследований. Так, общая выживаемость (ОВ) признана наиболее релевантной конечной точкой в исследованиях по оценке противораковой терапии. Однако при оценке послеоперационного лечения радикально удаленной опухоли (R0) часто используется безрецидивная выживаемость (пропорция пациентов без рецидива заболевания за определенный промежуток времени).

И если прогрессирование заболевания является предиктором летального исхода за более продолжительный период времени, то БРВ — ранним индикатором улучшения выживаемости. Ориентир по безрецидивной выживаемости целесообразен для исследований короткого периода: учитывая эпидемиологию, ожидание результатов по общей выживаемости затягивает развитие методов лечения. Поэтому выводы, сделанные на основании БРВ (70 % в группе химиотерапии против 51 % — в контрольной группе) даже при медиане наблюдения всего 17,6 мес (HR 0,49, $p=0,003$), приемлемы и допустимы для интерпретации в клинической практике.

Важно упомянуть и другие аспекты: у 87 % пациентов, получивших химиотерапию, выполнено радикальное хирургическое лечение (R0), у 34,4 % не выявлено местного распространения процесса и еще у 91 % больных отсутствовало поражение регионарных лимфоузлов. У пациентов с местно-распространенным процессом, статусом N0R0 уровень токсичности 3–4 степени достигал 60 % у каждого третьего пациента за время химиотерапии развивалась нейтропения 3–4 степени, у каждого пятого — тромбоцитопения и высокий уровень диспепсических явлений (9 случаев в группе гемцитабин/карбоплатин против 3 случаев в группе гемцитабин/цисплатин). Однако если оценивать качество жизни, то негативное влияние на общий и эмоциональный статус нивелируется через 6 мес от начала терапии и не меняется в худшую сторону на протяжении 1,5 года: QOL через 12 мес — $p=0,1$, через 24 мес — $p=0,15$.

Кроме того, результаты по второй конечной точке исследования (показатели ОВ) на съездах озвучены так и не были. Вероятно, это связано с тем, что открытия в данной области быть и не может: 5-летняя выживаемость при стадии pT3 не достигает 50 %, при pT4 снижается до 5 %, и очевидно, что платиносодержащая химиотерапия будет сопровождаться увеличением ОВ в силу чувствительности уротелиальных опухолей к препаратам платины, о чем сообщается во всех ретроспективных исследованиях.

Проклятие победителей

Winner's curse, то есть «проклятие победителей» — термин антикварных аукционов. Победитель часто переплачивает в силу эмоциональных причин или отсутствия полной информации об антикварном предмете. Соответственно, победитель будет «проклят» или «наказан» одним из двух способов: выигрышная ставка будет превышать себестоимость мероприятия, что делает победителя хуже в абсолютном выражении, либо стоимость актива на аукционе будет меньше ожидаемой и чистый выигрыш будет хуже, чем ожидалось.

Этот термин применяется и в эпидемиологии исследований: авторы, демонстрирующие революционные данные, зачастую завышают значимость результатов. Такие исследования могут быть «наказаны» двумя способами: длительное и затратное изучение проблемы или быстрое поверхностное изучение явления с недооценкой результатов.

Мне изначально не было понятно, чем спровоцирован ажиотаж вокруг непродолжительного протокола POUT: правомочность полученных данных была подтверждена еще в 2017 г. результатами самого крупного метаанализа по данному вопросу. Так, T. Seisen и соавт. на основе данных из National Cancer Database провели поиск доказательств ценности адъювантной химиотерапии после более чем 3000 радикальных нефруретерэктомий при местно-распространенной уротелиальной карциноме ВМВП (T3/T4) с подтвержденным регионарным метастазированием (N+). Они отметили, что при медиане прослеженности в 50 мес медиана ОВ была значительно продолжительнее в группе химиотерапии по сравнению с группой наблюдения (47 против 36 мес, $p < 0,001$), а уровень 5-летней выживаемости составил 43,90 % и 35,85 % соответственно. То есть при медиане наблюдения в 4 года вероятность смерти в группе химиотерапии, несмотря на возможную ее токсичность, была на 25 % ниже, чем в группе только наблюдения, и дала преимущество в целый год пациентам из своей группы. Однако у исследователей не было возможности проанализировать группы pT3N0/Nx и pT4N0/Nx отдельно друг от друга, и было замечено, что эффект лечения был менее выражен в группах pT3/T4Nx по сравнению с pT3/T4N0 или pT2-4N+. В первую очередь это подчеркивает важную роль одномоментной лимфаденэктомии при нефруретерэктомии.

Тем не менее выполнение лимфодиссекции остается ограниченным ввиду отсутствия анатомического шаблона лимфатического метастазирования для ВМВП. Что касается возможности выполнения данной операции с помощью минимально инвазивных методов, научные работы демонстрируют эквивалентность результатов операции лапароскопическим и открытым доступам. Однако стоит придерживаться некоторых правил, чтобы избежать диссеминации опухолевого процесса:

- избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
- избегать контакта инструментов с опухолью;
- пользоваться специальными контейнерами для извлечения удаленного препарата;
- производить удаление почки и мочеточника, резецированной стенки мочевого пузыря единым блоком;

Табл. Характеристики основных классов химиопрепаратов с учетом вариантов токсичности

Класс химиопрепаратов	Химиопрепараты	Режим	Варианты токсичности
Антиметаболиты	Гемцитабин	• M-VAC, • Гемзар + цисплатин, • Гемзар + цисплатин + паклитаксел	Миелотоксичность, мукозиты
Платиновые соединения	Цисплатин, Карбоплатин	• M-VAC, • + таксаны, • + гемзар	Нефротоксичность, угнетение костного мозга, нейтропатии
Винкаалкалоиды	Винбластин, Винкрестин	• M-VAC, • M-VEC, • MCAVi	Угнетение костного мозга, нейтропатии
Антрациклины	Доксорубицин	• M-VAC, CISCA, M-VEC • Монотерапия	Угнетение костного мозга, алоpecia, мукозиты, кардиотоксичность
Таксаны	Паклитаксел, Доцетаксел	В сочетании с гемзаром, цисплатином и ифосфамидом	Миелотоксичность, периферические нейропатии
Алкилирующие агенты	Циклофосфан	CISCA	Геморрагический цистит, угнетение костного мозга

- отдавать предпочтение открытому доступу при местно-распространенном N+ /M+-процессе.

Токсичность лечения

Применение химиотерапии после недавно перенесенной нефроуретерэктомии может быть скомпрометировано снижением качества жизни и токсичностью лечения. Насколько — вопрос дискуссионный.

У нас есть опыт проведения химиотерапии при лечении рака мочевого пузыря в различных режимах, на который мы можем полагаться при экстраполяции данных относительно химиотерапии после НУЭ. Так, оценка результатов лечения инвазивного рака мочевого пузыря показала, что локальное лечение (цистэктомия, лучевая терапия или их комбинация) позволяет контролировать течение заболевания примерно у половины больных. При применении различных режимов химиотерапии регрессия опухолей варьирует от 20 % в случае применения препаратов в виде монотерапии до 70 % при использовании комбинированных схем.

Важно отметить, что применение схем химиотерапии с использованием платиносодержащих препаратов связано с существенной токсичностью (3–4 степени). Нежелательные явления проявляются в виде нейтропении (в том

числе инфекционных осложнений на ее фоне), выраженных мукозитов, вызывающих трудности в приеме пищи, диареи, которые ухудшают общее состояние больного и приводят к потере веса, слабости. Одновременно могут развиваться почечная, кардиальная и неврологическая токсичность, однако медиана выживаемости при использовании цисплатина не превышает и 12 мес, и лишь менее 5 % пациентов переживают 5 лет. Попытки нивелировать нежелательные воздействия на костный мозг с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и одномоментное параллельное увеличение дозы химиопрепарата оценены в работе EORTC (исследование по сравнению стандартного и высокодозного режимов MVAC). Несмотря на приемлемую токсичность, меньшую частоту развития мукозитов и миелотоксичности, эскалация дозы платиносодержащих препаратов с поддержкой ГКСФ не помогла увеличить продолжительность жизни и время до прогрессирования ни в одной группе ($p > 0,05$).

Исследования по оценке эффективности гемцитабина (в схеме гемцитабин + цисплатин) показали высокую эффективность и достаточно хорошую переносимость. Так, в работе H. von der Maase (2000) при сравнении GC с MVAC 63 % пациентов из первой группы перенесли лечение без редукции дозы против 37 % по схеме MVAC. Кроме того, при лечении в первой группе

в меньшей степени использовались вспомогательные средства и поддерживающие препараты (переливание гемокомпонентов, антиэметики, анальгетики). Таким образом, лечение по схеме GC на сегодня более безопасно и приемлемо при местно-распространенном и диссеминированном уротелиальном раке.

Кроме того, если следовать рекомендациям Международной ассоциации гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology, SIOG), то при проведении химиотерапии у пожилых пациентов следует помнить о естественном снижении функции почек (после 70 лет ежегодное снижение СКФ в норме составляет 1,05 мл/мин) — около 40 % пациентов старше 70 лет вовсе не подходят для данного лечения. Помимо этого, отдельно выявлены прогностически неблагоприятные факторы: медиана ОВ у пациентов с ECOG 2–3, уровнем гемоглобина менее 100 г/л составляет 5 мес против 14 мес у пациентов без факторов риска ($p < 0,001$). Хотя B. Castagneto, S. Zai, D. Marengo (2004), напротив, указывают на хорошую переносимость и высокую эффективность гемцитабина в монорежиме у пожилых и ослабленных больных. Представляя данные POUT, A. Birtle также сообщала о приемлемой токсичности и переносимости лечения (схем гемцитабин/цисплатин или гемцитабин/карбоплатин), в том числе в когорте пациентов старше 70 лет, доля которых составила 43,5 %.

