

Трудности  
выбора

2

В поисках  
новых схем

6

Пластика только  
для мужчин

14

Обмен  
опытом

17

## От редактора



**Николай  
Александрович  
Григорьев**

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

### Уважаемые коллеги!

Мы живем в очень динамичном и изменчивом мире. Новости появляются буквально каждый день. Хорошо, когда они несут позитив, сообщая о новых достижениях в диагностике и лечении различных заболеваний. Гораздо хуже, когда новости становятся свидетельством конфликтов, противостояния и даже судебных преследований медицинских работников. И таких негативных новостей сегодня, к сожалению, гораздо больше. И у врачей появляются мысли, что практиковать в скором времени будет небезопасно. Страшнее всего то, что такие сомнения посещают наиболее квалифицированных специалистов, которые берутся за решение самых сложных клинических ситуаций. Да, несмотря на наше желание помочь больному, не исключены осложнения, предупредить которые далеко не всегда возможно. И если по таким поводам будут устраиваться судилища, то скорее всего врачи, и в первую очередь хирурги, перестанут браться за сложных больных. Нетрудно себе представить, к чему это может привести.

Сегодня как никогда остро встает вопрос о справедливой защите врачей. Где нам ее искать? Наверное, в профессиональном сообществе. Каждая нестандартная клиническая ситуация, связанная с лечебным процессом и вызывающая претензии больного, его родственников, адвокатов, органов юстиции, администрации лечебного учреждения, может быть разрешена только независимой комиссией профессионалов в той области медицинских знаний, к которой относится про-

блема. Вопросы, к примеру, лечения онкоурологического больного не могут быть разобраны трансплантологами, и наоборот. Эндоурологические проблемы вряд ли смогут разрешить андрологи, и т.д. Готовы ли наши профессиональные объединения к решению этих задач? Я не знаю точного ответа на этот вопрос, но уверен, что мы должны не просто начать думать об этом; мы должны начать действовать, создавать соответствующие профессиональные структуры, страховые фонды, направленные на нашу защиту. Жизнь уже сегодня требует от нас более высокой профессиональной организации.

Еще одна важная для нас задача, которую можно решить только всем профессиональным сообществом, — перенос в отечественную практику стандартов и протоколов, принятых международными и национальными профессиональными объединениями. Не секрет, что во многом мы отстаем от наших зарубежных коллег. Да, на это есть причины, решение которых находится в ведении государства и общества. Только благодаря их совместной деятельности можно обеспечить нашим пациентам доступ к современным лекарственным препаратам, инновационным технологиям. Но и мы со своей стороны в состоянии принять меры, которые позволят хоть в какой-то степени повлиять на ситуацию. Мы должны принимать активное участие в международных исследованиях, проводимых в том числе и в отечественных лечебных учреждениях, с нашими пациентами. Чтобы быть в гуще событий, наши врачи должны иметь возможность посещать проводимые международными ассоциациями и профессиональными объединениями мероприятия. И, конечно, особое внимание должно уделяться начинающим специалистам, которые только выбирают свой путь в медицине. Здесь показательное участие в проводимых издательским домом «АБВ-пресс» конкурсах студентов, ординаторов и молодых врачей, которые заинтересованы в повышении своего профессионального уровня. У них есть хороший пример — посетившая конгресс ESMO победительница конкурса, проведенного в прошлом году.

## Тема номера

# мПКР: рекомендации меняются

*Изменены рекомендации лечения мПКР в 1-й и 2-й линиях. И это не коррекция, а практически полное обновление. О препаратах, которых прежде не было в России, — в теме номера.*

Мировые профессиональные сообщества и медицинские ассоциации России (РООУ, АОР, RUSSCO) изменили рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Довольно долгое время онкоурологи испытывали затруднения при выборе терапии — по своей эффективности все возможные варианты были сравнимы. Несмотря на изменения, которые произошли в последние годы, ситуация осталась прежней — проблема с выбором так и не была решена. Потому так и ожидаемы были коррективы в рекомендациях.

Подход к терапии пациентов с мПКР пересмотрен — теперь в 1-й линии приоритетной опцией для всех групп риска становится комбинация пембролизумаба с акситинибом. Основанием для пересмотра стали результаты исследования KEYNOTE-426, представленные ровно год назад на ASCO GU — они превзошли все, даже самые оптимистичные, ожидания. Примечательно, что свое преимущество — увеличение общей выживаемости — предлагаемая комбинация даже в большей степени показала у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. О значении этого исследования и принятых изменений гайдлайнов читателям УС рассказывает проф. Б.Я. Алексеев — один из авторов упомянутого протокола.

Кроме того, в РФ появился кабозантиниб, препарат, одобренный и включенный в мировые рекомендации уже свыше 3 лет назад. Тем не менее это одобрение нельзя назвать устаревшим и уже не нужным.

Напротив, судя по увеличивающейся распространенности иммунотерапии и ее смещению в 1-ю линию, ингибиторы ангиогенеза приобретают все большую востребованность. Выбор во 2-й линии между кабозантинибом и комбинацией ленватиниб + эверолимус — такова наиболее ожидаемая тенденция изменения стандартов лечения через ближайшие 2–3 года. При этом ряд экспертов отдают предпочтение именно кабозантинibu с учетом того, что этот препарат получил одобрение на основании крупного клинического исследования III фазы.

На сегодняшний день кабозантиниб рассматривается как альтернатива стартового лечения для пациентов плохого и промежуточного прогноза и как препарат выбора во 2-й линии. О «первом выборе второй линии» и о тех, для кого альтернатива — это не что иное, как безальтернативный выбор, читателям УС рассказывает М.И. Волкова.

Продолжение на с. 2 ▶

**РООУ**  
Российское общество онкоурологов

**МЕРОПРИЯТИЯ 2020**

**РОССИЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА  
ОНКОУРОЛОГОВ**

**11 сентября**  
Конференция РООУ  
в Приволжском  
федеральном округе  
**САРАТОВ**  
Саратовская консерватория

**3 июля**  
Конференция  
РООУ в Сибирском  
федеральном округе  
**ТОМСК**  
Памятник А.П. Чехову

**1-2 октября**  
XV  
Международный  
Конгресс РООУ  
**МОСКВА**  
Храм Василия  
Блаженного

Тезисы на XV Международный Конгресс РООУ принимаются до 1 июня 2020 г. включительно  
Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: [tezis@roou.ru](mailto:tezis@roou.ru)

[info@abvexpo.ru](mailto:info@abvexpo.ru)  
+7 (495) 988-89-92



# мПКР: рекомендации меняются

Мировые профессиональные сообщества меняют рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Изменения уже приняты и в России. О главных из них — в материале от участника исследования KEYNOTE-426, на основании которого и происходит пересмотр гайдлайнов.



**Борис Яковлевич Алексеев**  
Д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке «НИИЦ радиологии» МЗ РФ, ученый секретарь Российского общества онкоурологов

В течение последних лет клинические рекомендации по терапии почечно-клеточного рака меняются ежегодно. Но нерешенными вопросами при лечении пациентов с распространенным метастатическим процессом (мПКР) оставались длительность общей выживаемости и увеличение выживаемости без прогрессирования (ВВП).

Еще в 2006 г. N.J. Vogelzang назвал ситуацию с выбором терапии для мПКР «смущением от изобилия» — *embarrassment of riches*. Эта идиома отражает сложность выбора в случае, когда все предлагаемые варианты сравнимо эффективны. Изменения прошедших лет не позволяли решить проблему выбора: общая выживаемость пациентов кардинально не увеличилась. Эта проблема понятна и очевидна для каждого практикующего онкоуролога. Поэтому и пересмотр рекомендаций — больше, чем просто ожидаемое событие.

## Комбинация в терапии первой линии мПКР

NCCN уже обновили рекомендации, отметив, что комбинация пембролизумаба с акситинибом является приоритетной опцией в качестве 1-й линии терапии для пациентов с мПКР всех групп прогноза. Аналогичные изменения ожидаются в документах других профессиональных сообществ.

Новые версии клинических рекомендаций ведущих профессиональных онкологических ассоциаций РФ (RUSSCO<sup>1</sup> и AOP<sup>2</sup>) уже доступны практикующим онкоурологам и химиотерапевтам. В них кардинальным образом пересмотрены подходы к старту терапии для пациентов с мПКР: в 1-й линии приоритетной опцией для всех групп риска становится комбинация пембролизумаба с акситинибом. Обоснованием явились результаты исследования KEYNOTE-426, в котором приняли участие почти 900 пациентов. Именно результаты этого исследования, озвученные в феврале 2019 г. на конгрессе ASCO-GU, задали вектор научной дискуссии в ушедшем году и обеспечили эти обновления.

Проф. Brian Rini в интервью ASCO Post отметил, что результаты KEYNOTE-426 превзошли ожидания исследователей — несмотря на то что предшествующие данные и понимание биологического механизма ответа на терапию давали основания для оптимистичных ожиданий. «Полученные результаты являются непревзойденными для мПКР, они лучше, чем мы могли предположить», — отметил B. Rini на конгрессе ASCO в 2019 г.<sup>3</sup>

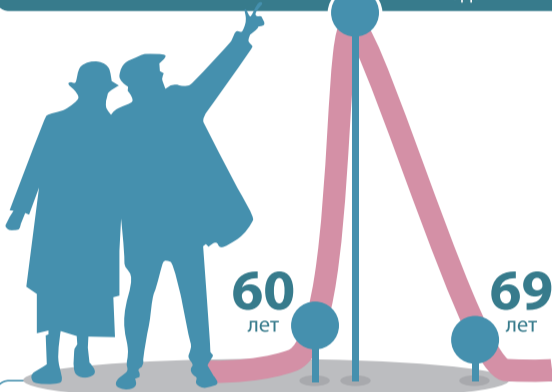
Комбинация пембролизумаба + акситиниб позволяет достоверно увеличить достигнутые ранее показатели общей выживаемости. Частота полных и частичных регрессий на фоне комбинированной терапии составила 59 % — такого не наблюдалось до этого ни разу в исследованиях III фазы. Полная регрессия опухоли отмечена у 58 % пациентов, частичная — у 50,3 %. Медиана ВВП составила 17,1 мес.

## ПКР в России

Почечно-клеточный рак является важной медико-социальной проблемой в России. Сегодня на онкологическом учете в России состоят 177,7 тыс. больных раком почки, 100,7 тыс. наблюдаются более 5 лет (56,7 %).

Ежегодно в нашей стране регистрируется более 23 тыс. случаев данного онкологического заболевания, при этом IV стадия определяется у каждого 5-го пациента с вновь установленным диагнозом.

Средний возраст больных с диагнозом ПКР, установленным впервые в жизни **62,8** года



**23 000** случаев рака почки регистрируется ежегодно в России

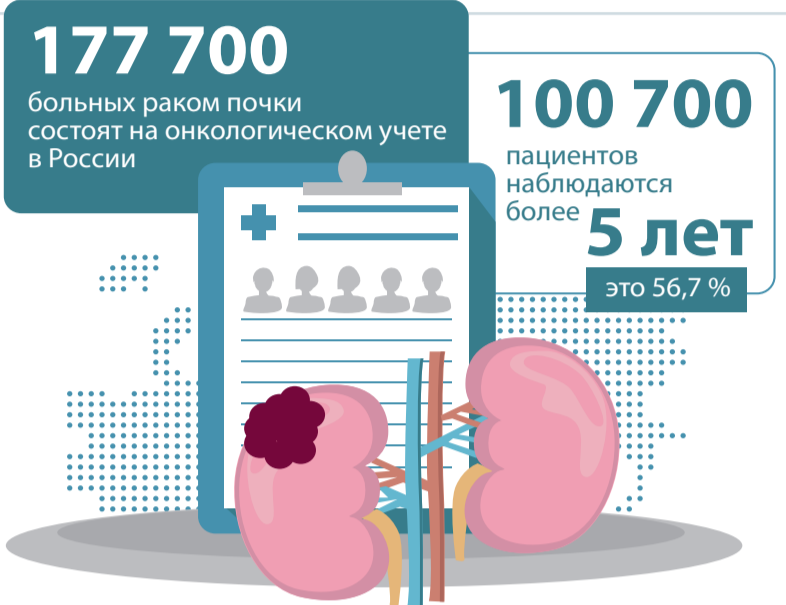
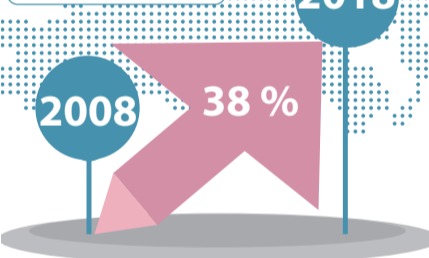
Каждый пятый случай **IV** стадия заболевания



## Факторы риска заболевания



Рост заболеваемости ПКР в России.



Одногодичная летальность в 2018 г. составила 14,5 %, число умерших за этот же год — 8448 человек. За период с 2008 по 2018 г. заболеваемость ПКР в России выросла на 38 %. Среднегодовой темп прироста составляет 3,18 %. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал от 60 до 69 лет. Средний возраст больных с диагнозом ПКР, установленным впервые в жизни, — 62,8 года. Факторы риска заболевания включают курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте (прежде всего красителей и растворителей), а также высокое артериальное давление.

На сегодняшний день это самый значительный показатель, достигнутый в исследованиях III фазы у больных с мПКР. Преимущество перед сунитинибом составляет 6 мес. Причем 12- и 18-месячная общая выживаемость были на 10 % выше в группе комбинации пембролизумаба и акситиниба; в период наблюдения в ней умерли 13,7 % больных и 22,5 % — в группе сунитиниба.

Комбинированная терапия одновременно подавляет ангиогенез опухоли (эффект применения ингибитора тирозинкиназ — акситиниба) и предотвращает уклонение опухоли от иммунного контроля. В отличие от других доступных в России комбинаций, режим пембролизумаба + акситиниб продемонстрировал преимущество в терапии 1-й линии перед сунитинибом во всех группах прогноза. «Показательно, что преимущество комбинированного подхода даже в большей степени выражено в группах плохого и промежуточного прогноза», — отметил проф. Thomas Powles в дискуссии, прошедшей на ASCO в 2019 году.<sup>3</sup>

На чем основан полученный результат? В отношении мПКР доказанную эффективность имеют как ингибиторы VEGFR, так и ингибиторы иммунных контрольных точек. Но, в отличие от некоторых других иммуноонкологических препаратов, пембролизумаб — ингибитор рецептора PD-1, а не его лиганда

PD-L1. Не исключено, что ингибиторы рецептора PD-1 имеют большую биологическую активность в сравнении с ингибиторами его лиганда (PD-L1). Такое мнение в ходе конгрессов ASCO-GU и ASCO высказывали T. Powles, B. Rini и R. Motzer.