Сказанное, в том числе и данные о качестве жизни, позволяет сделать вывод о возможном использовании упомянутых схем химиотерапии для пациентов с уротелиальной карциномой ВМВП.

Заключение

EAU не упоминает в обновленных рекомендациях POUT. Однако в секцию «Системная терапия» (7.2.3) внесены дополнения, согласно которым пембролизумаб и атезолизумаб могут быть использованы у пациентов с уротелиальной карциномой ВМВП. Как и прежде, данные собраны не на отдельной когорте, а экстраполированы и получены в подгрупповом анализе: «Большинство пациентов имели рак мочевого пузыря, однако данные в отношении пациентов с уротелиальной карциномой ВМВП говорят, что частота объективных ответов составляет 22–39 %, — отмечено в рекомендациях EAU. Именно это и позволяет рассматривать ингибиторы иммунных контрольных точек как вариант лечения, дополняющий нефроуретерэктомию и даже заменяющий химиотерапию. Пока результаты POUT никак не отразились на стандартах лечения. Но все же эти данные стали отправной точкой для многих дискуссий, состоявшихся как в рамках EAU, так и в ходе других профессиональных встреч. А интерес к проблеме — уже победа, уже не проклятие победителей. [УС](#)

Без избытка и недостатка

О данных, дополняющих POUT, — в материале от участника дискуссии, прошедшей в текущем году на ежегодном конгрессе EAU.



Сергей Александрович Рева
К.м.н., руководитель отделения онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

В опросе о тактике лечения пациента с раком лоханки и поражением регионарных лимфоузлов больше половины специалистов ответили, что провели бы неoadъювантное лечение, еще треть — сразу хирургическое.

По мнению S. Shariat (Вена, Австрия), проблема рака верхних мочевыводящих путей (ВМВП) заключается в том, что радикальная хирургия является избыточным лечением в случае неинвазивных высокодифференцированных малообъемных поражений и недостаточным — при массивных низкодифференцированных образованиях с местной распространенностью (Cha E.K. et al., Eur Urol, 2012). Эта проблема сохраняется длительное время, и онкологические результаты за последние десятилетия не меняются (Margulis et al., Cancer, 2008). При проведении только хирургического лечения по поводу рака ВМВП частота локального рецидива и метастазирования в течение 2 лет составляет 40 %, в основном — из-за неэрадикарованных микрометастазов. Это является важным аргументом в пользу неoadъювантной химиотерапии.

В лечении многих онкологических заболеваний — рака мочевого пузыря, молочной железы, колоректального рака — периперационная химиотерапия является стандартом, при этом улучшение общей выживаемости в течение 5 лет составляет 5–7 %. На таком же

уровне улучшение раковоспецифической и общей выживаемости (ОВ) за счет адъювантной химиотерапии показано и при раке ВМВП, но только для платиносодержащих схем (Leow et al., 2014). В то же время после того, как Seisen и соавт. показали преимущество ОВ (HR 0,77) при местно-распространенных формах и при регионарном метастазировании (J Clin Oncol, 2017), Nacci и соавт. в исследовании с 1540 пациентами такого улучшения не выявили (HR 1,14) (BJU Int, 2018).

Споры прояснило уже упомянутое рандомизированное исследование III фазы POUT, в котором периперационная химиотерапия сравнивалась с наблюдением после радикального хирургического лечения (Birtle A.J. et al., 2018). Аналогичные работы проводились и ранее. Так, в исследовании EORTC 30994 показано увеличение безрецидивной выживаемости (HR 0,49) и выживаемости без прогрессирования (HR 0,52 в группе pT3–4 и/или N+, $p < 0,0001$), однако статистически незначимое (несмотря на преимущество в 22,2 %) увеличение общей выживаемости (HR 0,78; $p = 0,13$) при адъювантной химиотерапии (Sternberg C. et al., Lancet Oncol, 2015). Существенным моментом, ограничившим широкое распространение адъювантной химиотерапии, оказалась высокая частота осложнений 3 и более степени по сравнению с группой наблюдения — соответственно 53,2 % и 13,5 %.

Кроме того, ограничением для проведения неoadъювантной химиотерапии является то, что после нефроуретерэктомии у пациентов с нормальной почечной функцией СКФ снижается более чем на треть и не отмечается тенденция к ее восстановлению (Xylinas et al., BJU Int, 2012; Kaag et al., Eur Urol, 2014). Поэтому, как отметили авторы этих работ, чем «ближе» предоперационно пациент к показателю СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²,

тем меньше вероятность того, что послеоперационно он подойдет для проведения адъювантной химиотерапии.

В отношении неoadъювантной терапии одно из ранних исследований показало уменьшение стадии у 2/3 пациентов (67 %), а полный ответ (pT0) +0 — еще у 14 % больных (Matin et al., Cancer, 2010). Проведение неoadъювантной химиотерапии явилось единственным фактором, благоприятно влияющим на выживаемость, — раковоспецифическую (HR 0,19) и общую (HR 0,42) (Porten S. et al., Cancer, 2014). Проспективное исследование EA 8141 показало схожие результаты — 14 % полного ответа (первичная конечная точка) и в 62 % — уменьшение стадии заболевания.

Для установления баланса между преимуществами и негативным влиянием периперационной химиотерапии в настоящее время проводятся поиски дополнительных маркеров, в том числе и подобно тому, как это сделано при раке мочевого пузыря — выделение люминального, базального типов рака и их подтипов (Robertson et al., Cell, 2017). К этому есть свои предпосылки: в недавно представленных результатах исследования KEYNOTE-045 (III фаза исследования эффективности 2-й линии терапии метастатического уротелиального рака) наибольшее преимущество выживаемости получено именно в лечении рака ВМВП (Bellmunt et al., NEJM, 2017). Докладчик подытожил, что по современным стандартам для получения хорошего результата в лечении рака ВМВП грамотное хирургическое лечение должно сочетаться с качественной и своевременной терапией.

Однако A. Masson-Lecomte с осторожностью отзываясь о подобном безапелляционно-позитивном отношении к периперационной химиотерапии. Действительно, избыточное использование в неoadъювантном режиме и функция почек для проведения перипераци-

ционной химиотерапии — основные проблемы, серьезно ограничивающие ее применение. Помимо этого, существующие технологии не позволяют точно стадировать заболевание и дифференцировать немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный процесс, хотя местная распространенность (T3/4) выявляется достоверно (Honda Y. et al., Eur Radiol, 2015). И, несмотря на современные данные об эффективности периперационной химиотерапии, хирургическое лечение остается «золотым стандартом» (Margulis et al., Cancer, 2009). По данным Cha и соавт., критериями включения в исследования, оценивающими эффективность неoadъювантной химиотерапии, являлись низкодифференцированные опухоли. Однако не все эти опухоли мышечно-инвазивные; около половины таких образований не имеют инвазии в мышечный слой (Cha et al., Eur Urol, 2012). В другом исследовании только 28 % не имели мышечной инвазии, и в этой работе результаты неoadъювантной химиотерапии были не такими убедительными (Youssef et al., World J Urol, 2015). Поэтому и отбор пациентов для химиотерапии является ключевым моментом в проведении лечения.

Степень нарушения функции почек может быть переоценена, отметили участники EAU. Lee B.H. и соавт. показали, что у половины пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² после нефроуретерэктомии функция почек восстанавливается в течение трех лет, причем наличие предоперационного гидронефроза на стороне поражения является достоверным предиктором восстановления почечной функции, что может объясняться тем, что контрлатеральная почка уже была функционально адаптирована к тому, чтобы взять на себя большую нагрузку (Lee B.H. et al., World J Urol, 2017). В связи с этим в последнее время проводятся попытки прогнозирования

Окончание на с. 11 ►

В связке противоречий



Сергей Александрович Рева

К.м.н., руководитель отделения онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

«Истина есть источник противоречий» (Л.Даррелл).

О самых неоднозначных вопросах онкоурологической практики, научных обоснованиях и мнениях мировых лидеров, принявших участие в ежегодном конгрессе EAU, — в специальном обзоре для УС.



реТУР

Выполнять ли повторную ТУР: почему те, кто хорошо делают свое дело, обязаны делать его повторно?

«Трансуретральная резекция мочевого пузыря — гротескная процедура», — считает J. Catto. И основания для этого имеются. Так, H. Engilthberson и соавт. с помощью технологии CellSearch оценили уровень опухолевых клеток в магистральном (нижняя полая вена) и периферическом кровотоке предоперационно и в ходе выполнения трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря. Данные по циркулирующим клеткам были доступны в отношении 16 пациентов. В 6 из 7 позитивных в отношении опухолевых клеток образцов из нижней полой вены количество циркулирующих опухолевых клеток было увеличено интраоперационно; аналогичные результаты получены в образцах из периферической вены (Engilthberson H. et al., J Urol, 2015). «Наши результаты подтверждают, что в ходе ТУР опухолевые клетки могут быть высвобождены в кровоток, хотя в настоящее время неясно, увеличил ли это риск метастазирования», — отмечают авторы работы.

Выполнять ли повторную ТУР (реТУР), если процедура и впрямь гротескна? «И почему те, кто хорошо делают свое дело, обязаны делать его повторно?» — задается вопросом P. Gontero.

Помимо общеизвестных фактов, что реТУР довольно часто выявляет остаточную опухоль, в том числе мышечно-инвазивный вариант, что является основанием для изменения тактики, существуют и другие обоснования для ее проведения. Определение группы риска по CUEO и EORTC — стандарт обследования и лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Эти же рекомендации вследствие высокого риска рецидивирования (38 % в течение 1 года и 62 % в течение 5 лет) и прогрессирования (соответственно 5 % и 17 %) подразумевают выполнение реТУР во всех случаях инвазии в подслизистый слой, а также при не полностью выполненной первичной ТУР или отсутствии мышечного слоя в препарате (Babjuk M., 2019). Но, несмотря на развитие хирургических технологий и методов визуализации, частота наличия резидуальной опухоли при реТУР до сих пор может достигать 50 %, а для четверти пациентов реТУР — обязательна, учитывая именно такую частоту наличия резидуальной опухоли при выполнении ТУР «опытными руками» (Naselli A. et al., Eur Urol Focus, 2018).

Эксперты обращают внимание на генетическое разнообразие опухолей при первичной и повторной резекции и, как результат, — различную чувствительность к химиотерапии при отсутствии или наличии резидуальной опухоли на реТУР (Fritsche H.-M. et al., Eur Urol, 2018).

P. Gontero не согласился с необходимостью реТУР во всех случаях немышечно-инвазивного рака высокого риска. Так, пациенту с pT1G3

при наличии мышечного слоя и полностью резецированной опухоли, по мнению эксперта, необходимо лечение, а не реТУР. А данные о наличии резидуальной опухоли в 25 % случаев даже после проведения ТУР «опытными руками» (Naselli A. et al., Eur Urol Focus, 2018) — подтверждение необходимости начала БЦЖ-терапии, способной элиминировать резидуальную ткань. Не выживаемость больных, а недооценка распространенности опухоли является главным основанием для реТУР. Риск гипостадивирования может быть завышен и составлять около 1–4 % (Cumberback M.G.K. et al., Eur Urol, 2018).

В исследовании J.P. Sfakianos показал, что у 3/4 больных с опухолями G3, у 40 % со стадией T1 и у 60 % — с сопутствующей карциномой *in situ* частота рецидивирования составила менее 50 % (Sfakianos J.P. et al., J Urol, 2014). При этом 9 из 10 больных была выполнена реТУР — нужна ли она была большинству из них? Кроме того, реТУР (при наличии мышечного слоя в препарате) не снижает вероятности прогрессирования — HR 1,2, в отличие от ситуации с отсутствием мышечного слоя — HR 0,46, $p=0,06$ (Gontero P. et al., BJU Int, 2015). Авторы цитируемого исследования отмечают, что при наличии мышечного слоя в препарате первичной ТУР повторная процедура не улучшает исход ни по одному из показателей — в том числе по раковоспецифичной выживаемости.

Аргумент сторонников реТУР, касающийся изменения тактики лечения, был опровергнут H. Herr (BJU Int, 2006): 100 % пациентов, которым была выполнена реТУР, получили БЦЖ-терапию, несмотря на изменение стадии (чаще всего с Tа на T1 — в 76 %).

A. Kamat подчеркнул важность первичной ТУР, что соответствует сказанному и M. Burger, и P. Gontero. По его данным, резидуальная опухоль встречалась в среднем в 40 % при выполнении операции в «белом свете» и более чем в два раза реже — при использовании фотодинамической диагностики (Kamat A. et al., 2011). При этом ТУР мочевого пузыря зачастую считается «операцией резидентов». Недавно разработан чек-лист, в котором есть такие пункты, как «визуально полноценная резекция» и «визуализация мышечного слоя в основании зоны резекции» (Anderson C. et al., J Urol, 2016).

Эксперты отметили: следующий шаг развития в данном направлении — определение вариантов лечения пациентов, не ответивших на БЦЖ-терапию или у которых развилось прогрессирование после ее проведения. Пембролизумаб (Keynote-057), атезолизумаб (S1605), ниволумаб (CA209-9UT), ALT-803 — неполный список препаратов, потенциально претендующих на изменение парадигмы лечения кандидатов для цистэктомии. **УС**



Циторедукция

Выполнять ли циторедуктивную нефрэктомия пациентам с метастатическим раком почки?

На этот вопрос до начала дискуссии положительно (при разных ограничениях) ответили 85 % специалистов, из них 40 % выполнили бы нефрэктомия больным с благоприятным прогнозом, около 10 % — большинству пациентов; более трети врачей при принятии решения ориентировались бы по количеству метастатических очагов.

Действительно, исторически циторедуктивная нефрэктомия (црНЭ) показала свою эффективность в так называемую «цитокинную» эру, улучшив показатели выживаемости в сочетании с системной терапией по сравнению только с последней (Flanagan et al., NEJM, 2001; Mickisch et al., Lancet, 2001). Более того, и сегодня в ретроспективных исследованиях показано улучшение выживаемости большинства больных при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (Upirety et al., Anticancer Res, 2018). Однако озвученные недавно результаты проспективных исследований несколько изменили отношение к операции.

Около 20 лет назад специалисты пытались стратифицировать пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Так, Ljungberg и соавт. разделили больных по трем критериям — удовлетворительное общее состояние пациента (PS, performance status), наличие метастазов, ограниченных одним органом, и нормальный уровень кальция (Scand J Urol, 2000). Однако наибольшую популярность получили прогностические модели MSKCC для иммунотерапии и IMDC — для таргетной терапии (Motzer et al.).

Как отметил M. Staehler, даже после внедрения критериев стратификации пациентов на группы прогноза ранние работы показали преимущество комбинации «циторедуктивная нефрэктомия + сунитиниб» (1020 пациентов) перед только сунитинибом ($n=146$): медиана общей выживаемости составила соответственно 19,0 и 11,1 мес (Szczlyk C. et al., ASCO 2008, #5124). CARMENA и SURTIME не так однозначны в выводах. Но есть данные из реальной практики, которые тоже нельзя сбрасывать со счетов: медиана общей выживаемости возрастает в 3 раза, если назначению ингибиторов тирозинкиназы предшествует циторедуктивная нефрэктомия — с 8,3 до 27,6 мес, а при выполнении метастазэктомии — с 12,9 (только црНЭ) до 46,4 мес (црНЭ + метастазэктомия) (Staehler et al., in press). Кроме того, Battle и соавт. представляют данные опроса пациентов с мПКР: 75 % из всех опрошенных и 85 % из получающих системное лечение хотели бы, чтобы им удалили первичный опухолевый очаг (Battle et al., Kidney Cancer, 2019, in press).

Однако, по мнению A. Bex, основная проблема нефрэктомии — это отдаление времени до начала системной терапии: у 28 пациентов, которым такая последовательность была проведена, среднее время до начала системного

лечения составило 14 мес (Bex A. et al., J Clin Oncol, 2016). Более того, столько же составил интервал до начала таргетной терапии во 2 фазе исследования с оценкой эффективности активного наблюдения среди пациентов с мПКР — 14,9 мес при медиане выживаемости без прогрессирования 9,4 мес! При этом 75 % относились к промежуточной группе прогноза, а 48 % имели два и более метастатических очага (Rini et al., Lancet Oncol, 2016). Критерии IMDC значительно изменили распределение пациентов в отношении прогноза и показали, что больные, ранее относившиеся к группе хорошего прогноза, перераспределены в другие группы и, соответственно, имеют другие прогностические показатели выживаемости (Heng et al., ASCO, 2014). Согласно этим критериям, пациенты промежуточной группы, получившие только сунитиниб, имели медиану общей выживаемости 23,4 мес, а црНЭ + сунитиниб — 19 мес ($p=0,92$) (Mejean A. et al., ASCO, 2018). Отдельный анализ небольшой группы пациентов, получавших сунитиниб и впоследствии перенесших нефрэктомия ($n=38,17$ %), показал, что у трети из них возможно повторное назначение сунитиниба (Mejean A. et al., ASCO, 2018), а отсроченная нефрэктомия по симптоматическим показаниям не хуже в плане безопасности и онкологической эффективности (Bex A. et al., JAMA Oncol, 2018).

В настоящее время около 35–45 % больных получают циторедуктивную нефрэктомия. Ее потенциальные преимущества — паллиативное и симптоматическое улучшение, устранение источника цитокинов, способствующих развитию кахексии, источника факторов роста для прогрессирования заболевания. Недостатки же показаны в упомянутых выше проспективных исследованиях. Так, CARMENA, стартовавшее в 2009 г., не достигло конечной точки и было закрыто в 2017 г. в связи с плохим набором пациентов — рандомизировано 450 пациентов вместо планировавшихся 550. Проблемы набора видны и в группах: в группе нефрэктомии 7 % пациентов она не была выполнена, а 17 % не получили сунитиниб; в группе монотерапии сунитинибом 5 % пациентов не получили препарат, зато 17 % была выполнена нефрэктомия. Кроме того, более 40 % пациентов, включенных в исследование CARMENA, относились к группе плохого прогноза, что изначально компрометирует результат их лечения. В исследовании SURTIME тоже не обошлось без подводных камней: 88 % пациентов были отнесены к промежуточной группе прогноза, а 18 % были исключены до начала лечения.