Кроме того, таргетные препараты могут усиливать действие иммуноонкологических средств за счет влияния на сосудистую сеть опухоли и увеличения фильтрации. Вероятнее всего, таргетная терапия может дополнять и увеличивать эффективность иммунотерапии.

## Рекомендации на опережение

В октябре 2019 г. состоялся Европейский форум EHFГ (European Health Forum Gastein), неформально считающийся «Давосом в области здравоохранения» и организованный ECCO (European Cancer Organization), EFPIA (The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), OEIC (The Organization of European Cancer Institutes) и ECPG (European Cancer Patient Coalition). Организаторы отметили, что рост онкологических заболеваний — общемировой тренд, и он останется таковым в течение ближайших 20 лет.

В России ПКР представляет серьезную проблему: занимает до 4,7 % в структуре онкологических заболеваний, а по темпам прироста

он находится на втором месте. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах.

Однако необходимо помнить, что в отношении почечно-клеточного рака рост заболеваемости связан не столько с влиянием экологических факторов, сколько с улучшением диагностики — развитием таких инструментальных методов, как КТ и МРТ, благодаря которым в ряде случаев рак почки является случайной находкой. Кроме того, на статистику влияет продолжительность жизни: люди стали доживать до развития опухолей.

Как отметили эксперты EHFГ, важна не только заболеваемость, но и соотношение заболеваемости/смертности. Этот параметр напрямую связан с затратами на исследования и борьбу с болезнью. Так, в Швейцарии, Германии, Австрии они в 2–3 раза выше, чем в среднем по Европе, и в 6–7 раз, чем в Румынии, хотя каждая из стран выделяет примерно одинаковую долю от своего ВВП. В среднем по Европе эта цифра немного превышает 8 % (по данным прошлого года).

В России смертность от рака почки уменьшается: за последние 10 лет этот показатель снизился на 15,5 %. И в этом контексте нельзя не упомянуть активное участие российских ученых и экспертных центров в между-

**Таблица 1.** Сравнительный анализ исследований комбинированной терапии и сунитиниба у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком\*

Показатель	Исследование: пембролизумаб + акситиниб vs сунитиниб (n = 861)	Исследование: авелумаб + акситиниб vs сунитиниб (n = 886)	Исследование: ниволумаб + ипилимумаб vs сунитиниб (n = 1096)
Прогноз рисков в модели IMDC (% пациентов) <sup>†</sup>			
Благоприятный	31,2	21,4	23
Умеренный	56,2	61,8	60
Плохой	12,6	16,2	17
Количественная экспрессия опухоли PD-L1 ≥1% (% пациентов)	60,5	63,2	24
Общая выживаемость			
Отношение рисков смерти	0,53	0,78	0,68
ДИ	95 % ДИ, 0,38–0,74	95 % ДИ, 0,55–1,08	99,8 % ДИ, 0,49–0,95
P-критерий	<0,0001	0,14	<0,001
Медиана выживаемости без прогрессирования (мес)			
Группа комбинированной терапии	15,1	13,8	12,4
Группа сунитиниба	11,1	8,4	12,3
Объективный ответ в группе комбинированной терапии (% пациентов)	59,3	51,4	39,0
Полный ответ в группе комбинированной терапии (% пациентов)	5,8	3,4	10,2
Медиана наблюдения (мес)	12,8	11,6	25,2

Приведено по: Bernard Escudier. Combination Therapy as First-Line Treatment in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 80:1176-1178.

\*ДИ - доверительный интервал, PD-L1 - лиганд программируемой смерти клетки 1

<sup>†</sup> У пациентов с благоприятным профилем риска балл по оценке Международного консорциума баз данных по метастатическому почечно-клеточному раку (IMDC) составил 0; при умеренном риске 1 или 2 балла; при плохом прогнозе от 3 до 6 баллов. Оценки риска IMDC определяются в соответствии с числом следующих присутствующих факторов риска: индекс Карновского 70 (по шкале от 0 до 100, с более низкими баллами, указывающими на большую инвалидность), время от первоначального диагноза до рандомизации менее 1 года, содержание гемоглобина менее нижней границы нормы, скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови более 10 мг/дл (2,5 ммоль/л), абсолютное число нейтрофилов выше верхней границы нормы, число тромбоцитов выше верхней границы нормального диапазона.

народных протоколах по лечению рака почки. Сегодня в России есть возможность получать новые лекарственные средства, и активность научного сообщества поддерживает возможности решения таких вопросов. Так, участие российских клиник в исследовании KEYNOTE-426 позволило специалистам получить опыт применения новой комбинированной терапии и увеличило доступность этого лечения для пациентов.

В апреле 2019 г. в США, затем в сентябре того же года в Европейском союзе впервые для рака почки была одобрена комбинация «иммунотерапия + таргетная терапия» в качестве 1-й линии. Уже в ноябре 2019 г. в России одобрено показание для пембролизумаба в комбинации с акситинибом в терапии 1-й линии больных мПКР.

Российское общество онкоурологов (РООУ) поддерживает внесение данного режима терапии в рекомендации по лечению распространенного ПКР, а также его внедрение в широкую клиническую практику.

## Нежелательные явления

Для иммунотерапии и таргетной терапии характерны определенные побочные реакции. При их совместном использовании токсичность возрастает. Об этом нужно знать и помнить, осуществлять тщательное наблюдение за больными и стремиться выявлять нежелательные явления как можно раньше. Купировать их развитие можно, временно прерывая прием одного или другого препарата. Поэтому важно объяснять пациенту, что нужно вовремя сообщать врачу обо всех изменениях в самочувствии.

Важно, что частота нежелательных эффектов практически одинакова при применении

препаратов в комбинации и сунитиниба в монорежиме. Но ингибиторы иммунных контрольных точек изменяют спектр этих нежелательных явлений. Поэтому необходимо обращать внимание на симптомы возможных аутоиммунных реакций, как правило — на кожные проявления. Могут развиваться аутоиммунный колит, который проявляется диареей; аутоиммунный гепатит, тиреоидит, пневмонит, аутоиммунный нефрит, гипопитит и т.д. С одной стороны, эти явления не столь серьезные, как, например, обусловленная химиотерапией гематологическая токсичность или тяжелые реакции при таргетной терапии, но, с другой стороны, при несвоевременном выявлении

процесс может стать необратимым. Поэтому онкоуролог должен быть готов к изменению рекомендаций: врач должен постоянно обучаться и быть готовым принимать и использовать те новые и эффективные методы лечения, которые появляются почти каждый год.

При имеющихся возможностях лечения вопрос увеличения выживаемости больных связан в том числе и с обучением специалистов: им необходимо ориентироваться в том, для лечения каких больных и при каких факторах применять существующие варианты терапии, следует знать все побочные реакции и быть готовыми принимать контрмеры при их появлении.

## Заключение

Эра иммунотерапии уже наступила — комбинация ипилимумаб и ниволумаб в 2019 г. вошла в 1-ю линию терапии мПКР (на основании исследования CheckMate 214). В 2019 г. были опубликованы данные других клинических исследований (IMmotion151, KEYNOTE-426 и JAVELIN Renal 101), оценивших возможность применения иных вариантов комбинаций иммуноонкологических препаратов, а именно: атезолизумаб + бевацизумаб, пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, которые также превосходили сунитиниб по эффективности.

Такое изобилие данных не позволяет говорить о единственно возможном правильном выборе. Тем более что прямых сравнений ни по одной из комбинаций не было. Впору призывать на помощь искусственный интеллект: как отметили участники EHF, действительно, такой массив данных со столь множественными переменными предстоит внимательно анализировать и, вероятно, не без участия ИТ-алгоритмов.

Вместе с тем Junpeng Wang с соавт. провели в текущем году масштабный анализ данных по 25 РКИ, объединившем более 13 тыс. пациентов. В данном метаанализе было показано, что комбинированный режим пембролизумаб + акситиниб по общей выживаемости — первый и пока непревзойденный выбор. Выбор, позволяющий расставить приоритеты, несмотря на embarrassment of riches — смущение от изобилия.

На сегодняшний день ситуация такова. Что будет далее — покажут новые клинические исследования, которые, несомненно, привнесут еще больше возможностей и ответят на многие вопросы правильного выбора онкоурологом последовательности терапии. [УС](#)

<sup>1</sup><https://rosoncovebru/standarts/RUSSCO/2019/2019-30.pdf>

<sup>2</sup>[https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-kr/KR\\_Rak\\_parenbimy\\_pochki.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-kr/KR_Rak_parenbimy_pochki.pdf)

<sup>3</sup><https://ascopost.com/videos/2019-genitourinary-cancers-symposium/brian-rini-and-tomas-powles-on-pembrolizumab-plus-axitinib-vs-sunitinib/>

**На основании результатов, полученных в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 214, комбинация ниволумаба с ипилимумабом и последующей монотерапией ниволумабом вошла в международные (ESMO, EAU) и национальные (NCCN) рекомендации в качестве стандарта (или предпочтительной опции) 1-й линии терапии светлоклеточного метастатического ПКР групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC.**

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- андрология
- мужское бесплодие
- эректильная дисфункция
- онкоурология
- лазерная хирургия в урологии
- инфекции мочевой системы

## ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАТЬСЯ:

+7 (495) 646-01-55

uroschoo@ctogroup.ru

**urostandart.moscow**



**X МОСКОВСКАЯ  
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА**

23 – 24 апреля 2020

гостиница Славянская,  
площадь Европы, 2, Москва

Реклама



# Первый выбор второй линии

В отечественных рекомендациях профессиональных сообществ появился кабозантиниб — антиангиогенный препарат, одобренный FDA для применения при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) свыше 3 лет назад. О том, почему эта правка все еще своевременна, — в специальном материале УС.



**Мария Игоревна Волкова**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

В текущем году в российские клинические рекомендации включен новый для России препарат — кабозантиниб. Одобрение FDA он получил более 3 лет назад, и тогда же международные профессиональные ассоциации (NCCN, EAU) включили его в свои гайдлайны. За этот период трижды пересматривались стандарты лечения мПКР; иммунотерапия и комбинации с иммуноонкологическими препаратами рекомендованы в 1-й и 2-й линиях терапии. Тем не менее назвать появление кабозантинива лишним и уже не нужным нельзя.

«До появления ингибиторов иммунных контрольных точек в 1-й линии терапии мы рассматривали в качестве основной опции последующего лечения ниволумаб, — отметил в интервью изданию Targeted Oncology д-р Earle Burgess. — Я думаю, что с дальнейшим распространением иммунотерапии вариант его применения во 2-й линии становится все менее подходящим и обоснованным. В будущем мы все чаще будем обращаться к возможностям антиангиогенной терапии».

## Вторая линия

Иммунотерапия становится все более доступной. Кроме того, появляются возможности

комбинированного лечения: комбинации ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб + акситиниб рекомендованы в 1-й линии терапии.

И, хотя иммунотерапия признана международным стандартом инициального лечения мПКР, большинство отечественных пациентов в этом качестве пока получают антиангиогенную терапию. Резистентность к ней развивается через 8–11 месяцев. Востребованность же 2-й линии высока, и количество кандидатов для ее проведения с увеличением доступности иммунотерапии будет расти.

Каким может быть конкретный выбор для этого лечебного этапа? Среди режимов предпочтения зарегистрированы ниволумаб, кабозантиниб, ленватиниб + эверолимус и акситиниб.

Акситиниб — достаточно давно известный мультикиназный ингибитор, зарегистрированный по результатам исследования AXIS. В контексте современных стандартов и возможностей лечения это препарат, применяемый в комбинации с пембролизумабом, но не в монорежиме. Он, безусловно, сохраняется в рекомендациях, однако частота его назначения в реальной практике снижается.

В свою очередь, ниволумаб занял свое место в рекомендациях по результатам исследования CheckMate 025. Частота объективных ответов при его назначении составила 21%. Однако эти протоколы различаются как по количеству участников, так и по конечным точкам. Медиана беспрогрессивной выживаемости не отличалась в группах лечения и контроля, что часто имеет место в исследованиях с иммуноонкологическими препаратами. В то же время медиана общей выживаемости оказалась

**Таблица 2.** Последующая терапия при известном гистологическом строении опухоли

Схемы выбора	Другие рекомендованные схемы	Применимы при определенных условиях
Кабозантиниб (УД 1) Ниволумаб (УД 1) Ипилимумаб + ниволумаб	Акситиниб (УД 1) Ленватиниб + эверолимус (УД 1) Акситиниб + пембролизумаб Эверолимус Пазопаниб Сунитиниб Акситиниб + авелумаб (УД 3)	Бевацизумаб или его биоэквиваленты (УД 2В) Сорафениб (УД 2В) У некоторых пациентов — высокие дозы ИЛ-2 <sup>с</sup> (УД 2В) Темсиролимус <sup>д</sup> (УД 2В)

не только достоверно выше, но и клинически значима: 25,8 против 19 мес. соответственно. Помимо этого, не было выявлено влияния статуса PD-L1, что позволяет не выполнять тестирование перед назначением иммунотерапии в клинической практике.

Наиболее значимо ниволумаб увеличивает общую выживаемость у больных с факторами риска, то есть имеющих промежуточный и плохой прогноз. Переносится препарат хорошо: в регистрационном исследовании прекраще-

ние лечения потребовалось всего в 8% случаев. Наиболее значимым недостатком следует считать невозможность коррекции дозы; в случае развития тяжелых нежелательных явлений терапию приходится отменять.

Несмотря на все преимущества, потребность в ниволумабе как средстве 2-й линии терапии мПКР снижается вследствие смещения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в 1-ю линию.