В стандарты лечения мПКР уже включены ингибиторы иммунных контрольных точек, и при широком распространении нового вида терапии значение циторедуктивной нефрэктомии может оказаться совершенно непредсказуемым. **УС**

В связке противоречий



Биопсия простаты

Пора ли системную биопсию «отправлять на музейную полку», и что делать, если показания для биопсии вроде бы есть, но мпМРТ не говорит о ее целесообразности?

С 2019 г. EAU, EANM (European Association of Nuclear Medicine), ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology), ESUR (European Society of Urogenital Radiology) и SIOG (International Society of Geriatric Oncology) рекомендуют проводить мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) перед биопсией.

Еще в 2018 г. мпМРТ была лишь одной из возможных опций определения необходимости выполнения первичной биопсии простаты наряду с калькуляторами риска и одним из тестов (PHI, 4K-score, PCA3 и других). После публикации результатов PROMIS (Lancet, 2017), PRECISION (NEJM, 2018), MRI-first (Lancet Oncol, 2018) и 4M-trial (Eur Urol, 2018) проведение мпМРТ до биопсии — обязательное условие всех отмеченных выше рекомендаций.

«Но что делать, если в принципе показания для биопсии есть, но мпМРТ не говорит о целесообразности ее выполнения? И не пора ли системную биопсию «отправлять на музейную полку»? — задаются вопросом O. Rouvier, I. Schoots и N. Mottet.

На конгрессе EAU против биопсии пациенту 65 лет с ПСА 5 нг/мл и PI-RADSv2=3 проголосовали 2/3 участников и еще больше (86 %) не стали бы выполнять только таргетную биопсию. При этом ровно половина респондентов рутинно выполняет мпМРТ перед первичной биопсией простаты. Повторный вопрос, но уже с измененным вводным условием — ПСА 11 нг/мл — показал противоположный результат: 86 % проголосовали за выполнение биопсии даже при PI-RADSv2=2. Получается, что, несмотря на изменившиеся рекомендации, основное значение по-прежнему имеют «классические» маркеры?

Положение об отсутствии необходимости выполнения биопсии простаты при негативной мпМРТ поддержала С. Moore. В ее

сообщении прозвучали данные о 5-кратно возрастающем риске смерти от рака предстательной железы при наличии экстракапсулярной экстензии (Bil-Axelsson A. et al., NEJM, 2018) и 10-кратном — при сумме Глисона >8. Эти опухоли четко видны на мпМРТ, и именно они больше всего влияют на выживаемость.



Только противоречие стимулирует развитие науки».

Сергей Капица

Исследования дали много информации, однако роль мпМРТ неоднозначна. Так, четверти пациентов с негативной мпМРТ выполнялась стандартная биопсия, из них частота выявления рака простаты составила 19 % (5 из 26), и ни в одном случае не был выявлен клинически значимый процесс (Porpiglia F. et al., Eur Urol, 2019). К аналогичным выводам пришли O. Rouvier и соавт.: частота выявления опухолей с группой ISUP 2 и ISUP 1 одинакова при выполнении стандартной системной (соответственно 30 % и 20 %) и таргетной биопсии (32 % и 6 %), что позволяет избежать 14 % ненужных биопсий (Lancet Oncol, 2019). У M. Van der Leest и соавт. эта цифра возрастает до 49 % в исследовании 4M-trial (Eur Urol, 2018). Но в то же время сохраняется и разброс в частоте выявления рака, в том числе и клинически значимого: от 0 % (Porpiglia F. et al., Eur Urol, 2019) до 27 % (PROMIS, Lancet Oncol, 2017) и, что еще более значимо, рака высокого риска (группа ISUP 3) — 3–4 % (MRI-first, Eur Urol, 2018).

Важно помнить о том, что выполнение биопсии связано с нарушением качества жизни: 44 % пациентов отмечают болевые ощущения в течение месяца после биопсии, 20 % — повышение температуры тела, большинство — примесь крови в моче, стуле или эякуляте. Каждый десятый мужчина обращается за медицинской помощью,

а 1,3 % — госпитализируются (Rosario et al., BMJ, 2012). «Что делать мужчинам с негативной мпМРТ? Продолжать наблюдаться!» — считает С. Moore. В недавнем исследовании из 1255 пациентов с отсутствием очагов на мпМРТ 5 % имели клинически значимый рак предстательной железы в течение 5 лет (Pantebianko V., Eur Urol, 2018).

Оппонентом выступила S. Carlsson. И первый аргумент — разнородность заключений по PI-RADS даже в центрах высочайшего уровня: частота расхождения среди 9 экспертов-радиологов Стэнфорда достигала 20 % (Sonn G.A. et al., Eur Urol Focus, 2017). Схожая тенденция отмечается и при оценке размеров очагов (Schoots I. et al., Eur Urol, 2015).

Второй проблемой является достаточно большая частота ложно-положительного определения очагов как PI-RADS 3/5 и 4/5: специфичность, по данным разных авторов, колеблется от 11 до 95 % (Mottet N. et al., Eur Urol, 2017). Кроме того, негативная предиктивная ценность мпМРТ для клинически значимого рака простаты составляет 88 %, по данным метаанализа (Moldovan P.C. et al., Eur Urol, 2017), и 76 % — по данным исследования PROMIS (Ahmed H. et al., Lancet, 2017).

«То есть при невыполнении биопсии в случае негативной мпМРТ почти каждый четвертый (24 %) будет иметь клинически значимый рак предстательной железы. Как быть с этими пациентами?» — спрашивает докладчик. Да, мпМРТ повышает частоту выявления клинически значимого рака, уменьшает гипердиагностику, но многие значимые опухоли будут пропущены, если ориентироваться только на мпМРТ

(Kasivisvanathan V. et al., NEJM, 2018). Участники дискуссии подчеркнули, что выявление крибриформного и интрадуктального компонентов, а также третичного грейда может ухудшить прогноз, несмотря на заключение мпМРТ.

O. Rouviere подытожил дискуссию, отметив, что диагностика может быть комбинированной (биопсия проводится в любом случае, но в случае позитивной мпМРТ — системная и таргетная, а при негативном исследовании — только системная) или акцентированной именно на мпМРТ (биопсия проводится только при подозрении на клинически значимые очаги).

Рассчитывать на прояснение, по какому же пути диагностики идти, можно в связи с данными уже упомянутых исследований MRI-first и 4M-trial, а также метаанализа Cochrane Database (Droost F.J.H. et al., in press). И эти прояснения в какой-то степени получены. Во всех работах таргетная биопсия в 6–8 %, системная — в 4–5 % случаев выявляла клинически значимый рак; средняя общая частота выявления рака составила 30 %. Кроме того, D.J. Byrk и соавт. (Urology, 2017), выполняя таргетную и системную биопсию, выявляли в дополнение к первой от 81 % (на контралатеральной стороне) до 96 % опухолей с группой ISUP >2. Все упомянутые работы говорят о необходимости выполнения системной биопсии, а при негативной мпМРТ ее роль еще значительнее. В текущем году для пациентов, которым ранее не проводилась биопсия, EAU дает следующие рекомендации:

1. При положительном результате мпМРТ (PI-RADS ≥3) следует выполнять таргетную биопсию наряду с системной биопсией простаты.

2. При отрицательном результате мпМРТ (PI-RADS ≤2) и при низкой вероятности наличия рака предстательной железы с клинической точки зрения возможно отказаться от выполнения биопсии простаты в случае согласия пациента, что говорит о необходимости выполнения системной биопсии в большинстве случаев. [УС](#)

Актуально

Без избытка и недостатка

◀ Окончание, начало на стр. 9

почечной функции с помощью новых методик: ренография с ^{99m}Tc-диэтилнатрий-аминопентаценовой кислотой (Waseda Y. et al., Int J Oncol, 2019), перфузионная МРТ (Waseda Y. et al., Jpn J Clin Oncol, 2019), создание новой классификации гидронефроза и возможности предсказать функцию почек на основе 18F-FDG-ПЭТ/КТ (Asai S. et al., Jpn J Clin Oncol, 2018).

В дискуссии также прозвучала мысль, что если только около 40 % пациентов по СКФ подходят для предоперационной химиотерапии, не является ли это полем для разработки схем с применением ингибиторов иммунных контрольных точек?

R. Jones в дискуссии по этим сообщениям показал данные исследования 2012 г., в котором поставлен под вопрос обязательный характер применения цисплатина — ответ на сочетание карбоплатина и гемцитабина отмечен в 41 % случаев (De Santis et al., 2012), и аналогичные выводы из сообщения Hoffman-Censits J.H. и соавт. на конгрессе AUA в 2018 г. Токсичность — тоже важный вопрос, который встал ребром еще на этапе ранних обсуждений возможностей неoadъювантного лечения. В исследовании 1999 г. каждый пятый пациент не завершил 3 цикла терапии (99 из 491 пациента), почти половина из которых — вследствие токсичности (Lancet, 1999). При этом докладчик показал возможную эффективность иммунотерапии — полный патологический ответ

при местно-распространенном и мышечно-инвазивном раке ВМВП при использовании ингибитора PD-1 пембролизумаба составил около 40 % (17 из 43 пациентов), а частота снижения стадии до pT<2 — 51,2 % (Necchi et al., ASCO, 2018). Экспрессия PD-L1 явилась предиктором ответа — это показано в исследовании KEYNOTE-052 (Balar A. et al., Lancet, 2017).

«Сегодня при раке ВМВП мы имеем высокий уровень доказательности для применения химиотерапии в адъювантном режиме, с возможным использованием карбоплатина при низкой СКФ и в перспективе — возможностью выбора, основанного на молекулярно-генетическом типировании», — подытожил R. Jones.

Но пока рак ВМВП остается агрессивным заболеванием, плохо поддающимся лечению. POUT стало важным исследованием, подчеркнувшим роль химиотерапии. Вопрос о выборе между адъювантным и неoadъювантным режимами остается открытым и частично должен быть прояснен по результатам клинического исследования II фазы URANUS, в котором пациенты будут рандомизированы в группы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии.

Исследование должно быть завершено к 2023 г. К этому же времени мировые эксперты ожидают получить данные о возможности применения иммунотерапии в комбинациях или моно-режиме. [УС](#)

Сопутствующая дисфункция

Более трети пациентов с синдромом хронической тазовой боли или хроническим бактериальным простатитом нуждаются в лечении эректильной дисфункции (ЭД). О современных подходах и рекомендациях EAU – в интервью с руководителем центра оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS Hospital.



Константин Леонидович Локшин
Д.м.н., руководитель центра оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS Hospital (Москва).

— В рекомендациях EAU в различных разделах рассматриваются вопросы лечения бактериального простатита, синдрома хронической тазовой боли и симптомов нижних мочевых путей. Не затрудняет ли это лечение пациентов в рутинной практике?

— Такое разделение в европейских рекомендациях по лечению простатита появилось относительно недавно, с 2014 года, и произошло не случайно: за последние десятилетия сформировалось представление о многообразии патологии у мужчин с симптомокомплексом простатита, при этом к каждому варианту требуется свой подход.

Таким образом, новые рекомендации отражают в большей степени эволюцию в подходах к лечению, когда стали отделять хронический бактериальный простатит (ХБП) от синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), а сам раздел СХТБ включает множество различных болевых синдромов, связанных не только с предстательной

железой, но даже и с неврологическими патологиями.

В клинической практике бывает сложно дифференцировать данные состояния, и иногда требуется глубокое обследование. Для точного разделения пациентов диагностический алгоритм следует проводить по методологии, предложенной EAU.

— **Какие преимущества дает применение современных классификаций? И есть ли в них недостатки?**

— Из всех предложенных наиболее удобна для использования в клинике классификация, разработанная Национальным институтом здравоохранения США (NIH), с выделением 4 категорий пациентов. В ее основе — методика с пробой Meares–Stamey, что делает ее для специалистов наиболее понятной и клинически применимой. В этом заключается основное преимущество данной классификации.

Однако со временем стало понятно, что выявление микроорганизмов не всегда является доказательством их причастности к болезни. Не во всех случаях простатит можно связать с какой-либо бактерией, и наоборот, бактерии могут быть обнаружены при отсутствии симптомов.

Ярким примером служат рекомендации EAU, где длительное время указывали «доказанных» и «возможных» (сомнительных) возбудителей простатита. Стафилококки, атипичные

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции

ПРЕПАРАТ	Время наступления эффекта	Продолжительность действия	Доза
 АВАНАФИЛ	 15–30 мин	 6 ч	 50 мг, 100 мг или 200 мг раз в день, по мере необходимости
ВАРДЕНАФИЛ	30–60 мин	10 ч	10 мг или 20 мг раз в день, по мере необходимости
СИЛДЕНАФИЛ	30–60 мин	12 ч	20 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг раз в день, по мере необходимости
ТАДАЛАФИЛ	60–120 мин	12 ч	10 мг или 20 мг, раз в день, по мере необходимости, или 2,5 мг или 5 мг раз в день

Адаптировано из: Gretchen M. Irwin. Erectile Dysfunction. Онлайн-публикация <http://primarycare.theclinics.com/>

микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы) и другие истинные патогенные бактерии были включены в группу «сомнительных» возбудителей только вследствие особенностей взятия материала на микробиологическое исследование, когда невозможно дифференцировать бактериальную колонизацию только канала уретры или уретры/предстательной железы.

Традиционная трехстаканная проба не позволяет даже выявить атипичные микроорганизмы. Лишь недавно представлено усовершенствование методики Meares–Stamey — проба дополняется использованием real-time ПЦР. Тем не менее даже такое сложное обследование позволяет лишь выявить микроорганизм, но важно еще доказать его роль как возбудителя инфекционно-воспалительного процесса. Поэтому на сегодня несовершенство наших диагностических методик и классификаций не позволяет на 100 % разграничить бактериальный (ХБП) и абактериальный (СХТБ) простатит.

— **В чем недостатки традиционного подхода к лечению ХБП/СХТБ? И какие преимущества дает фенотипирование пациентов по UPOINT?**

— Фенотипирование пациентов по UPOINT дает определенные преимущества в рутинной практике: данная классификация содержит отдельный домен, посвященный инфекции, однако не сводится только к нему и включает другие важные разделы: психосоциальный, неврологический, раздел миофасциального синдрома и т.д. По своей сути UPOINT представляет собой широкий спектр симптомов, которые необходимо выявлять у наших пациентов. Кроме того, UPOINT облегчает и формализует взаимодействие с врачами других специальностей: например, у значительной доли пациентов под симптомокомплексом простатита на самом деле маскируется миофасциальный синдром с иррадирующими болями в область промежности.

На сегодня очевидно, что любой универсальный подход в лечении мужчин с абактериальным простатитом будет недостаточно эффективным; отдаленные результаты такого лечения остаются неудовлетворительными

даже при ХБП, и в итоге мы получаем хронически болеющих людей с частыми рецидивами заболевания.

Применение мультимодальной терапии на основе классификации UPOINT позволяет индивидуализировать лечение наших пациентов, прицельно назначить курс антибактериальной, мануальной терапии, консультации психологов и т.д. По современным взглядам, большинству пациентов с симптомокомплексом простатита не требуется антибиотикотерапия, они нуждаются в других видах лечения. В итоге эффективность терапии с использованием UPOINT у пациентов с ХБП/СХТБ достигает 86 %.

Сопутствующая дисфункция

— **Как часто эректильная дисфункция сопутствует ХБП и СХТБ?**

— До 30–35 % мужчин с СХТБ или бактериальным простатитом имеют ЭД. Практически одинаковые показатели были получены в различных европейских странах, Азии и России в том числе. Также отмечается тенденция к тому, что ЭД выявляется чаще у мужчин, в анамнезе у которых были ХБП/СХТБ, и это уже позволяет говорить о причинно-следственной связи. И наконец, отмечается корреляция между наличием СХТБ и ЭД, так же как и со сниженным уровнем тестостерона.

К сожалению, многие пациенты самостоятельно не сообщают врачу о проблемах в половой жизни, поэтому оптимальным является заполнение ими опросников МИЭФ-5.

Таким образом, при правильном обследовании до 35 % мужчин с СХТБ или ХБП будут нуждаться в специальном лечении ЭД.

— **Какие рекомендации могут быть даны для лечения пациентов с эректильной дисфункцией на фоне ХБП/СХТБ?**

— Разработаны отдельные рекомендации EAU по лечению ЭД, которые применимы и к пациентам, имеющим симптомы ХБП/СХТБ. Согласно этим рекомендациям, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

История UPOINT

Классификация UPOINT была изначально разработана для пациентов, страдающих интерстициальным циститом – патологией, преимущественно распространенной среди женщин. Позднее Международное общество по проблемам недержания мочи (ICS) интерполировало ее для лечения других патологий, в том числе валидировали для СХТБ. Исторически так сложилось, что в UPOINT не был включен домен, посвященный сексуальной функции.

На основании результатов европейского исследования Magg и соавт. предложена модификация UPOINTS, которая включает дополнительный 7-й домен для сексуальной функции согласно последним клиническим рекомендациям по СХТБ Европейского урологического общества.

	Наименование домена	Клиника
U	Мочевой (мочевыводящий тракт)	Оценка по NIH-CPSI >4 баллов; позывы к мочеиспусканию, поллакирия, никтурия. Остаточная моча >100 мл
P	Психосоциальный	Депрессия; катастрофизация (беспомощность, безнадежность)
O	Органоспецифический (простата)	Чувствительность при надавливании на простату; лейкоциты в секрете простаты; гемоспермия; выраженные кальцинаты в простате
I	Инфекционный	Инфекция подтверждена 4/2-стаканной пробой
N	Неврологический/системный	Боль; синдром раздраженного кишечника; фибромиалгия; синдром хронической усталости
T	Болевой (болезненность/чувствительность при пальпации мускулатуры тазового дна)	Мышечное напряжение/судороги; триггерные точки
S	Нарушение сексуальной функции	Эректильная дисфункция; оргазмическая дисфункция; преждевременная эякуляция и т.д.

при улучшении эндотелиальной функции сосудов после 1- или 3-месячного приема иФДЭ-5 этого недостаточно для излечения ЭД и требуется комплексный подход, аналогичный тому, который используется при лечении СХТБ.