«По большому счету нам придется выбирать между кабозантинибом и комбинацией ленватинива с эверолимусом», — полагает E. Burgess. Такова наиболее ожидаемая тенденция изменения терапевтических стандартов через ближайшие 2–3 года, что связано с перемещением ниволумаба в 1-ю линию терапии и растущим распространением в клинической практике ингибиторов ИКТ.

Комбинация ленватинива с эверолимусом вошла в стандарты лечения по результатам небольшого исследования II фазы, объединившего пациентов, получавших ранее антиангиогенную терапию (NCT01136733). Исследуемые были рандомизированы на три группы: получавшие ленватиниб в сочетании с эверолимусом либо каждый из препаратов в монорежиме. Комбинация продемонстрировала беспрецедентно высокую частоту объективных ответов (43%), а кроме того, обеспечила значительное преимущество выживаемости без прогрессирования — почти 15 мес. против 5 и общей выживаемости (25,5 против 15,5 мес.). Однако тяжелые нежелательные явления были зарегистрированы более чем у 70% больных: каждый 4-й пациент был вынужден прерывать лечение, и коррекция дозового режима осуществлялась в 88% случаев.

«Если рассматривать выбор между кабозантинибом и комбинацией ленватинива + эверолимус, то я выскажусь в пользу кабозантинива в силу того, что он одобрен по результатам крупного клинического исследования III фазы, в то время как комбинация ленватинива + эверолимус — по результатам небольшого исследования II фазы, — подчеркивает д-р Burgess. — Кроме того, переносимость кабозантинива значительно лучше».

**Таблица 1.** Принципы системной терапии рецидивов или IV стадии заболевания (рекомендации NCCN)

Терапия первой линии светлоклеточного рака почки			
Группа риска	Схемы выбора	Другие рекомендованные схемы	Применимы при определенных условиях
Благоприятный <sup>а</sup>	Акситиниб + пембролизумаб Пазопаниб Сунитиниб	Ипилимумаб + ниволумаб Кабозантиниб (УД 2В) Акситиниб + авелумаб	Динамическое наблюдение <sup>б</sup> Акситиниб (УД 2В) Высокие дозы ИЛ-2 <sup>с</sup>
Неблагоприятный/промежуточный	Ипилимумаб + ниволумаб (УД 1) Акситиниб + пембролизумаб (УД 1) Кабозантиниб	Пазопаниб Сунитиниб Акситиниб + авелумаб	Акситиниб (УД 2В) Высокие дозы ИЛ-2 <sup>с</sup> Темсиролимус <sup>д</sup>

<sup>а</sup>См. стратификацию риска при непосредственном лечении (критерии IMDC) (KID-D).

<sup>б</sup>Rini BI, Doff T, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-1324.

<sup>с</sup>У пациентов с отличным общим состоянием и нормальной функцией органов.

<sup>д</sup>Модель высокого риска использована в глобальном исследовании непосредственного лечения темсиролимусом ARCC, включая по меньшей мере 3 из нижеперечисленных предикторов небольшого периода выживаемости: <1 года с момента постановки диагноза и начала системной терапии, общее состояние по шкале Карновского 60-76, гемоглобин <НН, скорректированный уровень кальция выше 10 мг/дл, ЛДГ >1,5 раза выше ВГН, и полиорганное метастазирование. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.

<sup>е</sup>Биоэквивалентные препараты включают: бевацизумаб-awwb, бевацизумаб-bvzr.



## Первый выбор второй линии

Кабозантиниб представляет собой мультикиназный ингибитор. Он блокирует действие целого ряда рецепторных тирозинкиназ, включая VEGFR, MET и AXL. Предполагается, что способность ингибировать MET и AXL позволяет кабозантинibu преодолевать резистентность к анти-VEGF терапии.

Помимо своего прямого противоопухолевого действия, кабозантиниб также обладает иммуномодулирующей активностью, что делает его привлекательным «партнером» для комбинации с иммунотерапией (ниволумабом, ипилимумабом, пембролизумабом, авелумабом). Помимо комбинированного лечения с иммунопрепаратами, на сайте clinicaltrials.gov зарегистрированы протоколы, в которых кабозантиниб прицельно исследуется в сложных клинических ситуациях — например, у пациентов с метастазами в головной мозг, лиц старшей возрастной группы, несветлоклеточном ПКР и ряде других.

В США и Европе кабозантиниб вошел в клиническую практику еще в 2016 году. Сначала препарат был зарегистрирован для терапии пациентов с рПКР, которые ранее получали антиангиогенные ТКИ (на основании результатов исследования METEOR). Спустя год кабозантиниб также был одобрен для 1-й линии терапии рПКР промежуточного и плохого прогноза (на основании результатов исследования CABOSUN). Данные регистрационных исследований позволили включить препарат во все профессиональные клинические рекомендации. С 2019 года появилась возможность применять кабозантиниб и в России.

В исследовании METEOR кабозантиниб назначался пациентам с метастатическим светлоклеточным раком почки, которые ранее получили как минимум одну линию терапии ингибиторами тирозинкиназы. Больные получали кабозантиниб (60 мг ежедневно) или эверолимус в стандартной дозе. В каждую группу были включены свыше 300 пациентов, среди которых 85 % имели благоприятный или промежуточный прогноз по MSKCC и 13 % — плохой, у 60 % были метастазы в легких, у 30 % — в печени, у 20 % — в костях. Большая часть пациентов (71 %) в рамках данного протокола получила кабозантиниб во 2-й линии терапии.

## Продолжительность и качество жизни пациентов с мПКР зависят от количества доступных вариантов адекватного лечения.

По результатам исследования кабозантиниб вдвое увеличил выживаемость без прогрессирования (7,4 против 3,9 мес.,  $p < 0,001$ ), позволил добиться большей частоты объективных ответов (17 против 3 %) и общей выживаемости (21,4 против 17 мес.,  $p = 0,0002$ ) по сравнению с эверолимусом.

В подгрупповом анализе исследования METEOR кабозантиниб продемонстрировал преимущество перед эверолимусом во всех выделенных группах, независимо от количества линий предшествующей терапии, локализации метастазов, уровня экспрессии MET.

Нежелательные явления 3–4 степени чаще отмечались в группе кабозантинива (71 против

60 %), однако частота отмены терапии из-за их возникновения была сопоставимой в обеих группах лечения (12 против 11 %), а длительность терапии была в 2 раза больше в группе кабозантинива по сравнению с эверолимусом (8,4 против 4,4 мес.). Качество жизни при назначении кабозантинива оказалось не хуже, чем для эверолимуса, а с течением времени появилось преимущество, связанное с отсроченным прогрессированием.

Кабозантиниб наряду с ниволумабом входит во все зарубежные и отечественные рекомендации в качестве стандарта терапии 2-й линии пациентов с мПКР после предшествующей антиангиогенной терапии.

Одно из важных преимуществ, которые стоит учитывать при выборе 2-й линии, — это скорость ответа. Медиана ответа кабозантинива в два раза короче, чем у ниволумаба. Кроме того, кабозантиниб эффективен во всех прогностических группах; несколько меньшие преимущества получают лишь пациенты с плохим прогнозом. Для ниволумаба же, напротив, незначительное преимущество есть у категории больных хорошего прогноза. Вполне возможно, что эти факторы будут иметь значение при выборе лечения.

## Заключение

По ситуации на 2020 год кабозантиниб рассматривается как альтернатива начальной

терапии в случаях плохого и промежуточного прогноза и как препарат выбора — во 2-й линии лечения. Тем не менее сохраняются категории больных, для которых и альтернатива инициального лечения представляет собой, по существу, безальтернативный выбор. «Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями или перенесших трансплантацию органов кабозантиниб остается практически единственной опцией уже в 1-й линии терапии», — говорит д-р Ajjai Shivaram Alva.

Кроме того, основное преимущество кабозантинива, многократно подчеркнутое в проспективных и ретроспективных исследованиях, — высокая скорость терапевтического ответа, превосходящая таковую у других лекарственных средств 1-й и 2-й линии. Именно эта характеристика возводит препарат на уровень практически безальтернативного выбора — в любой из двух терапевтических линий — для имеющих обширные жизнеугрожающие метастазы. Более того, в реальных клинических условиях он может быть и препаратом 3 ряда — например, если большой изначально получал антиангиогенную терапию и ниволумаб во 2-й линии, то следующим этапом может стать именно кабозантиниб.

Сколь бы отсроченной ни оказалась соответствующая правка в рекомендациях, появление ее и самого препарата в РФ — значительное событие для врачей и их пациентов. Ведь продолжительность и качество жизни пациентов с мПКР зависят от количества доступных вариантов адекватного лечения. И чем их больше, тем вероятнее подобрать ту терапию, которая подойдет конкретному пациенту. **VC**

**КАБОМЕТИКС®**  
кабозантиниб  
60 мг | 40 мг | 20 мг

## КАБОМЕТИКС® - тройной удар\* по распространенному ПКР<sup>1</sup>

- ✓ ранее не леченный распространенный ПКР промежуточного и плохого прогноза\*
- ✓ распространенный ПКР после предшествующей анти-VEGF терапии



### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®

Регистрационный номер: ЛП-005558. Торговое наименование: Кабометикс®  
МНН: кабозантиниб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Лечение распространенного ПКР: у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапию, или у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия). Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. С осторожностью: При воспалительных заболеваниях кишечника; инфильтрации опухоли в ЖКТ; осложнении от предшествующей хирургической операции; артериальной тромбоэмболии в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); венозной тромбоэмболии (включая легочную эмболию) в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); артериальной гипертензии; при приеме препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP3A4; при приеме препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина; при одновременном применении ингибиторов MRP2; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты; у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса; у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе. Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза препарата Кабометикс® составляет 60 мг один раз в день, внутрь. Воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабометикс®. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При необходимости коррекции дозы рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день. Побочное действие: Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с распространенным ПКР ( $\geq 1\%$  частоты возникновения) являются диарея, повышение артериального давления, дегидратация, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, слабость, гипомagnesемия, ладонно-подошвенный синдром. Очень часто ( $\geq 1/10$ ) встречающиеся НЯ: анемия, гипотериоз, снижение аппетита, гипомagnesемия, гипокальциемия, дисгевзия, головная боль, головокружение, повышение артериального давления, кровотечение, дисфония, диспноэ, кашель, диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, боль в животе, диспепсия, боль верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, боль в конечностях, слабость, воспаление слизистой, астения, периферический отек, снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови. Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) встречающиеся НЯ: абсцесс, тромбодитопения, нейтропения, дегидратация, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гипогликемия, периферическая сенсорная нейропатия, шум в ушах, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, легочная эмболия, перфорация ЖКТ, свищ, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, боль в ротовой полости, сухость во рту, печеночная энцефалопатия, зуд, аллергия, сухость кожи, акнеформный дерматит, изменение цвета волос, мышечный спазм, боль в суставах, протеинурия, повышение активности ЩФ в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации липазы, повышение концентрации холестерина в крови, снижение количества лейкоцитов. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, 60 мг. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®.

Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пункта 1 и пунктом 2 Статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об эквивалентных лекарственных препаратах.

**IPSEN**  
Innovation for patient care

ООО «Ипсен»  
Москва, ул. Таганская, д. 17-23,  
тел.: +7 (495) 258-54-00, www.ipсен.ru

Реклама

\* Кабозантиниб блокирует 3 основные мишени, ассоциированные с прогрессией опухоли: VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), MET (рецептор фактора роста гепатоцитов) и AXL (рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6). Прогноз по IMDC (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки). В исследовании CABOSUN был отмечен тренд к увеличению ОВ на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с сунитинибом, статистическая достоверность различия не достигнута.  
ПКР — почечноклеточный рак; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективных ответов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®, ЛП-005558 от 30.05.19. 2. Escudier B, Loughheed JC, Albiges L. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(18): 2499-2504. 3. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115-25 + supplementary. 4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(7): 917-27 + supplementary.

Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел.: 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта: Medical.Information.Russia.CIS@ipсен.ru. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта: pharmacovigilance.russia@ipсен.ru CMX-RU-000033 - RUS,CAB.130819



# Климат конкурентности

Знать и понимать современные протоколы, владеть новыми моделями исследований и использовать их — императив онколога. Таковы требования климата возросшей конкуренции в клинических исследованиях, считают Vikram M. Narayan и Philipp Dahm. О том, как ESMO 2019 повлиял на научный климат, — в обзоре от участника конгресса.



**Сергей Александрович Рева**

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

Стандартные модели клинических исследований, в которых многообещающие результаты II фазы были обоснованием для начала протокола III фазы, — дорогостоящие, длительные и слишком энергозатратные. Современная скорость появления новых препаратов не позволяет столь длительно и медленно их изучать. «Нарастающий общественный контроль экономики здравоохранения обязывает переходить на более экономически эффективные и быстрые стратегии изучения лекарственных средств», — отметили Vikram M. Narayan и Philipp Dahm в обзоре *The future of clinical trials in urological oncology*, опубликованном в *Nature Reviews Urology*.

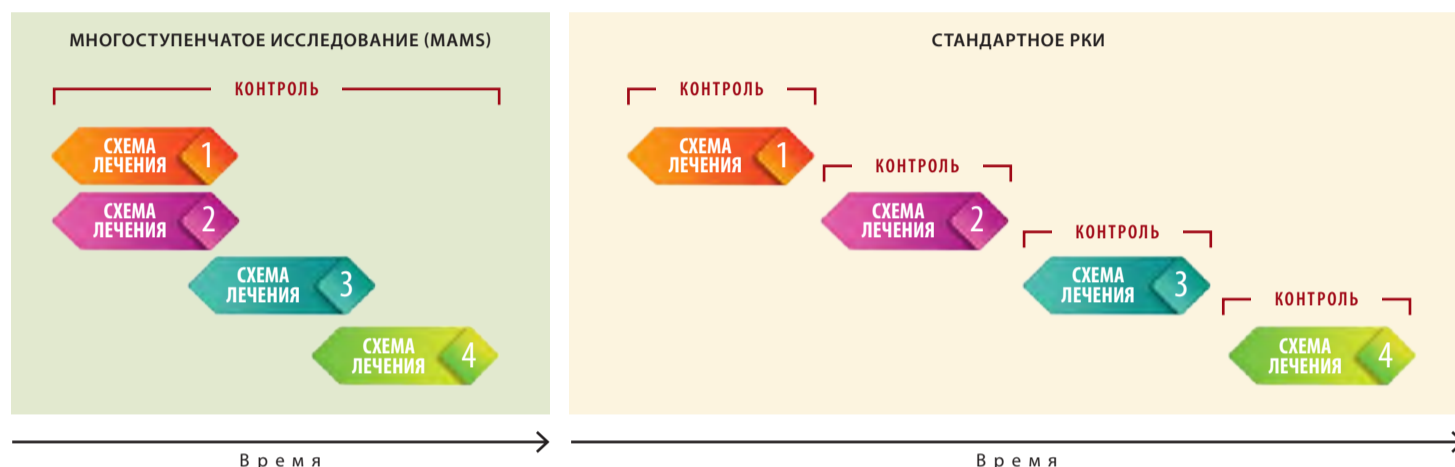
С 2012 г. FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) позволяет получать статус «новой прорывной терапии» (англ. *new breakthrough therapy*), ускоряющий процедуру регистрации нового препарата и проведения дальнейших

исследований. Препараты с таким статусом получают регистрацию в среднем почти на 2 года быстрее в сравнении с не имеющими его. Аналогичная возможность ускорения процедуры регистрации существует и в Европе — лекарственные средства, рассматриваемые

в рамках The Accelerated Assessment programme, проходят нормативную оценку в течение 150 дней вместо стандартных 210. В целом практика ускоренного рассмотрения (одобрения) приобретает все больший масштаб — регуляторные органы различных стран создают

назначение сацитузумаба говитекана по сравнению с иринотеканом приводило к 20-кратному превышению доставки SN-38 в опухоль (Sharkey RM, Clin Cancer Res 2015). На конгрессе представлены данные II фазы исследования TROPHY-U-01, в котором препарат показал частоту объективно-

МНОГОСТАДИЙНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С НЕСКОЛЬКИМИ ГРУППАМИ СРАВНЕНИЯ (MULTI-ARM, MULTISTAGE TRIAL, MAMS)



**Рис. 1.** Многостадийное исследование с несколькими группами сравнения против стандартных РКИ. В многогрупповом многостадийном исследовании контрольную группу можно сравнивать с несколькими группами лечения. В модели традиционного клинического исследования потребовалось бы разработать и провести 3 отдельных испытания, каждое с собственной контрольной группой и, вероятно, последовательно в течение более длительного времени.

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

## Будущее урологической онкологии: «белые пятна» рекомендаций

### Мочевой пузырь и верхние отделы мочевыводящих путей

- Молекулярное типирование и подбор терапии при раке мочевого пузыря с прорастанием мышечного слоя
- Лечение БЦЖ-резистентного рака мочевого пузыря, не затрагивающего мышечный слой
- Оптимальная клиническая тактика при уротелиальной карциноме верхних отделов мочевыводящих путей
- Использование биомаркеров для мониторинга лечения, выявления нон-респондеров и индивидуализации терапии
- Выявление оптимальных схем лечения пациентов с уротелиальной карциномой и низкой метастатической нагрузкой
- Оценка пациентами исходов после цистэктомии, органосохраняющих операций на мочевом пузыре и длительного наблюдения при раке мочевого пузыря, не затрагивающем мышечный слой

### Почки и надпочечники

- Оптимизация схем наблюдения пациентов после лечения на основе доказательных данных
- Варианты системного лечения запущенных форм
- Новые методы и выбор схем лечения гистологически агрессивных опухолей с помощью молекулярного типирования

### Половой член

- Оптимизация схем наблюдения на основе доказательных данных
- Оценка пациентами исходов после оперативного лечения рака полового члена

### Предстательная железа

- Последовательность и сочетание методов лечения кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы
- Оценка пациентами исходов после простатэктомии, активного наблюдения и лучевой терапии
- Роль фокальной терапии и инновационных нехирургических методов лечения рака предстательной железы
- Оптимизация клинического применения новых биомаркеров в лечении рака предстательной железы
- Клинические преимущества визуализации олигометастатической болезни

### Яички

- Результаты, оцениваемые пациентами, состояние здоровья и качество жизни после лечения у больных в отдаленном периоде наблюдения
- Оптимизация схем наблюдения и оценка эффективности визуализации, химиотерапии и хирургического лечения в долгосрочном периоде.

механизмы, позволяющие ускорить вхождение нового препарата в практику. Однако уже в ретроспективе по некоторым из одобренных были сделаны выводы о поспешности привилегированного положения отдельных препаратов или показаний к их применению. Соответственно, экспертные сообщества также формулируют свои требования к дизайну исследований и желаемым конечным точкам.

Все чаще предпочтение отдается многостадийным (многогрупповым) исследованиям с несколькими группами сравнения против стандартных рандомизированных клинических испытаний. Преимущество таких исследований — сравнение разных вариантов лечения с единым контролем (рис. 1). Ярчайшим примером высокой эффективности исследования, проведенного по данной модели, можно считать STAMPEDE. Кроме того, появились такие модели исследований, как Umbrella trial и Basket trial — особенности их проведения отмечены на рис. 2.

Ответы на важные вопросы могут быть найдены только при проведении хорошо спланированных, продуманных и прозрачных исследований, отмечают Vikram M. Narayan и Philipp Dahm. По словам авторов обзора, в климате возросшей конкурентности протоколов, общественного контроля над здравоохранением, а также довольно быстрой смены стандартов онкоуролог обязан быть глубоко осведомленным о текущих и грядущих клинических исследованиях. И прозрачность работ, в том числе обнаружение данных негативных и неэффективных исследований, — тоже шаг к формированию здорового научного климата.

### Уротелиальный рак

Сацитузумаб говитекан (sacituzumab govitecan, IMMU-132) — антитело к рецептору Троп-2, связывается с белком SN-38, является активным метаболитом иринотекана селективной доставкой к опухолевой ткани (Starodub AN, Clin Cancer Res 2015). В ранних исследованиях *in vivo*

го ответа 27 % у пациентов, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию по поводу метастатического уротелиального рака. Также представлены исследования эффективности препарата энфортумаб ведотин (enfortumab vedotin) — IV фаза исследования EV-103, что позволяет говорить о выделении новой группы препаратов — ADC (antibody-drug conjugate), об эффективности которой нам предстоит судить по результатам проводимых в настоящее время протоколов NEMIO — одного из исследований II фазы, изучающих возможности терапии метастатического немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП). В работе сравнивались стандартный режим ddMVAC плюс только дурвалумаб (D) или в сочетании с тремелимумабом (T). В настоящее время исследование продолжается, ожидается оценка влияния режима на частоту полного патологического ответа (pathological complete response, pCR) и нежелательных явлений 3/4 степени. Авторы предположили, что частота pCR после ddMVAC + D +/- T будет >45 %. Кроме этого, результаты еще продолжающегося исследования представят большой интерес и из-за молекулярно-генетической оценки, а также связи с эффективностью лечения комбинации стандартных препаратов и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) (ранее продемонстрировавших эффективность в этом режиме в исследованиях PURE-01 и ABACUS).

В 2018 году к терапии в 1-й линии были одобрены атезолизумаб и пембролизумаб, в частности — по результатам III фазы исследования IMvigor130, финальные результаты которого (1213 пациентов, подходящих для терапии препаратами платины) показали преимущество комбинации атезолизумаба со стандартной химиотерапией в отношении ВВП (8,2 мес.) по сравнению с только химиотерапией (6,3 мес.) (HR 0,82, 95 % CI 0,70–0,96; p = 0,007). Аналогичная ситуация возникла при оценке общей выживаемости — 16,0 и 13,4 мес. при добавлении







антителом TRC105 в 1B фазе исследования показало 29 % частичного ответа у ранее получавших лечение пациентов с мГКР. Согласно данным II фазы исследования TRAXAR (NCT01806064), у пациентов, получавших акситиниб и TRC105, не отмечено улучшения ВВП (HR 1,42, 95 % CI: 0,88–2,30,  $p = 0,15$ ) и увеличения частоты общего ответа по сравнению с получавшими только акситиниб.

## Рак предстательной железы

При метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы (мРПЖ), согласно исследованию TITAN в III фазе, в дополнение к существующим возможностям показана эффективность препарата апалутамид, ранее одобренного FDA при метастатическом процессе. Апалутамид показал 52 % уменьшения риска прогрессирования и 33 % — риска смерти. Также представлены данные III фазы исследования SPARTAN, в котором ранее апалутамид показал улучшение выживаемости без метастазов (ВБМ) при дополнении стандартной гормональной терапии (HR, 0,28; 95 % CI, 0,23–0,35;  $p < 0,001$ ). В обновленном анализе комбинация показала улучшение 4-летней ОВ (HR 0,75; 95 % CI, 0,59–0,96;  $p = 0,0197$ )

до 72,1 % по сравнению с только стандартной гормональной терапией (64,7 %). Частота прекращения лечения вследствие прогрессирования или нежелательных явлений составила 34 и 14 % в группе с апалутамидом, 74 и 8 % — без него. Представленные данные показывают возможность апалутамида как потенциально нового препарата в стандартном лечении больных не только с нематастатическим, но и метастатическим гормоночувствительным РПЖ.

Ранее возможность применения ингибиторов ИКТ при раке простаты считалась бесперспективной. В CheckMate 9KD (NCT03338790) оценивалась эффективность комбинации ниволумаба и доцетаксела у пациентов с мКРПЖ. Из 41 включенного пациента у 34,1 % имелись висцеральные метастазы. Частота общего ответа составила 36,8 % (95 % CI 16,3–61,6), а ответа по ПСА — 46,3 % (95 % CI 30,7–62,6). Данное исследование будет продолжаться в III фазе (K. Fizazi, Villejuif, France).

C. Sternberg представила данные клинического исследования II фазы (LBA51), в котором оценивалась эффективность только дурвалумаба (anti-PD-L1) и его комбинации с тремелимумабом (anti-CTLA4) у пациентов, ранее получивших длительное лечение по поводу мКРПЖ (heavily pre-treated metastatic castration-resistant

prostate cancer, 72 % пациентов имели висцеральные метастазы). Ответ на лечение получен только при комбинированном режиме (16 % пациентов) — в тех случаях, когда в опухоли имелась высокая плотность CD8+ Т-клеток.

Добавление пембролизумаба (anti-PD-1) к энзалутамиду у пациентов с мКРПЖ имело приблизительно такую же частоту ответа как по показателю ПСА, так и общему объективному ответу на лучевой диагностике — 20 % (848PD). И снова частота ответа была ассоциирована с инфильтрацией опухоли CD8+ Т-клетками.

Все эти работы объединяют попытки выявить механизмы, приводящие к переходу опухолей простаты из «холодного» типа (характерного для аденокарциномы предстательной железы) в иммунологически «горячую» группу, более подверженную воздействию препаратов, влияющих на иммунный ответ. Несколько иначе выглядит дело с радионуклидной терапией, показавшей значительно более выраженный эффект в терапии мКРПЖ: у столь же сильно предлеченных пациентов  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  показал двукратное снижение ПСА у 60 % пациентов, а также снижение количества циркулирующих опухолевых клеток при приемлемом профиле токсичности (abstract 849PD).

## Герминогенные опухоли

Во II фазе исследования APASHE (NCT03081923) сравнение эффективности дурвалумаба в качестве монотерапии или в комбинации с тремелимумабом у пациентов с рефрактерной герминогенноклеточной опухолью не показало ответа на использование дурвалумаба в качестве монотерапии у пациентов ( $n = 11$ ) с прогрессией после двух линий ХТ и выявило ограниченную активность в группе с комбинацией дурвалумаба и тремелимумабом ( $n = 20$ ) — 2 больных (11 %) с общим объективным ответом. При этом не было выявлено корреляции с ответом на терапию, экспрессией PD-L1 или количеством мутаций (tumor mutational burden, TMB). Медианы ВВП и ОВ при монотерапии дурвалумабом составили соответственно 1,25 и 3,36 мес., при комбинированном лечении — 1,98 и 5,25 мес. Только у 10 % исследуемых не отмечена прогрессия в течение 6 месяцев.

Тем не менее авторы исследования сделали вывод о возможности использования комбинации ингибиторов ИКТ разных групп у отобранных пациентов. Имеющиеся в наличии биомаркеры не работают у такой сложной группы пациентов, и дальнейшие исследования должны определить критерии отбора и контроля за лечением (E. Faré). [NYC](#)

# БЦЖ: ВМЕСТО И ВМЕСТЕ

*При немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря высокого риска и при неудачах БЦЖ-терапии, вероятно, будут применяться ингибиторы иммунных контрольных точек.*

*Об основных исследованиях — в обзоре по материалам прошедших конгрессов.*

Эксперты мирового научного сообщества прочат внедрение системной иммунотерапии в стандарты лечения больных раком мочевого пузыря (РМП) без инвазии в мышечный слой и с высоким риском прогрессирования, а также больных, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию или с прогрессированием заболевания после нее. Пембролизумаб (Keynote-057), атезолизумаб (S1605), ниволумаб (CA209-9UT), АПТ-803 — вот неполный список препаратов, потенциально претендующих на изменение парадигмы терапии пациентов, единственным лечением которых ранее могла быть лишь цистэктомия.

Ранние результаты Keynote-057 были представлены в этом году на конгрессах ASCO GU и ASCO. В этой работе проведена оценка эффективности пембролизумаба у пациентов, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию. Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) ежегодно выявляется у около 300 тыс. человек во всем мире; многие из них изначально относятся к высокому риску прогрессирования (карцинома *in situ*, опухоли T1 и/или high-grade Ta). Современное определение отсутствия ответа на БЦЖ-терапию подразумевает:

1. БЦЖ-рефрактерность:
  - увеличение стадии в течение 3 мес после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии (high-grade T1 в течение 3 мес после изначальной карциномы *in situ* или high-grade Ta);
  - персистирующий НМИРМП высокого риска в течение 6 мес после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии.
2. БЦЖ-релапс — рецидив НМИРМП высокого риска после достижения состояния без заболевания в течение 12 мес после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии.