По данным рандомизированного многоцентрового перекрестного клинического исследования ENDOTRIAL, все 3 исследуемых препарата ИФДЭ-5 (силденафил в дозах 50 и 100 мг; тадалафил и варденафил) улучшали эрекцию по шкале МИЭФ-5 после 2-месячного курса лечения у пациентов с эректильной дисфункцией.

Только терапия силденафилом в режиме «по требованию» в дозе 50 мг или 100 мг достоверно улучшила гемодинамику кавернозных тел полового члена (пенильный кровоток) в течение 8 недель лечения по сравнению с тадалафилом или варденафилом.

Основой медикаментозной терапии мужчин с эректильной дисфункцией являются препараты ИФДЭ-5, которые эффективны при нарушениях, вызванных различными причинами (включая ХБП/СХТБ).

— Какой должна быть длительность применения иФДЭ-5 у пациентов с эректильной дисфункцией на фоне ХБП/СХТБ?

— Не существует каких-либо исследований, которые показали бы достаточность курсового приема (1 мес или 3 мес) для лечения ЭД. Терапия иФДЭ-5 считается постоянной, но могут быть вариации, в особенности эффективные при СХТз. Так, в случае хорошего ответа по другим домнам UPOINT возможно отменить препарат при условии, что пациент дальше себя будет чувствовать хорошо. Тем более, что для иФДЭ-5 разработаны как режим курсовой терапии — ежедневно малыми дозами, так и режим «по требованию». Однако важно помнить, что даже

— На рынке присутствует большое количество препаратов из группы иФДЭ-5, как выбрать препарат в существующем многообразии?

— В России, как и во многих других странах, для неоригинальных препаратов проверяется не эквивалентность по эффективности, а биоэквивалентность, и не всегда так, как надо делать. Поэтому в тех случаях, когда мы используем оригинальный препарат, то в большей степени можем быть уверены в успешном результате лечения. В большинстве клинических исследований применялся оригинальный силденафил. И те результаты, которые мы можем ожидать от применения иФДЭ-5 в лечении ЭД, основаны на данных исследований с оригинальным препаратом. Именно они позволили включить силденафил в качестве 1-й линии лечения мужчин с эректильной дисфункцией как на фоне ХБП/СХТБ, так и при других ее причинах.

Подготовил **Андрей Киричек**

ВИАГРА® ПОВЫШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ И САМООЦЕНКУ МУЖЧИН С ЭД^{*1,2}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИАГРА®

Торговое название лекарственного средства Виагра®. Международное непатентованное название: сildenифил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: сildenифила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг сildenифила). Фармакологические свойства: сildenифил – мощный селективный ингибитор циклооксигеназы фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5). Показания к применению: лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Сildenafil эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к сildenифилу или к любому другому компоненту препарата; применение у пациентов, получающих постоянно или с первыми дозами оксида азота, органические нитриты или нитриты в любых формах, поскольку сildenифил усиливает гипотензивное действие нитратов; совместное применение ингибиторов PDE5, включая сildenифил, со стероидными фунгицидами, такими как гризеофулвин; так как это может приводить к симультанесному гипотонии; совместный прием Виагры с другими средствами лечения нарушений эрекции; непрерывность лактации, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью); односторонний прием ритонавира; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инфаркт или ишемия миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертензия АД >170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.); пациенты с эмизмом; развитие нейтропении передней измической нейропатии зрительного нерва в сподер зрения в одном глазу; наследственный пигментный ретинит; по зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 16 лет и у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (энтуризм, кавернозный фиброз или болезнь Лейдена); заболевания, предрасполагающие к развитию прилипания (серповидно-клеточная анемия, лейкоз, тромбоцитопения); заболевания, сопровождающиеся кровоизлиянием; язвенная болезнь желудка двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; нарушения функции печени; тяжелая почечная недостаточность (СК менее 30 мл/мин); пациенты с историей развития передерней нейтропении измической нейропатии зрительного нерва в анамнезе; односторонний прием блокаторов альфа-адренорецепторов. Способ применения: Взрослым пациентам рекомендуется принимать 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальный рекомендуемый интервал применения – один раз в сутки. Нарушения функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (СК <30 мл/мин) – дозу сildenифила следует снизить до 25 мг. Нарушение функции печени: поскольку выведение сildenифила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виагра® ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в кратчайшее применение – 1 раз в 48 час. При совместном применении с ритонавиром, саquinавиром, этонакованом, итраконазолом начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг. Побочное действие: обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы. Наиболее частые побочные явления: головная боль, изжога. Частые побочные явления: головокружение, изменение зрения (так называемое «цветение» зрения, нарушение зрения, цветослепотность), заложенность носа, диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были связаны с системными эффектами: головная боль, тошнота, покраснение лица. Особое внимание: сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушения эрекции врач должен предупредить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Более подробную информацию см. в Инструкции по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобренная МЗ РФ № П015875/01.

- + Эректильная дисфункция
- + Не является реальным пациентом
- Список литературы:**
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобренная МЗ РФ № П015875/01.
 2. Mulholland et al. Erectile Dysfunction: Monitoring Response to Treatment in Clinical Practice – Recommendations of an International Study Panel. J Sex Med 2007;4:448–464.

OOO «Пфайзер»
123112 Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Вышка на Набережной» (блок C)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00
Узнай больше на www.bce.ru

PR-VIA-0186-05.04.2019



Клуб молодых урологов EMC-School

НАШИ ЭКСПЕРТЫ И ЗАСЕДАНИЯ



ВОЗМОЖНОСТИ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ

- реконструктивные операции у женщин
- операции на органах малого таза у мужчин
- операции на почке

Д.м.н., профессор, уролог-онколог, хирург Европейского медицинского центра (ЕМС)
П. Моно



НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- функциональные исследования нижних мочевых путей
- ботулинический токсин в нейроурологии
- сакральная нейромодуляция

Д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением урологии РНҚ геронтологии **Г.Г. Кривобородов**



ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

- современный подход к диагностике
- консервативное лечение
- оперативное лечение

Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова, руководитель направления мужской сексуальной и репродуктивной медицины Европейского медицинского центра (ЕМС) **Н.Д. Ахмедияни**



СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ

- роль симуляционного обучения в урологии
- технологии будущего в современной урологии

К.м.н., уролог Европейского медицинского центра (ЕМС) **В.А. Рубанов**

Приглашаем ординаторов, студентов и лекторов в клуб молодых урологов EMC-School. Участие дает возможность познакомиться с современными направлениями урологии, напрямую общаться с экспертами. По итогам заседания в газете «Урология сегодня» будет опубликована статья под авторством эксперта и одного из слушателей, принявшего активное участие в обсуждении. Члены клуба могут получить грант для поездки на европейские конгрессы, право на бесплатную регистрацию на участие в мировых конгрессах.

Заседания проходят в конференц-зале EMC
 Адрес: г. Москва, ул. Щепкина, д. 35
 Руководитель клуба — к.м.н. В.А. Рубанов.
 Предложения и заявки на участие присылайте по адресу: uro.club.emc@gmail.com

Синдром Циннера — не детская проблема

Синдром Циннера — редчайший врожденный порок, диагностируемый, однако, не у детей. Об истинной клинической картине и преемственности между специалистами — в экспертном взгляде по данным литературы и собственного опыта.



**Александр
Олегович
Васильев**
К.м.н., ассистент кафедры
урологии МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
МЗ РФ.

Синдром Циннера — врожденное состояние, характеризующееся наличием кисты семенного пузырька в сочетании с ипсилатеральной агенезией почки и обструкцией семявыносящего протока [1]. Первое упоминание о кистозном расширении семенных пузырьков относится к 1872 г., а связь между агенезией почки и кистой семенного пузырька описал A. Zinner в 1914 г. К настоящему времени в литературе насчитывается порядка 200 случаев заболевания; частота встречаемости составляет менее 0,005 % [2, 3].

Как правило, данный синдром диагностируется во второй-четвертой декадах жизни, зачастую — при обследовании и лечении по поводу бесплодия [4, 5].

Незамеченная аплазия?

В литературе сообщается о более ранней манифестации заболевания [6–8] и возможности наличия сходной клинической картины у пациентов с дисплазией почки, кистозной дисплазией канальцевой сети яичек, дилатацией придатка яичка, частичным развитием треугольника мочевого пузыря и эктопией устьев мочеточника [9–11]. S. Razdan и соавт. описали пациента с билатеральными кистами семенных пузырьков и агенезией почки [12].

Пожалуй, до появления УЗИ и формирования современного цикла пренатального и ранне-

го постнатального наблюдения сочетание аномалий развития, характерных для синдрома Циннера, и в частности агенезия/аплазия почки, длительно могло оставаться незамеченным. Однако в настоящее время в абсолютном большинстве случаев с самого рождения такой пациент наблюдается как ребенок с единственной почкой. Тем не менее в литературе встречаются единичные описания подтвержденного синдрома Циннера у детей; в нашей же практике мы имеем как минимум 3 задокументированных случая синдрома Циннера у взрослых мужчин. Является ли наш опыт «эхом» недостаточной диагностики и некомпетентности коллег из других учреждений? Или же столь позднее установление диагноза можно списать на отсутствие преемственности между специалистами?

Такой вопрос поднимается и в обзорах, опубликованных в рецензируемых журналах. Действительно, аплазия почки на современном этапе развития медицины вряд ли может оставаться незамеченной длительно. Тем не менее синдром Циннера так и остается врожденным пороком, выявляемым у взрослых мужчин. Дело в том, что кисты семенного пузырька в абсолютном большинстве случаев остаются бессимптомными как минимум до пубертатного периода. Соответственно, сочетание аномалий и клинических симптомов, характерных для синдрома Циннера, выявляется не при диагностике порока почки, а при появлении проблем с органами репродуктивной системы, и регистрируется уже в репродуктивном возрасте мужчины.

Nagoud Schukfeh и соавт. считают, что имеющиеся в литературе наблюдения и соответствующие выводы об эпидемиологии синдрома Циннера связаны с исключительной редкостью наблюдения и лечения кисты семенного пузырька у детей младшего возраста [13]. По данным автора, такие случаи задокументи-

рованы у 6 мальчиков в возрасте менее 1 года и не связаны с односторонней агенезией почки. Однако при выявлении кисты семенного пузырька в пубертатном возрасте аплазия почки наблюдается уже столь же часто (более чем в 50 % случаев), как и при выявлении кисты у взрослых мужчин, отмечают Nagoud Schukfeh и соавт.

В 2008 г. Nagoud Schukfeh с коллегами проанализировали медицинские записи 9 детей в возрасте до 4 лет, у которых в период с 1981 по 2007 г. была выявлена киста семенного пузырька. Для всех пациентов киста была дополнительной находкой, обнаруженной в ходе наблюдения по поводу различных форм врожденной дисплазии почки, но не аплазии. Лишь у одного ребенка киста привела к повторяющимся эпизодам эпидидимита и орхита, вследствие чего в возрасте 8 месяцев ему было проведено хирургическое лечение. У остальных детей киста не приводила к появлению клинической симптоматики и, соответственно, не требовала лечения и могла бы оставаться незамеченной.

Автор отмечает, что в его наблюдениях у 6 мальчиков была односторонняя мультикистозная дисплазия почки — наиболее распространенная форма кистозной болезни почек у детей. Более чем в 10 % случаев у таких детей обнаруживается и киста семенного пузырька [14].

«Многие авторы отмечали, что при наличии диспластических изменений почка в течение жизни проходит инволюционный процесс, соответственно, с увеличением возраста снижается распространенность дисплазии почки с одновременным увеличением частоты аплазии», — пишут Nagoud Schukfeh и соавт.

Вероятно, высокая частота сочетания ипсилатеральной агенезии почки у взрослых пациентов с кистой семенного пузырька может представлять собой конечную стадию

развития различных форм дисплазии почки, в том числе и мультикистозной болезни [15].

Взрослые пациенты

Чаще всего пациент с синдромом Циннера — молодой мужчина (до 40 лет) с незначительными жалобами на дискомфорт в промежности или дизурию; в некоторых случаях наблюдаются субфебрильная температура, гематурия, гематоспермия, гипоспермия, нарушение эякуляции, а также дискомфорт в промежности после эякуляции; в лабораторных анализах часто патологии не выявляется. В большинстве случаев синдром Циннера регистрируется либо как случайная находка при осмотрах, либо при обращении пациентов по поводу имеющейся симптоматики.

Серьезным осложнением синдрома Циннера считается бесплодие, что сопряжено с обструкцией семявыносящего протока, приводящей к снижению объема эякулята (менее 1 мл), развитию азооспермии, сдвигу pH в щелочную сторону, низкой концентрации карнитина и фруктозы, а также повышению уровня цитрата в семенной жидкости.

Киста семенного пузырька может прогрессировать вследствие хронического воспалительного процесса и обструкции семявыносящих протоков [16]. Интенсивность симптоматики может нарастать в период репродуктивной активности; увеличение кисты может сопровождаться болью в промежности или мошонке, гематоспермией, гематурией, болью при эякуляции и дефекации. Киста может достигать значительных размеров и вдаваться в просвет мочевого пузыря. Диагностика кисты семенного пузырька возможна при помощи УЗИ (рекомендуемый вариант — трансректальное УЗИ), а также других визуализирующих методов исследования. В случае выявления кисты семенного пузырька рекомендуются исследование общего анализа крови, эндокринного

Наш пациент

При поступлении пациент 32 лет предъявлял жалобы на гипертермию в вечернее время до 37,0–37,3 °C в течение 4 мес до настоящей госпитализации, затрудненное мочеиспускание вялой струей, боли в области промежности, эпизоды острой задержки мочи, самопроизвольно разрешавшиеся. Пациент холост, детей не имеет.

Из анамнеза известно, что в 16-летнем возрасте при амбулаторном УЗИ была выявлена единственная левая почка. В последующем в другом ЛПУ при УЗИ обнаружено образование мочевого пузыря (рис. 1).

Дальнейшее обследование, включавшее КТ органов мочевыделительной системы (рис. 2), подтвердило отсутствие правой и умеренную викарную гипертрофию левой почки, а также наличие кисты диаметром 45 мм, вдающейся в полость мочевого пузыря.

До обращения в клинику урологии МГМСУ пациент неоднократно консультировался в различных специализированных медицинских учреждениях г. Москвы, а также

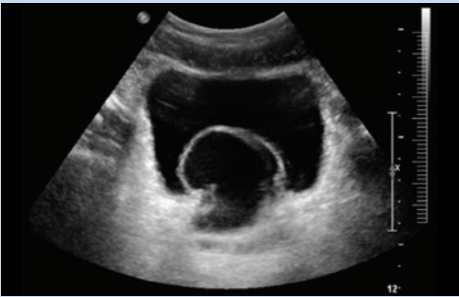


Рис. 1. Трансбрюшное УЗИ пациента

в урологической клинике Израиля: рекомендовано оперативное лечение в объеме открытой или лапароскопической везикулэктомии. Однако в связи с возможным развитием побочных явлений пациент от оперативного лечения отказался.

При лабораторных анализах и в спермограмме патологии не выявлено. Принято решение выполнить пункцию кисты семенного пузырька под местной анестезией под контролем трансректального УЗИ (рис. 3). В ходе манипуляции получено около 30 мл

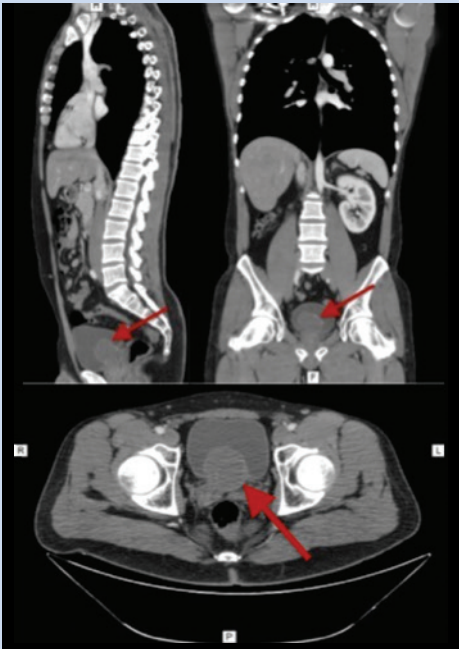


Рис. 2. КТ пациента В. Стрелкой указана киста семенного пузырька, пролабирующая в полость мочевого пузыря

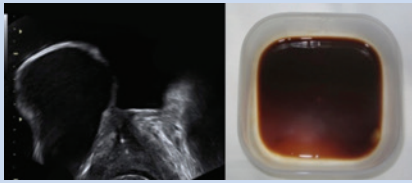


Рис. 3. Эвакуированная жидкость при пункции кисты под контролем трансректального УЗИ

жидкости шоколадного цвета; ткань стенки кисты взята на гистологическое исследование, жидкость отправлена на бактериологический посев и цитологическое исследование.

Полученные патогистологические и бактериологические данные без значимых особенностей. При цитологии аспирированной жидкости обнаружены сперматозоиды. На следующий день после пункции кисты больной отметил улучшение общего состояния, уменьшение болевой симптоматики в области промежности.

профиля (ФСГ, ЛГ, тестостерон), общего и бактериологического анализов мочи, спермограммы. Аспирация жидкости кисты, полученной при чрескожной пункции тонкой иглой под контролем трансректального УЗИ, с последующим цитологическим исследованием позволяют подтвердить диагноз путем выявления сперматозоидов.

В зависимости от степени выраженности симптоматики пациенту могут быть предложена тактика активного наблюдения [17], трансуретральная резекция или трансректальная аспирация содержимого кисты. В случае неэффективности консервативных методов лечения пациентам может быть рекомендована везикулэктомия открытым, лапароскопическим доступом или робот-ассистированным способом.

G. Расе и соавт. представили данные ретроспективного анализа лечения 7 пациентов с синдромом Циннера, которым была выполнена трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков в зоне семенного бугорка — операция TURED (transurethral resection of the ejaculatory ducts) [18]. Авторы отмечают, что после операции показатели спермограммы могут быть значительно улучшены. Другие эксперты высказывают мнение, что в случаях функциональной обструкции дистальных отделов семявыбрасывающих протоков операция TURED также часто улучшает выброс эякулята [19]. Интраоперационное применение ТРУЗИ с ригидным датчиком делает операцию безопаснее, а введение индигокармина в семявыносящий проток помогает оценить восстановление проходимости семявыбрасывающих протоков

[20]. К осложнениям TURED относят ретроградную эякуляцию, возникающую при повреждении шейки мочевого пузыря, и рефлюкс мочи в семенные пузырьки, семявыбрасывающие и семявыносящие протоки. В дальнейшем это может привести к низкой подвижности сперматозоидов, окислению среды в эякуляте и эпидидимиту.