При отсутствии лечения не ответившая на БЦЖ-терапию карцинома *in situ* будет прогрессировать, однако многие пациенты не подходят для стандартного в этом случае лечения — радикальной цистэктомии (РЦЭ) — или отказываются от нее. В этой ситуации, основываясь на данных исследований, показывающих нарушение регуляции пути PD-1 у пациентов с НМИРМП, резистентных к БЦЖ-терапии, может быть эффективным проведение терапии ингибиторами PD-1.

**Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA USA) в январе 2020 г. одобрило пембролизумаб для лечения пациентов с БЦЖ-рефрактерным немышечно-инвазивным РМП высокого риска, которые отказываются от хирургического вмешательства либо проведение цистэктомии им не показано.**

Данные об эффективности такой терапии впервые были представлены на конгрессе ESMO в 2018 г. — исследование KEYNOTE-057 (NCT02625961) показало частоту полного ответа 38,8 % при наблюдении в течение 12,4 нед за пациентами с НМИРМП, не ответившими на внутрипузырную БЦЖ-терапию. Результаты II фазы исследования (одна группа пациентов с карциномой *in situ* ± папиллярная опухоль, получавших внутрипузырную БЦЖ-терапию и пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед в течение 2 мес или до прогрессирования, рецидива или неприемлемой токсичности) представил д-р Arjun Balag на конгрессе GU ASCO 2019. Первичной конечной точкой была частота полного ответа, вторичной — длительность ответа и безопасность. Из 102 пациентов, соответствовавших критериям включения, 63,7 % имели карциному *in situ*. Среднее число предшествующих инстилляциих вакцины БЦЖ было 12.

Полный ответ в течение 3 мес констатирован у 41 (40,2 %) пациента. Более того, среди 41 пациента с полным ответом в течение 3 мес. у 24 (58,5 %) отсутствие опухоли отмечено в течение в среднем 16,7 (от 5,9 до 28,2) мес. наблюдения, а среди 15 (36,6 %) пациентов с рецидивом после полного ответа не было отмечено прогрессии до мышечно-инвазивных форм.

В текущем году на конгрессе ASCO Ronald De Wit (Rotterdam, Netherlands) представил обновленные данные по этому исследованию.

С самого начала эксперт акцентировал внимание на нежелательных явлениях, отмеченных практически у всех пациентов (97,1 %). Однако связанных с лечением случаев НЯ было 65,7 %, в том числе в 19,6 % — иммуно-ассоциированные, и 29,4 % имели НЯ III–V степени. В числе осложнений, ассоциированных с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек, преобладали гипотиреозидизм (7,8 %), гипертиреозидизм (4,9 %), и пневмонит (2 %). Обновленный анализ результатов лечения 102 пациентов показал, что монотерапия пембролизумабом имеет высокую противоопухолевую эффективность у пациентов с карциномой *in situ* (с папиллярной опухолью или без нее), не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию и не подходящих для РЦЭ или отказывающихся от нее: частота полного ответа составила 41,2 %

(при оценке с длительностью наблюдения 13,5 мес.), при этом отсутствовали случаи прогрессирования до мышечно-инвазивной или метастатической формы.

Обновленные данные, представленные на ESMO-2019, показали, что пациенты, получавшие пембролизумаб 200 мг Q3W в течение 2 лет или до рецидива, прогрессирования либо неприемлемой токсичности, имели частоту полного ответа 41,2 %, и у 57,4 % продолжительность полного ответа превысила 12 мес. Ни у одного из 20 (47,6 %) пациентов, продемонстрировавших прогрессирование после полного ответа, не отмечено развития мышечно-инвазивного (T2) или метастатического процесса. Таким образом, это исследование важно представленными данными о возможности сохранения мочевого пузыря в тех случаях, когда его удаление, согласно стандартам, невозможно или противопоказано ввиду травматичности вмешательства.

В настоящее время проводится III фаза исследования по оценке эффективности и безопасности системной терапии пембролизумабом в сочетании с внутрипузырной БЦЖ-терапией НМИРМП высокого риска после индукционного курса внутрипузырной иммунотерапии (KEYNOTE-676, NCT03711032), результаты которого ожидаются.

Еще одна возможность использования ингибиторов PD-1/PD-L1 — внутрипузырное введение. Эксперты предполагают использование данного пути введения при персистирующем или рецидивирующем НМИРМП, а также потенциальное синергичное взаимодействие с вакциной БЦЖ. В настоящий момент проводится исследование I фазы в группе из 27 пациентов только для одного препарата этой группы — пембролизумаба (NCT02808143). [NYC](#)

Сергей Рева, к. м. н.



Отдалите  
прогрессирование

2 года без  
метастазов\*

## Назначение Эрлеады пациентам с нмКРРПЖ позволит<sup>1</sup>:

- ♦ жить без метастазов более 2 лет\*
- ♦ снизить риск метастазирования и смерти на 72%
- ♦ улучшить результаты последующего лечения\*\*
- ♦ сохранить качество жизни

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭРЛЕАДА. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению<sup>2</sup>. Регистрационный номер: РУ ЛП-005797. Торговое название препарата: Эрлеада. МНН: апалутамид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген. Показания к применению: препарат Эрлеада показан для лечения взрослых мужчин с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов. Противопоказания: женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек и печени. С осторожностью: у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол), CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), UДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (например, левотироксин, вальпроевая кислота), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (P-gp) (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1В1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол); у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза препарата Эрлеада составляет 240 мг (4 таблетки по 60 мг), препарат принимают внутрь один раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком. Препарат Эрлеада можно принимать независимо от приема пищи. Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость (30%), кожная сыпь (24% любой степени и 5% степени 3 или 4), снижение веса (16%), артралгия (16%), падения (16%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (12%) и гипотиреоз (8%). Передозировка: специфический антидот апалутамида отсутствует. При дозе, равной 480 мг 1 раз в сутки (в 2 раза выше рекомендованной суточной дозы), дозолимитирующей токсичности отмечено не было. При развитии передозировки необходимо прекратить прием препарата Эрлеада и начать общее поддерживающее лечение до уменьшения явлений клинической токсичности или ее разрешения. Особые указания: препарат Эрлеада не рекомендуется пациентам с судорогами в анамнезе или другими предрасполагающими факторами, в частности, черепно-мозговой травмой, недавно перенесенным инсультом (в течение одного года), первичными опухолями головного мозга или метастазами в мозгу. Если на фоне применения препарата Эрлеада развиваются судороги, применение препарата должно быть окончательно прекращено. У пациентов, получавших Эрлеаду, были отмечены случаи падений и переломов. Необходимо оценивать риск падений и переломов перед началом применения препарата Эрлеада, контролировать состояние пациентов во время лечения, а также необходимо рассмотреть возможность использования специализированных препаратов для костной ткани. Апалутамид является мощным индуктором ферментов и может являться причиной снижения эффективности многих широко используемых лекарственных препаратов. Поэтому до начала лечения апалутамидом следует проанализировать применение сопутствующих лекарственных препаратов.

<sup>1</sup> Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018 (v.1.0) - Smith - Time to metastasis (p.7)

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада ЛП-005797 от 16.09.2019 (v1.0) - Полная инструкция по препарату Эрлеада (p.1)

\* ВБМ АПА 40,5 мес vs ПБО 16,2 мес, \*\* снижение риска повторного прогрессирования на 51% [ВБП2]

нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ВБМ — выживаемость без метастазирования; ВБП2 — выживаемость без прогрессирования при последующем лечении; АПА — апалутамид; ПБО — плацебо



# 2020 Календарь мероприятий

Урология сегодня  
специализированное издание для урологов

ЯНВАРЬ					ФЕВРАЛЬ					МАРТ					АПРЕЛЬ					МАЙ					ИЮНЬ						
Пн	6	13	20	27	Пн	3	10	17	24	Пн	2	9	16	23	30	Пн	6	13	20	27	Пн	4	11	18	25	Пн	1	8	15	22	29
Вт	7	14	21	28	Вт	4	11	18	25	Вт	3	10	17	24	31	Вт	7	14	21	28	Вт	5	12	19	26	Вт	2	9	16	23	30
Ср	1	8	15	22	29	Ср	5	12	19	26	Ср	4	11	18	25	Ср	1	8	15	22	29	Ср	6	13	20	27	Ср	3	10	17	24
Чт	2	9	16	23	30	Чт	6	13	20	27	Чт	5	12	19	26	Чт	2	9	16	23	30	Чт	7	14	21	28	Чт	4	11	18	25
Пт	3	10	17	24	31	Пт	7	14	21	28	Пт	6	13	20	27	Пт	3	10	17	24	Пт	1	8	15	22	29	Пт	5	12	19	26
Сб	4	11	18	25	Сб	1	8	15	22	29	Сб	7	14	21	28	Сб	4	11	18	25	Сб	2	9	16	23	30	Сб	6	13	20	27
Вс	5	12	19	26	Вс	2	9	16	23	Вс	1	8	15	22	29	Вс	5	12	19	26	Вс	3	10	17	24	31	Вс	7	14	21	28

17–19

Ирландия, Дублин  
17-й съезд Онкоурологической секции EAU – ESOU20  
<https://esou.uroweb.org/>

23–25

Чешская Республика, Прага  
22-й Ежегодный конгресс Европейского общества сексуальной медицины (ESSM)  
<https://www.essm-congress.org/>

23–25

Турция, Стамбул  
Ежегодный конгресс Международного общества нейроурологии (INUS)  
[neuro-uro.org](http://neuro-uro.org)

23–26

Индия, Кочи  
53-я Ежегодная конференция урологического общества Индии  
<https://www.usicon2020.com/>

06–07

Россия, Москва  
XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020»  
<https://www.uroweb.ru>

09–11

США, Вашингтон  
12-й Международный симпозиум по визуализации и фокальной терапии рака простаты и рака почки  
<https://www.erasmus.gr/microsites/1190>

13–14

Россия, Самара  
VIII Международный симпозиум по репродуктивной и сексуальной медицине «Встреча на Волге»  
<https://www.uroweb.ru>

13–14

США, Сан-Франциско  
Конференция онкоурологической секции Американской ассоциации клинических онкологов (ASCO-GU)  
<https://gucasym.org/>

27

Россия, Краснодар  
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии»  
<https://www.uroweb.ru>

05–07

США, Орlando  
Ежегодное заседание Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин  
<http://www.isswshmeeting.org/>

05–08

Россия, Иркутск  
Второй Евразийский урологический форум «Байкал зовёт!» и XIII конференция урологов Восточной Сибири «Урология. Мужское здоровье взрослых и детей»  
<https://www.uroweb.ru>

07–10

Австралия, Сидней  
35-й Ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов EAU (EAU20)  
<https://eaucongress.uroweb.org/eau20>

21–23

Нидерланды, Амстердам  
Конгресс Европейской ассоциации урологических медсестер (EAUN20)  
<https://eauncongress.uroweb.org/eaun20/>

01–03

Египет, Александрия  
2-я Ежегодная Средиземноморская конференция малоинвазивной хирургии в урологии (MMISU 2020)  
<http://mmisu.org/>

02–03

Россия, Москва  
IX Всероссийская школа по детской урологии-андрологии  
<https://www.uroweb.ru>

09

Россия, Краснодар  
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии»  
<https://www.uroweb.ru>

23–24

Россия, Москва  
Московская урологическая школа  
<http://urostandart.moscow/>

23–25

Россия, Казань  
11-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии  
<http://kazan-onco2020.com/>

24–29

США, Сан-Диего  
Ежегодное собрание Американской ассоциации по изучению рака  
<https://www.aacr.org>

27–29

Россия, Сочи  
XVI конгресс «Мужское здоровье» с международным участием  
<https://www.uroweb.ru>

14–15

Россия, Симферополь  
Школа с хирургическим мастер-классом «Междисциплинарные вопросы сосудистой урологии в лечении заболеваний репродуктивных органов»  
<https://www.uroweb.ru>

15–18

США, Вашингтон  
Ежегодный съезд Американской ассоциации урологов (AUA)  
<https://www.aa2020.org/>

21–22

Россия, Москва  
Научно-практическая конференция по эндоурологии с международным участием «Актуальные вопросы эндоурологии» и V Конгресс урологов ОАО «РЖД»  
<https://www.uroweb.ru>

22–23

Беларусь, Минск  
7-я Балтийская встреча совместно с Европейской ассоциацией урологов (EAU) Baltic20  
[balticuroweb.org](http://balticuroweb.org)

28–30

Россия, Краснодар  
Мастер-класс «Эндоскопическая урология». Европейская школа урологов  
<https://www.uroweb.ru>

29–31

Россия, Сочи, Дагомыс  
19-й Конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России «Когнитивная андрология»  
<https://www.uroweb.ru>

29.05–02.06

США, Чикаго  
Ежегодный съезд Американского общества клинической онкологии (ASCO)  
<https://meetings.asco.org/am>

10–11

Россия, Санкт-Петербург  
V Юбилейный Невский урологический форум  
<http://uroforum.ru/>

15–17

Великобритания, Бирмингем  
Ежегодное собрание Британской ассоциации хирургов-урологов (BAUS)  
[baus.org.uk](http://baus.org.uk)

18–20

Украина, Киев  
Конгресс Ассоциации урологов Украины  
<https://www.uroweb.ru>

27–29

Канада, Виктория  
75-й Ежегодный съезд Канадской урологической ассоциации (CUA)  
<http://www.cuameeting.org/en/2020>



FEB  
22-23  
2020

REGISTER NOW [auanet.org/pcnl20](http://auanet.org/pcnl20)

PERFORM PERCUTANEOUS STONE REMOVAL  
FROM START TO FINISH ON CADAVERS



# PRACTICAL PCNL: FROM ACCESS TO EXIT

UC IRVINE MEDICAL CENTER | IRVINE, CA

Course Directors: *Ralph V. Clayman, MD, Jaime Landman, MD*

Designed for urologists and residents who want to feel more comfortable with PCNL  
Hands-on experience in all phases of the procedure  
Includes latest tips and tricks, including managing complications  
Expand your practice to offer PCNL to your patients



American  
Urological  
Association

1000 Corporate Boulevard  
Linthicum, MD 21090

ИЮЛЬ					АВГУСТ					СЕНТЯБРЬ					ОКТАБРЬ					НОЯБРЬ					ДЕКАБРЬ													
Пн	6	13	20	27	Пн	3	10	17	24	31	Пн	7	14	21	28	Пн	5	12	19	26	Пн	2	9	16	23	30	Пн	7	14	21	28							
Вт	7	14	21	28	Вт	4	11	18	25	Вт	1	8	15	22	29	Вт	6	13	20	27	Вт	3	10	17	24	Вт	1	8	15	22	29	Вт	1	8	15	22	29	
Ср	1	8	15	22	29	Ср	5	12	19	26	Ср	2	9	16	23	30	Ср	7	14	21	28	Ср	4	11	18	25	Ср	2	9	16	23	30	Ср	2	9	16	23	30
Чт	2	9	16	23	30	Чт	6	13	20	27	Чт	3	10	17	24	Чт	1	8	15	22	29	Чт	5	12	19	26	Чт	3	10	17	24	31	Чт	3	10	17	24	31
Пт	3	10	17	24	31	Пт	7	14	21	28	Пт	4	11	18	25	Пт	2	9	16	23	30	Пт	6	13	20	27	Пт	4	11	18	25	Пт	4	11	18	25		
Сб	4	11	18	25	Сб	1	8	15	22	29	Сб	5	12	19	26	Сб	3	10	17	24	31	Сб	7	14	21	28	Сб	5	12	19	26	Сб	5	12	19	26		
Вс	5	12	19	26	Вс	2	9	16	23	30	Вс	6	13	20	27	Вс	4	11	18	25	Вс	1	8	15	22	29	Вс	6	13	20	27	Вс	6	13	20	27		

03

Россия, Томск  
Конференция Российского общества онкоурологов в Сибирском федеральном округе  
<http://roou.ru>

05-07

Израиль, Тель-Авив  
5-й урологический симпозиум «Друзья Израиля» (FOIU)  
[foiu.comtecmed.com](http://foiu.comtecmed.com)

17-18

Япония, Токио  
22-й Всемирный конгресс по достижениям в области гастроэнтерологии и урологии  
<https://gastro.gastroconferences.com/>

25-29

Германия, Гамбург  
Всемирный конгресс по эндоурологии  
<https://wce2020.com/>

26-29

США, Лас-Вегас  
50-й ежегодный съезд Международного общества по недержанию мочи (ICS)  
[ics.org](http://ics.org)

10-13

ЮАР, Блумфонтейн  
33-й конгресс Южно-африканской урологической ассоциации (SAUA)  
<https://www.saua.co.za/>

11

Россия, Саратов  
Конференция Российского общества онкоурологов в Приволжском федеральном округе  
<http://roou.ru>

16-19

Португалия, Лиссабон  
Конгресс Европейского общества детских урологов (ESPU 2020)  
<https://congress2020.espu.org>

16-19

Россия, Казань  
Конгресс Российского общества урологов  
<https://www.uroweb.ru>

18-22

Испания, Мадрид  
Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)  
<https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Congress-2020>

25-27

Великобритания, Лондон  
9-я Ежегодная конференция Международного альянса по мочекаменной болезни  
<http://www.iaunet.org/>

01-02

Россия, Москва  
XV Международный конгресс Российского общества онкоурологов  
<http://roou.ru>

02 День уролога

08-10

Россия, Благовещенск – Китай, Хэйхэ  
XVII межрегиональная научно-практическая конференция урологов Дальнего Востока «Актуальные вопросы урологии и онкоурологии»  
<https://www.uroweb.ru>

8-11

Канада, Монреаль  
40-й конгресс Международного общества урологов (SIU)  
<https://www.siu-urology.org/congress-2019/siu-2020-save-the-date>

14-17

Республика Корея, Сеул  
Конгресс Урологической ассоциации Азии (UAA)  
<http://www.uaa2020.org/>

06-07

Казахстан, Алматы  
Центральноазиатский конгресс урологов  
<https://www.uroweb.ru>

09-10

Таиланд, Бангкок  
Международная конференция по урологии и андрологии  
<https://urologistmeeting.healthconferences.org/>

26

Россия, Новосибирск  
Новосибирская школа урологии «Современные взгляды на диагностику и лечение урологических заболеваний»  
<https://www.uroweb.ru>

02-04

США, Даллас  
21-й Ежегодный съезд Общества онкоурологов  
<https://suonet.org>

04

Россия, Краснодар  
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии»  
<https://www.uroweb.ru>

09-12

Германия, Мюнстер  
12-й Международный конгресс андрологов  
<https://www.andrology2020.de/>



# РОУ-на-Дону

*Пропустив мероприятие, его не наверстать. О том, для чего стоило посетить конгресс РОУ и почему следующее мероприятие надо запланировать на наступающий год — в редакционном материале УС.*

С 19 по 21 сентября 2019 г. в КВЦ «ДонЭкспо-центр» в г. Ростов-на-Дону состоялся XIX Конгресс Российского общества урологов. Всего в его работе приняли участие более 1000 специалистов, в том числе из США, Австрии, Великобритании, Греции и Италии.

Основная тема — междисциплинарный подход в урологии, его роль и перспективы развития. Проф. М.И. Коган и проф. А.З. Винаров посвятили свои сообщения инновациям в урологии, а также новым технологиям, отсутствие которых на местах не исключает необходимости быть осведомленными о них.

Проф. В.Б. Матвеев и проф. И.А. Абоян обратились к преимуществам многопрофильного лечения пациентов как онкоурологического, так и общеурологического профиля. Эффективность лечения большинства онкоурологических заболеваний возрастает во многом благодаря оптимальному сочетанию хирургических вмешательств и химиолучевой терапии, отметили эксперты. Лечение рака надпочечника на современном этапе невозможно без привлечения эндокринологов и лучевых диагностов, а также проведения онкологического консилиума. Проф. Б.К. Комяков в своем сообщении привел примеры сложных реконструктивных вмешательств у пациентов с протяженными стриктурами мочеточников, которые включают технически трудные абдоминальные этапы. Здесь нельзя не упомянуть роль абдоминальных хирургов как во время операции, так и в послеоперационном периоде, поскольку общехирургические осложнения зачастую выходят на первый план.

После торжественного открытия проф. П.В. Глыбочко представил опыт Сеченовского университета в развитии междисциплинарного подхода. Особого внимания заслуживают программы сотрудничества с иностранными клиниками, включая проведение многоцентровых клинических исследований (например, по резекции опухолей мочевого пузыря en-bloc). Кроме того, в университете создана программа подготовки врачей-исследователей, направленная на привлечение молодых талантов.

Участники отметили, что выставка оборудования и лекарственных препаратов по своим масштабам не уступала многим международным урологическим форумам и стала одной из крупнейших среди проводимых в Ростове-на-Дону медицинских мероприятий. Стенд, посвященный отечественному волоконному тулиевому лазеру, традиционно становится местом встречи эндоурологов. Эксперты соглашались: данная технология конкурентоспособна не только в РФ.

Среди лекарственных средств следует отметить появление на российском рынке феназопиридина — препарата для лечения болезненного мочеиспускания, в том числе на фоне установки мочеточниковых стентов. Остается дождаться публикации результатов клинических исследований, и данный препарат станет вариантом лечения для больных с воспалительными заболеваниями мочевого пузыря.

В рамках конгресса была возможность получить практические навыки. Так, курсы учебного центра Praxi Medica позволили отработать навыки чрескожного доступа под ультразвуковым контролем (на муляже), под рентгенологическим наведением (на симуляторе), а также освоить базовые манипуляции с гибким уретероскопом. Дискуссионный клуб по эндоурологии стал одним из наиболее ярких событий конгресса. А могло ли быть иначе, если одним из пригла-



**В президиуме конгресса**

шенных лекторов был проф. Evangelos Liatsikos? В завершение дебатов гости могли проголосовать, поддерживая одного из экспертов.

Проф. Vitaly Margulis из США представил новую концепцию лечения пациентов спонгиозной клеточным раком и опухолевым тромбом. Конечно, требуется провести клинические исследования, но возможность избежать травматичных доступов и использовать аппарат искусственного кровообращения благодаря неодювантной иммунотерапии эксперты признают привлекательной. Роль циторедуктивной нефрэктомии, безусловно, изменится после активного внедрения в клиническую практику новых препаратов для лечения метастатического почечно-клеточного рака. Проф. Shahrokh F. Shariat, один из членов рабочей группы клинических рекомендаций по мышечно-неинвазивному раку мочевого пузыря, подробно описал современный взгляд на лечение данной группы больных. БЦЖ-терапия, несмотря на свою эффективность, применяется недостаточно часто, а раннее выполнение радикальной цистэктомии в ряде случаев позволяет снизить риск системного прогрессирования. В сообщении по раку верхних мочевыводящих путей профессор описал роль биомаркеров

в диагностике и определении прогноза. Краеугольным камнем для органосохраняющего эндоскопического лечения остается дифференциация между поверхностными и инвазивными опухолями, и, к сожалению, биопсия не всегда имеет достаточную диагностическую точность. Christopher Chapple в сообщениях по уретральной хирургии показал возрастающую роль генной инженерии в создании тканей для замещения пораженного участка уретры. И хотя до применения в рутинной клинической практике пройдет еще немало времени, не вызывает сомнений то, что будущее уже рядом.

Европейская урологическая школа стала основным событием последнего дня конгресса. Evangelos Liatsikos и Steeve Doizi организовали уникальную секцию, посвященную проблемам эндоскопического лечения мочекаменной болезни и гиперплазии предстательной железы. От базовых принципов к хирургическим тонкостям, от того, как сделать правильно, к тому, что следует предпринимать, если операция пошла не по запланированному сценарию... Четыре часа пролетели на одном дыхании! Д-р Doizi представил важные особенности хирургической техники лазерной энуклеации,

а также описал различия между двумя технологиями — применением гольмиевого и тулиевого лазеров. Понятие анатомической эндоскопической энуклеации предстательной железы (АЕЕР) прочно вошло в обиход урологов, и вне зависимости от применяемой энергии хирургу нужно стремиться к полному удалению аденоматозной ткани с целью минимизации риска рецидива. Однако при этом не следует забывать об осложнениях, среди которых основное место занимает стрессовое недержание мочи. Разбор данного осложнения проходил в рамках представления клинического наблюдения ростовскими докторами. В ходе дискуссии оказалось, что в литературе ранее не было описано введение ботулинического токсина у пациентов после лазерной энуклеации с ургентным недержанием мочи. Модераторы секции подчеркнули важность не только прецизионной техники операции, чтобы избежать повреждения сфинктерного аппарата, но и диагностического этапа в случае развития послеоперационных осложнений.



**Симуляторы для отработки практических навыков**

Донская столица всегда тепло приветствует своих гостей. За последние годы в Ростове-на-Дону проходит уже третий крупный урологический форум. Все эти мероприятия запомнились благодаря особой атмосфере Донского края, высочайшему профессионализму и необыкновенному гостеприимству урологов Дона.

Следующий конгресс РОУ пройдет в сентябре 2020 г. в Казани. [УС](#)



**Выставочная экспозиция**



СДЕЛАЙТЕ ИГРУ  
СНОВА  
ВОЗМОЖНОЙ!

**Гардиум**  
| дутастерид



Увеличенная предстательная железа — основная причина СНМП на фоне ДГПЖ<sup>1</sup>. Без лечения рост железы обостряет состояние больного, вызывает все больше неудобств и заставляет жить по правилам заболевания<sup>2</sup>.

Назначение Гардиум может помочь мужчине вернуться в игру.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАРДИУМ. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-005368 ОТ 25.02.19. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ГАРДИУМ. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ДУТАСТЕРИД. АКТИВНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА: ДУТАСТЕРИД 0,500 МГ. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: ПРОДОЛГОВАТЫЕ НЕПРОЗРАЧНЫЕ КАПСУЛЫ СВЕТЛО-ЖЕЛТОГО С КОРИЧНЕВАТЫМ ОТТЕНКОМ ЦВЕТА РАЗМЕРОМ 6 СО ШВОМ, НАПОЛНЕННЫЕ БЕСЦВЕТНЫМ ИЛИ ЖЕЛТОВАТЫМ РАСТВОРОМ, БЕЗ МАРКИРОВКИ. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРЕПАРАТ ГАРДИУМ НАЗНАЧАЮТ ПАЦИЕНТАМ:

- В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ УМЕНЬШЕНИЯ ЕЕ РАЗМЕРОВ, ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ, УЛУЧШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ, СНИЖЕНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ И НЕОБХОДИМОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

- В КАЧЕСТВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С А1-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ УМЕНЬШЕНИЯ ЕЕ РАЗМЕРОВ, ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ, УЛУЧШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ, СНИЖЕНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ И НЕОБХОДИМОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. В ОСНОВНОМ ИЗУЧАЛАСЬ КОМБИНАЦИЯ ДУТАСТЕРИДА И А1-АДРЕНОБЛОКАТОРА ТАМСУЛОЗИНА. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: ВНУТРЕЬ ОДИН РАЗ В СУТКИ НЕЗАВИСИМО ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. КАПСУЛЫ ПРЕПАРАТА ГАРДИУМ СЛЕДУЕТ ГЛОТАТЬ ЦЕЛИКОМ, НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ, НЕ ОТКРЫВАТЬ, ПОСКОЛЬКУ СОДЕРЖИМОЕ КАПСУЛЫ МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ РАЗДРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ РОТОГЛОТКИ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: ПРЕПАРАТ ПРОТИВПОКАЗАН ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ДУТАСТЕРИДУ ИЛИ ЛЮБОМУ КОМПОНЕНТУ ПРЕПАРАТА И ДРУГИМ ИНГИБИТОРАМ Б А-РЕДУКТАЗЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОТИВПОКАЗАНО ЖЕНЩИНАМ И ДЕТАМ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОТИВПОКАЗАНО ПАЦИЕНТАМ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ИЗМЕНЕНИЕ (СНИЖЕНИЕ) ЛИБИДО, НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ, ИЗМЕНЕНИЯ ГРУДНЫХ ЖЕЛЕЗ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: ФЕРТИЛЬНОСТЬ: ВЛИЯНИЕ ДУТАСТЕРИДА В СУТОЧНОЙ ДОЗЕ 0,5 МГ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМЫ ИЗУЧАЛОСЬ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ВОЗРАСТЕ 18-52 ЛЕТ НА ПРОТЯЖЕНИИ 52 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО 24 НЕДЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. КОНЦЕНТРАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИХ МОРФОЛОГИЯ НЕ ИЗМЕНЯЛИСЬ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. СРОК ГОДНОСТИ: 2 ГОДА. НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: ОТПУСКАЮТ ПО РЕЦЕПТУ.