Заключение

В детском возрасте синдром Циннера в классическом своем проявлении — исключительная редкость. В 2014 г. Massimiliano Silveri и соавт. описали сочетание кисты семенного пузырька с ипсилатеральной агенезией почки и обструкцией семявыносящего протока у двухлетнего мальчика, отметив, что в литературе данный случай — единственный [21].

Учитывая этапы эмбриогенеза, можно говорить о формировании обсуждаемых аномалий на 4–13-й неделях эмбрионального развития — в этот период может происходить недоразвитие дистальной части мезонефроса, что приводит к отсутствию на одной из сторон мочеточникового выроста и впоследствии может привести к атрезии семявыносящего протока, односторонней агенезии/дисгенезии почки и формированию половины треугольника мочевого пузыря.

Однако описанная триада синдрома Циннера манифестирует при достижении половой зрелости. В детской же практике он может быть заподозрен у любого мальчика с диспластическими аномалиями развития почки. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

Мнение
Рудиментарное представление об исходах



Зухра Рустамовна Сабирзянова
К.м.н., ведущий научный сотрудник отдела комплексных методов диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы у взрослых и детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

В моей практике пару лет назад был 14–15-летний мальчик, который с рождения наблюдался по поводу единственной почки; при цистоскопии не обнаруживались устья мочеточника в мочевом пузыре.

При очередном УЗИ на стороне отсутствующей почки было обнаружено образование в области семенных пузырьков, после чего пациент был направлен к онкологам. Данный клинический случай завершился лапароскопической нефрэктомией тазово-дистопированной гипоплазированной нефункционирующей почки с мегауретером и эктопией мочеточника в семенные пузырьки.

Данный случай не был диагностирован как синдром Циннера. И в настоящий момент мне сложно предположить, каким будет исход для этого пациента, который уже в силу возрастного ценза должен наблюдаться у других специалистов.

В текущем году EAU опубликовала консенсус, посвященный вопросам преемственности между специалистами педиатрического профиля и теми, к кому попадает повзрослевший пациент с врожденными аномалиями урогенитального тракта.

Документ под названием Lifelong Congenital Urology: The Challenges for Patients and Surgeons обсуждался в ходе ежегодного конгресса EAU, прошедшего в 2018 г. в Копенгагене. В текущем году материал опубликован в European Urology. Касательно ли синдрома Циннера, которому посвящен публикуемый на страницах газеты материал, или более распространенных врожденных патологий, но подчеркнутая EAU проблема очевидна. И в России, и в Европе, и США отсутствует налаженная связь между специалистами педиатрического профиля и теми, с кем будет сталкиваться уже повзрос-

левший пациент. В настоящее время отсутствуют порядки наблюдения за пациентами после 18 лет, у которых антенатально или в первый год жизни были выявлены аномалии развития почек. Существуют стандарты, по которым дети наблюдаются у детского уролога, после совершеннолетия эти пациенты уходят в никуда.

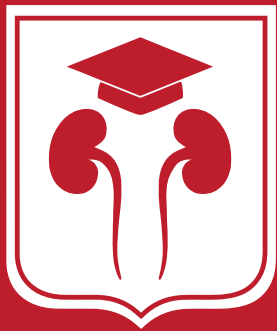
Я считаю, что для большинства пороков к моменту взросления пациента уже должны быть скорректированы гидронефроз, рефлюкс, мегауретер и так далее. И именно в благоприятном течении пациент должен быть передан под наблюдение во взрослую сеть с реабилитированной уродинамикой нижних и верхних мочевых путей, восстановленной или компенсированной функцией почек и так далее.

Однако есть категория лиц, которые должны наблюдаться прицельно: это пациенты после любых вмешательств на уретре (клапаны, гипоспадии и т.д.), с сохраняющейся дилатацией верхних мочевых путей. Не обязательно, что им понадобится хирургическое вмешательство, — но диспансеризация, УЗИ, урофлоуметрия должны быть ежегодными.

При решенной урологической составляющей, но при наличии гипоплазии почки или продолжающемся нефросклерозе пациенты должны отправляться под наблюдение нефрологов. Прицельно и пожизненно наблюдаться урологами должны стомированные пациенты, пациенты на катетеризации или с аугментированным мочевым пузырем.

«Пациенты, получившие помощь и наблюдавшиеся у детского уролога в последние 40 лет, сейчас сталкиваются с отсроченными проблемами», — пишут Dan Wood и соавт., называя эту область «сферой с рудиментарным представлением об исходах». Авторы отмечают, что основной проблемой преемственности был и остается дефицит взрослых специалистов, занимающихся лечением пациентов с врожденными аномалиями.

По мнению составителей документа, по всей видимости, потребуются определенные образовательные программы, погружающие так называемого «взрослого» уролога во врожденные аномалии развития. [УС](#)



IX МОСКОВСКАЯ
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

14–15 ноября 2019
Москва

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:

urostandart.moscow

Грант на ESMO: изменения!

Издательский дом «АБВ-пресс» выделяет грант на посещение конгресса ESMO в качестве медицинского журналиста.

Внимание: изменились условия и сроки подачи заявок.

Уважаемые коллеги и читатели! Обратите внимание на изменения Программы поддержки медицинской журналистики и условий получения гранта на ESMO!

Старт Программы переносится на конец 2019 года. Подробнее о возможностях, предоставляемых Программой, а также ее кураторах и ключевых дедлайнах мы сообщим позднее — в изданиях ИД «АБВ-пресс» и на сайте Программы.

В настоящее время ИД «АБВ-пресс» продолжает прием заявок для получения гранта для поездки на ESMO. Грант дает возможность посетить ежегодный конгресс ESMO в статусе журналиста и позволяет получить до 100 000 рублей. Половина суммы выплачивается до поездки; для получения второй части выигранной суммы необходимо в установленные сроки предоставить в издательство текст на основании материалов, представленных на конгрессе ESMO.

ИД «АБВ-пресс» оставляет за собой право не выплачивать вторую часть денежной суммы в случае, если получатель гранта не предоставил материал для публикации требуемого качества и/или в установленные сроки. ИД «АБВ-пресс» также вправе произвести дополнительные выплаты, если получатель гранта предоставил для публикации эксклюзивные материалы (например, интервью с зарубежным экспертом), тексты очень высокого качества и высокой клинической значимости либо дополнительные материалы.

Решение о выдаче гранта будет объявлено не позднее 2 сентября 2019 года. Претенденты на получение гранта должны не позднее 15 августа 2019 года предоставить:

- один ранее нигде не опубликованный текст объемом не менее 12 000 печатных знаков с пробелами, соответствующий требованиям газетной научно-популярной статьи;
- мотивационное письмо, написанное в свободной форме и отражающее научные интересы заявителя и планы по освещению событий и научных тем конгресса ESMO.

СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПОБЕДЫ

Обратите внимание, что сумма гранта зависит от качества представленного к публикации текста и содержания мотивационного письма, а не от потраченных на поездку средств. Поэтому мы рекомендуем перед написанием мотивационного письма изучить тренды текущего года и программу конгресса ESMO. Если вы все же затрудняетесь с выбором тематики или сомневаетесь, что круг ваших интересов совпадает с нашими, то члены Организационного комитета готовы проконсультировать каждого заявителя отдельно.

Поданные заявки будут оцениваться по таким критериям, как клиническая или социальная значимость, соответствие современным трендам, доступность и полнота изложения материала. Нас в меньшей степени интересуют статьи о глубоко фундаментальных проблемах науки, если они пока не связаны с клинической практикой и предлагаемые идеи/разработки не апробированы хотя бы в клинических исследованиях II фазы. Мы отклоним или попросим исправить статьи, в которых представлены устаревшие взгляды либо не учтены изменения современных рекомендаций. Мы примем также материалы о псевдомедицинских идеях, но только в случае, если они рассмотрены с критической точки зрения и содержат ссылки на рецензируемые научные статьи. С удовольствием рассмотрим материалы об организационных, правовых и социальных проблемах медицины — доступности и адекватности медицинской помощи, качестве диагностики, соответствии оказываемой помощи международным стандартам и т. д.

Уважаемые друзья и коллеги! Мы приносим свои извинения в связи с изменением сроков и условий подачи заявок на грант. Мы будем рады каждой заявке!

Всем заявителям будет выплачен гонорар за принятый к публикации текст.

Направляйте ваши вопросы и заявки на e-mail: **creator@abvpress.ru**





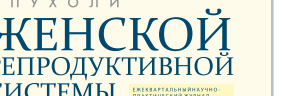
НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ



ЖУРНАЛЫ



Урология сегодня | №2–3 2019 (57)

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор:
Николай Александрович Григорьев
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель проекта: О.А. Строковская
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Шибабокова

Директор по рекламе:
К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
К.м.н. Б.Ш. Камолов
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Д.м.н., проф. Пьер Моно
К.м.н. И.И. Абдуллин

К.м.н. Р.И. Гуспанов
К.м.н. А.С. Маркова
К.м.н. В.А. Рубанов
Е.О. Баранова
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугаев
А.А. Киричек

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова
Корректор: Э.Х. Сатдарова

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Номер заказа № 191516
Тираж 5 000 экз.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-36927 от 21.07.2009.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

16

«Урология сегодня» №2–3 2019 (57) | www.urotoday.ru