1. УРОЛОГИЯ. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / ПОД РЕД. Ю. Г. АЛЯВА, П. В. ГЛЫБОЧКО, Д. Ю. ПУШКАРЯ. — 2017 — 544 С.

2. SPEAKMAN, M. BURDEN OF MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) SUGGESTIVE OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH) — FOCUS ON THE UK. BJU INT. 2015 APR;115(4):508-19.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ООО «ТЕВА» РОССИЯ, 115054, Г. МОСКВА, УЛ. ВАЛОВАЯ, Д. 35 Тел.: +7 (495) 644 22 34, ФАКС: +7 (495) 644 22 35 WWW.TEVA.RU

**ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.**

GARD-RU-00002-DOK-PHARM



## Маскулинность без WOW-эффекта

Увеличение толщины полового члена — не истинно реконструктивная, а чаще эстетическая операция.

Ее необходимость — вопрос дискуссионный в каждом случае, однако востребованность открытости проблемы и академического внимания к ней — вне сомнений. О рисках самоаугментации и настроенных профессионального сообщества — в специальном материале УС.



**Павел Сергеевич Кызласов**

Д-мн., руководитель центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный уролог ФМБА России



**Светлана Леонидовна Первых**

гистолог Клиники доказательной медицины DocMed

До сих пор есть мужчины, которые проводят аугментацию полового члена самостоятельно. По рекомендациям из Интернета, по рецептам от друзей. «К сожалению, таких мужчин немало, и нередко они остаются пенильными инвалидами», — отметил проф. П.С. Кызласов, выступая в рамках конгресса ROU.

В текущем году в журнале Forensic Science, Medicine and Pathology описан случай летального исхода после самостоятельной инъекции жидкого силикона в половой член [1]. Авторы публикации подчеркивают, что жидкий силикон остается популярным материалом «подпольной косметологии». Не менее популярны, чем химические вещества, лекарственные средства и медицинские устройства, которые не влияют на толщину полового члена и небезопасны при применении с данной целью, но все же используются.

Д-р David B. Sarwer отмечает, что тема эстетической медицины применительно к гениталиям долгие годы замалчивалась в академических кругах, с чем может быть связано искажение реального представления о проводимых манипуляциях и их исходах [2]. Отчасти по этой же причине не сформированы четкие и единые алгоритмы оказания помощи пациентам. Такой остракизм в отношении пенильной аугментации не совсем понятен: мужчины, желающие увеличить половой член, вряд ли отличаются от других пациентов, обращающихся к специалисту эстетической медицины — например, по поводу коррекции груди или ушей.

### Пациенты

Половой член — символ маскулинности с особым к нему отношением сангичных времен. И если не каждый мужчина говорит об этом вслух, то почти каждый думает: собственные рост и вес интересуют меньше, чем размер полового члена, отмечает Marah C. Hehemann с соавт. в обзоре Penile Girth Enlargement Strategies: What's the Evidence?, опубликованном в текущем году в Sexual Medicine Reviews [3]. Ссылкой на Veale D. с соавт. и Lever J. с соавт. авторы обзора обращают внимание, что в общей популяции более 90 % мужчин всех возрастов считают, что их половой член меньше, чем у других.

В среднем длина и окружность полового члена в эрегированном состоянии составляют 13 и 11 см соответственно. И, как подчеркивает проф. П.С. Кызласов, чаще всего у мужчины половой член вписывается в показатели нормы.

Поэтому и при обсуждении необходимости коррекции и проведения того или иного вмешательства врач в первую очередь должен убедиться в общем благополучии физического состояния пациента. Как отмечает David B. Sarwer, до 15 % мужчин, обратившихся за эстетическими процедурами, неверно воспринимают собственное тело, имеют так называемую дисморфофобию (BDD, body dysmorphic disorder). Более 90 % мужчин, имеющих данное нарушение, после проведенного лечения не испытывают улучшения психоэмоциональных симптомов. Соответственно, вопрос оказания помощи должен решаться мультидисциплинарно — в том числе с привлечением психолога и психиатра.

Возможно, что пациенту потребуется медикаментозная терапия, целью которой может быть не истинное увеличение диаметра полового члена, а снятие психоэмоциональной симптоматики и тревожности. Marah C. Hehemann с соавт. предупреждают, что добавки, позиционируемые как «натуральные энхансеры», стали гигантской и богатейшей частью пищевой промышленности и рынка БАД, хотя в отношении ни одной из промотируемых по данным показаниям БАД нет научного подтверждения или одобрений со стороны регуляторных органов. Кроме того, многие из них содержат ряд известных опасных веществ.

**До 15 % мужчин, обратившихся за эстетическими процедурами, неверно воспринимают собственное тело, имеют так называемую дисморфофобию. Более 90 % мужчин, имеющих данное нарушение, после проведенного лечения не испытывают улучшения психоэмоциональных симптомов. Соответственно, вопрос оказания помощи должен решаться мультидисциплинарно — в том числе с привлечением психолога и психиатра.**

Что же касается официальной медицины, то в научном сообществе рассматривалась вероятность применения ингибиторов ФДЭ-5 (иФДЭ-5) для увеличения окружности полового члена. Помимо известного механизма, обеспечивающего эрекцию при их применении, препараты данного класса также оказывают значительное влияние на регенерацию тканей полового члена — это показано в экспериментальном и клиническом опыте по пенильной реабилитации после простатэктомии [5]. Вопрос же о влиянии иФДЭ-5 на физиологически здоровый орган остается неисследованным и открытым.

Идея применения вакуумных и тракционных методик, учитывая накопленные данные и понимание механизма действия в целом, считается несостоятельной [6].

### Инъекционная терапия

Самым эффективным методом увеличения окружности полового члена был и остается хирургический подход — использование кожно-фасциального лоскута на питающей сосудистой ножке. Однако, учитывая высокую инвазивность, а также необходимость владения микрохирургической техникой, данная мето-

дика не получила повсеместного распространения. Кроме того, оценивая риски и предполагаемую эффективность вмешательства, хирург, вероятнее всего, будет пытаться избежать такой операции, если она не носит реконструктивного характера.

«Мечтой специалистов и пациентов остается разработка минимально инвазивного метода, имеющего длительный, но не перманентный период действия», — отмечает С.Л. Первых.

Очевидно, что наиболее перспективными считаются косметические наполнители мягких тканей, применение которых, согласно данным American Society of Plastic Surgeons, за последние 20 лет увеличилось на 312 % и в настоящее время составляет почти 2,7 миллиона процедур в год [7]. Филлеры, включающие гиалуроновую кислоту, гидроксилатит кальция, коллаген, полиметилметакрилатные микросферы (ПММА) и некоторые другие, используются для бесчисленных видов минимально инвазивных косметологических процедур и исследуются для увеличения окружности полового члена.

П.С. Кызласов отмечает, что немногие методики, зарекомендовавшие себя в косметологии, подходят для увеличения окружности полового члена. Так, применение гиалуроновой кислоты в данном случае скомпрометировано

новых матриц для засеивания клеточными культурами, разработки систем доставки противоопухолевых лекарств и 3D-принтинга в медицинских целях.

«Микросферы ПМК являются не филлером в привычном всем понимании, а инъекционным имплантом. Они инициируют неоклагенез и эластогенез фибробластами, а также увеличение объема межклеточного вещества, в основном состоящего из гиалуроновой кислоты, — поясняет С.Л. Первых. — Именно это позволяет формировать устойчивый к механическим воздействиям объем с длительным сроком сохранения, имеющий полное сродство к собственным тканям».

Учитывая механизм действия, не стоит ожидать моментального WOW-эффекта. Увеличение объема, заметное сразу после проведения манипуляции, в основном связано с наличием водного компонента, который используется для разведения микросфер биоматериала. Эффект, обеспечиваемый этим механизмом, проявляется несколько позже и остается заметным на протяжении 12–18 месяцев [9].

Настоящий инъекционный имплант зарегистрирован в РФ недавно, и немногие специалисты и клиники успели составить собственное мнение о его реальных преимуществах. На базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 10 пациентам уже проведено введение препарата PowerFill для утолщения полового члена. Срок наблюдения — в пределах 6 месяцев. «Мы можем отметить высокую эффективность данного метода, — говорит П.С. Кызласов. — Он не требует владения сложной хирургической техникой, проводится под местной анестезией. Утолщение полового члена с использованием данной методики позволяет выполнить манипуляцию в амбулаторном порядке».

По словам проф. П.С. Кызласова, все пациенты остались удовлетворены косметическим эффектом. «Тем не менее мы не можем отрицать наличие некой кривой обучения, — подчеркнул Павел Сергеевич. — Я думаю, что с увеличением числа пролеченных мужчин мы сможем добиваться более внушительных косметических результатов».

### Недостаточность ли?

Gemma Sharp и Jayson Oates опубликовали в текущем году в журнале SoMe and Behavioral Science данные интервьюирования 6 мужчин, прошедших аугментацию полового члена. Они отмечают, что в среднем в популяции может быть искажено понятие «нормального» полового члена в силу влияния социокультурных факторов. И, соответственно, этим кодам должен быть создан противовес — полноценная профессиональная дискуссия. «Пациентам должна быть дана полноценная и понятная информация о параметрах нормы в отношении полового члена», — отмечают авторы статьи.

Недостаточность окружности полового члена остается предметом дискуссии и не будет лишена субъективизма. Недостаточность же полноценной информации о медицинских способах коррекции полового члена — явление практически очевидное. Стигматизация этой темы в профессиональных кругах создает нездоровую атмосферу, препятствующую развитию и распространению проверенных и относительно безопасных методик. [УС](#)

Список литературы находится в редакции



# Аугментация с правовой поддержкой

*Профильные профессиональные организации такую проблему, как недостаточная толщина пениса, в рекомендациях не выделяют. Об аугментации с правовой поддержкой, междисциплинарном взаимодействии и потенциально опасных пациентах — специально для УС.*



**Ника Джумберович Ахмедяни**

Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководитель направления мужской сексуальной и репродуктивной медицины Европейского медицинского центра

Не существует точной статистики по вопросам объективной и субъективной недостаточности окружности полового члена у россиян или в мире в целом. Довольно расплывчаты и субъективны представления и о тенденциях в запросах мужчин на аугментацию полового члена. По данным ограниченных по объему эпидемиологических исследований отмечено, что около 70 % мужчин не до конца удовлетворены его размерами; более 90 % мужчин желали бы увеличить окружность пениса.

В каких ситуациях и кому показано увеличение окружности полового члена? Какие методы должны быть применены и в каких случаях? Достигнуто ли единогласие между разными профессиональными ассоциациями, так или иначе имеющими отношение к данному вопросу?

Ни на один из поставленных вопросов невозможно ответить однозначно и утвердительно. Существует ряд профильных медицин-

ских сообществ, которые рассматривают тактику ведения пациентов с теми или иными сексуальными нарушениями. Это Европейская урологическая ассоциация (EAU), Американская урологическая ассоциация (AUA), а также Международное и Европейское общества по сексуальной медицине. Однако в клинических рекомендациях указанных профессиональных организаций отсутствует упоминание такой проблемы, как недостаточная толщина пениса как частного проявления малого полового члена.

Само ощущение недостаточности окружности органа сугубо субъективно — в настоящий момент также не существует норм окружности ствола пениса. И поэтому любой пациент с синдромом малого полового члена требует прежде всего психологической (нередко психиатрической) оценки и помощи. Перед нашими коллегами мы ставим задачу оценить дееспособность пациента, подтвердить отсутствие психопатологической отягощенности и допустимость генитальной операции.

Многие пациенты с так называемым малым половым членом могут быть отнесены к большим дисморфофобией, которая констатируется при неправильном восприятии своего тела. Иными словами, при наличии среднестатистических размеров пениса мужчина может считать его маленьким. Но такие пациенты попадают под юрисдикцию психиатров и не должны быть оперированы урологом

с целью увеличения органа. Это связано с тем, что лица с генитальной дисморфофобией потенциально опасны в плане необоснованных претензий к хирургу после операции, что обусловлено их пеоцентричностью (навязчивой «защитленностью» на характеристиках полового члена).

В трети случаев, когда пациент имеет действительно малые размеры полового члена (длина менее 11 см), выявляется гипогонадизм, в связи с чем требуется участие эндокринологов. Но надо отметить, что никакие урологические расстройства с малым половым членом статистически не взаимосвязаны.

Учитывая субъективность критериев нормальной окружности данного органа, разумеется, субъективны и критерии успешности лечения. Мы не можем стремиться к каким-то стандартным показателям, и каждый пациент требует исключительного и индивидуального подхода. Врач предполагает заранее оговоренные результаты операции, которые обсуждены с пациентом до вмешательства в рамках возможностей хирургической аугментации. Обычно речь идет об определенной длине окружности пениса с небольшим разбросом показателей.

Основная проблема состоит в том, что в России фактически большая часть методов аугментации диаметра полового члена не имеет правовой поддержки. Так, стандартные филлеры для данных целей неприменимы, так как указание о возможности их примене-

ния для увеличения окружности полового члена отсутствует в зарегистрированных показаниях. Недавно в РФ появился новый филлер на основе полимолочной кислоты — он зарегистрирован в соответствии с юридическими требованиями и, как показывает наш опыт, дает довольно ощутимый аугментационный эффект.

Применение коллагеновых матриц и силиконового протеза Penupa в России вне закона, так как указанные импланты не прошли регистрацию в нашей стране. Аугментация полового члена лоскутом прямой мышцы живота — процедура рискованная и может закончиться гибелью лоскута с гнойно-септическими осложнениями.

Соглашусь, что поднятый на страницах УС вопрос требует большего профессионального внимания и, вероятно, более открытой дискуссии между врачами и пациентами. До сих пор в нашей стране довольно много мужчин, которые пренебрегают возможностями медицинской помощи и, ощущая неудовлетворенность размерами полового члена, прибегают к нетрадиционной помощи и так называемой самоаугментации. Как правило, применение немедицинских изделий или попытки получить лечение в немедицинских центрах (и даже дома!) приводят к ужасающим и в том числе инвалидизирующим последствиям. И значительную роль в том, что такие ситуации до сих пор остаются возможными, играет в том числе недостаточное академическое внимание к проблеме как таковой. **УС**

**Расширь ВОЗМОЖНОСТИ**  
утолщение полового члена

PowerFill  
1000 мг/мл  
Матрица для инъекций для мужской и женской интимной пластики

Зарегистрировано как медицинское изделие (регистрационное удостоверение № РЗН 2018/7434 от 04.03.2019).

Россия, 119602, г. Москва, ул. Покрышкина домовл. 8, пом. XVIII, офис № 25  
Телефон: +7 (926) 852-75-64  
E-mail: reussircompany@gmail.com

<http://reussircompany.com>

Реклама



# История утолщений

Борьба с последствиями туберкулеза — задокументированное начало развития методик утолщения полового члена. О немедленном успехе, катастрофических последствиях и современных материалах — в таймлайне на основании публикаций в PubMed.

## 1 ВАЗЕЛИН И ПАРАФИН

В 1899 году Роберт Герсуни, хирург из Вены, ввел в мошонку вазелин, чтобы исправить дефект отсутствия яичка у пациента, прошедшего орхидэктомии по поводу туберкулезного эпидидимита. Немедленный успех операции побудил его использовать это средство в качестве наполнителя для дефектов мягких тканей. Впоследствии Г. Экштейн использовал парафин, температура плавления которого более высока, что не позволяет имплантированному материалу размягчиться в физиологических условиях.

Вазелин и парафин использовались по косметическим показаниям, а также для лечения урогенитальных свищей и коррекции дефектов полового члена до 3-й декады XX века. Даже при первоначальных хороших результатах были неизбежны вторичные или поздние тяжелые осложнения, связанные в основном с дисперсией парафина.

## 2 ЖИР

Аутологичная инъекция жира применяется в течение нескольких десятилетий. Выживаемость аспирированных адипоцитов, даже в случае имплантации в ложе с высокой васкуляризацией тканей, низка. Помимо резорбции или деградации липоцитов, могут наблюдаться отторжение жировых клеток и жировой некроз. Описан случай немедленной смерти 30-летнего мужчины в результате жировой эмболии сразу после инъекции в половой член. Инъекции аутологичного жира в половой член должны рассматриваться как экспериментальный метод, а потенциальные риски должны быть в полной мере обсуждены с пациентом.

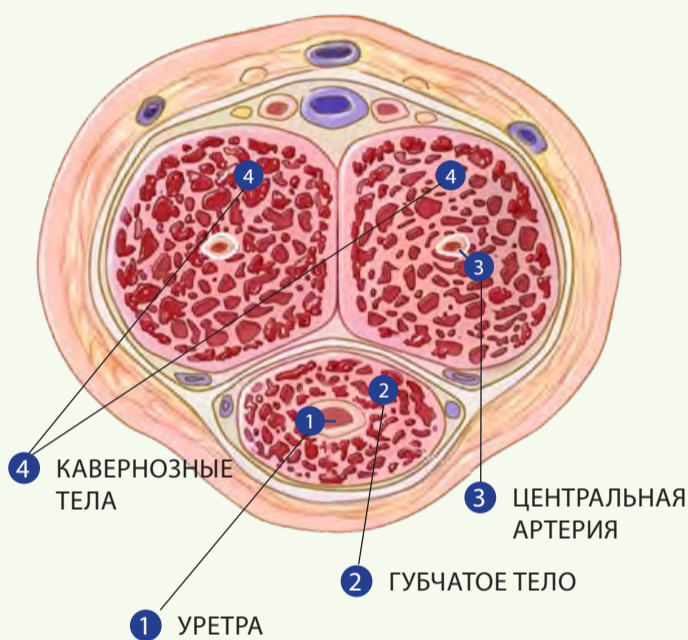
## 3 СИЛИКОН

Жидкий инъекционный силикон (LIS, liquid injectable silicone) вошел в медицину в 1940-х годах в Японии, Германии и Швейцарии; популяризован в США в 60-х годах прошлого века. В 1973 году был описан случай применения силикона для введения в половой член, после чего пациенту потребовалась хирургическая помощь из-за болезненности и воспаления.

Силикон инъекцировался в больших объемах, что привело к катастрофическим результатам, и его применение было приостановлено FDA в 1976 году и даже криминализовано в Неваде в 1975 году.

Изменение методологии введения силикона позволило снизить количество и выраженность нежелательных явлений. И хотя индивидуальные реакции организма могут варьироваться, как правило, инъекции приводят к инфильтрации многоядерных гигантских клеток, фибробластическому отложению коллагена вокруг псевдокистозных вакуолей и потенциально — к облитерации микроциркуляторного русла. Сообщалось о случаях абсцесса, миграции силикона и других осложнениях; к числу симптоматических реакций на инъекцию в половой член относятся тяжелый отек, гранулема и сексуальная дисфункция. Описаны случаи силиконового эмболии, силиконового пневмонита и полиорганной недостаточности при применении LIS в косметологии.

Хотя инъекция LIS с успехом использовалась по отдельным показаниям, безопасность и эффективность для увеличения окружности полового члена еще предстоит определить, в связи с чем использование этой методики вне клинического протокола не рекомендуется.



## 4 ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Гиалуроновая кислота имеет хороший профиль безопасности и одобрена FDA во многих формах. Пациенты и врачи отмечают значительное увеличение окружности полового члена сразу после введения и на протяжении нескольких месяцев после манипуляции. Могут присутствовать нарушения сексуальной функции и изменение чувствительности полового члена; после введения в половой орган случаев артериальной эмболизации не зафиксировано.

Применение гиалуроновой кислоты для увеличения окружности полового члена скомпрометировано сокращенным периодом сохранения эффекта — это связано с механической нагрузкой на орган.

## 6 ПМК

Поли-DL-лактид, полимолочная кислота — полностью биодеградируемый алифатический термопластичный полимер, в связи с чем исключены проблемы, характерные для частично распадающихся или не распадающихся имплантируемых материалов. ПМК стимулирует выработку коллагена и эластигена собственными клетками, в связи с чем эффект сохраняется более длительно — до 18 месяцев. К настоящему времени в литературе отсутствуют описания тяжелых нежелательных явлений, компрометирующих применение данного полимера для увеличения окружности полового члена. Однако опыт применения в аугментации головки пока очень мал, в связи с чем ПМК не может быть предложен в качестве метода выбора.

## 7 МАТРИКСНЫЕ ИМПЛАНТЫ

Penuma® — первый и единственный имплант, одобренный FDA для увеличения окружности полового члена. Подбирается в соответствии с индивидуальными размерами, имплантируется через разрез в лобковой области. Может быть использован до или после протезирования полового члена.

## 5 ПММА

Полиметилметакрилатные микросферы (ПММА) — неабсорбирующийся наполнитель мягких тканей. Отмечена вероятность деформаций (узловатость, ребристость, вмятины и пустоты) при его применении, также в литературе подчеркивается сложность удаления импланта.

## ПРИМЕНЕНИЕ ФИЛЛЕРОВ

- 1500 лет назад** Укусы ядовитых насекомых, введение под кожу различных предметов (из золота, слоновой кости, драгоценных камней и пр.)
- 1875** R. Gersuny осуществил введение вазелина
- 1893** Gustav Adolf Neuber использовал для введения небольшие фрагменты жира
- 1902** H. Eckstein модифицировал метод Gersuny, заменив вазелин парафином
- 1906** M.L. Heidingsfeld представил первый отчет о неблагоприятных последствиях, возникающих при инъекции масла
- 1910** Erich Lexer в книге «Die Freien Transplantationen» описал процедуру липофиллинга
- 1917** J. Fermiet и F. Fermiet сообщили о возникновении опухолей после введения минерального масла
- 40-е** Начало использования силикона
- 50-е** Инъекционные наполнители с желатиновой основой

- 70-е** Применение полиакриламидных гелей
- 80-е** Появление инъекционного коллагена
- 80-е** Отказ от липофиллинга
- Начало 90-х** Запрет на использование силиконового геля в качестве филлера во многих странах
- 90-е** Препараты на основе гиалуроновой кислоты
- 90-е** Возрождение липофиллинга
- 90-е** Применение полимолочной кислоты
- 1998** Полиакриламидный гель запрещен для маммопластики в России
- 2003** FDA одобрило первый дермальный филлер на основе гиалуроновой кислоты
- 2018** Одобрен высокотехнологичный инъекционный имплантат на основе полимолочной кислоты



R. Gersuny (1844–1924)



# Эндоурология: день сегодняшний и завтрашний (обзор основных событий 37-го Всемирного конгресса эндоурологов)

На 37-м Всемирном конгрессе эндоурологов, прошедшем осенью 2019 г. в Абу-Даби (Объединенные Арабские Эмираты), ведущие специалисты обсудили последние результаты научных исследований, а также новые достижения в эндоурологии и минимально инвазивной хирургии. Остановимся подробнее на некоторых важных темах, которые были освещены в ходе симпозиума, и сообщениях, имеющих практическую значимость.



**Жам Охунов/  
Zham Okhunov**

Department of Urology,  
University of California,  
Irvine



**Андрей Афиони/  
Andrew Afyouni**

Department of Urology,  
University of California,  
Irvine

## Симуляционные техники — настоящее и будущее мировой урологии

Обучающие симуляционные эндоурологические технологии в последние годы продолжали совершенствоваться на базе передовых компьютерных разработок. Сегодня урологи всего мира используют инновационные разработки для лучшего понимания анатомических особенностей и моделирования операции, чтобы минимизировать объем вмешательства на операционном столе. Общепризнана важность изучения симуляционных техник с самого начала обучения. Так, исследование, проведенное Т. Rogers и его коллегами из Всемирного института робототехники во Флориде (США), показало, что молодые урологи лучше, чем врачи прежних поколений, усваивали навыки роботизированной хирургии, несмотря на то что время работы с роботизированной консолью или симулятором у всех было одинаковым.

Конкурентное снижение стоимости новых разработок увеличило доступность хирургических тренажеров для урологов. Эффективные не только с клинической точки зрения, но и по экономическим показателям фантомы продемонстрировали свою ценность в таких проектах, как исследование L.G. Patni и соавт. из Института урологии Тейнакш (Индия): для отработки техники трансуретральной резекции (ТУР) простаты был изготовлен тренажер... из колбасок Или, например, созданное S.L. Best с соавт. из Университета Висконсина (США) устройство — симулятор для фиброуретероскопии, переделанный из лабиринта конструктора Lego™.

Состоялись и презентации принципиально новых синтетических материалов. В работе команды ученых из Университета Рочестера (США) под руководством А. Ghazi по использованию гидрогеля в создании высококачественных искусственных тканей применена 3D-печать с персонализированным хирургическим моделированием. Несмотря на то что исследование находится на начальной стадии, д-р Ghazi и его коллеги уже применяли гидрогель для изготовления искусственных органов и анатомических фрагментов, повторяющих структуру почечной паренхимы и сосудов, — вплоть до появления кровоточивости на разрезе.

## Инновационные методики в лечении ДГПЖ

На прошлогоднем симпозиуме были представлены 44 постера, 3 операции в онлайн-режиме и специальные пленарные сессии, где обсуждались последние достижения в диагностике

и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Продолжает расширяться сфера применения эндоскопической энуклеации. В ходе процедуры чаще всего используется гольмиевый лазер мощностью свыше 100 Вт. Однако недавние исследования предложили ряд модификаций в технике гольмиевой эндонуклеации ДГПЖ. В частности, О. Obi-Njoku и соавт. из Королевского колледжа хирургов (Лондон, Великобритания) представили данные о высокой эффективности и безопасности гольмиевого лазера низкой мощности (50 Вт) при лечении симптомной ДГПЖ. Кроме того, Y. Hussein с коллегами из Бергамо (Италия) продемонстрировали, что впечатляющие результаты могут быть получены с еще менее мощным (30 Вт) лазером, что означает снижение затрат, лучшую сохранность тканей и снижение частоты недержания мочи. Это объясняется лучшим контролем проникновения лазерного излучения непосредственно в железу и окружающие ткани наряду с меньшим коагуляционным повреждением нервных стволов.

Еще один относительно новый способ, обсужденный на конгрессе, — водоструйная абляция (акваабляция), когда вода используется не как ирригант, а как средство для рассечения ткани простаты. По результатам 2-летнего исследования T. Vach и соавт. из клиники Asklepios (Гамбург, Германия) показаны сходная эффективность акваабляции и ТУР при послеоперационной оценке по шкале IPSS (акваабляция — 14,7 vs ТУР — 14,9 баллов,  $p=0,8304$ ), улучшение параметров максимальной мочевого струи ( $Q_{max}$ ) (акваабляция — 11,2 vs ТУР — 8,6 см<sup>3</sup>/с,  $p=0,1880$ ), значительное снижение величины ПСА (аква-



абляция — 0,7 vs ТУР — 1,2 пунктов;  $p=0,1816$ ). Показатели частоты повторных операций по прошествии 12 месяцев составили 1,7 % в случае акваабляции и 0 % для ТУР ( $p=0,4219$ ). Тем не менее ввиду относительной новизны метода необходимы дальнейшие исследования для уточнения его места в хирургии ДГПЖ.

## Роботизированные «руки» хирурга

Робот-ассистированные (РА) и лапароскопические операции находят применение в лечении широкого спектра урологических заболеваний и злокачественных новообразований мочевого пузыря. При эффективном использовании эти технологии дают хирургам высокоточный инструмент минимизации риска интраоперационного повреждения близлежащих нервов на фоне сокращения восстановительного периода после операции у многих пациентов. Так, А. Territo с коллегами (Независимый Университет Барселоны,

Испания) изучали динамику обучения роботизированной трансплантации почки. Установлено, что для получения положительных технических результатов необходимо провести примерно 25 операций и что сложность действий тандема хирург — ассистент чрезвычайно важна при сокращении времени наложения сосудистого анастомоза. М. Iorga и коллеги из Нью-Йоркского Медицинского колледжа (США) продемонстрировали модифицированную лапароскопическую РА-простатэктомию, позволяющую сократить время операции (модифицированная методика (ММ) — 125±23 vs РА — 112±17 мин,  $p=0,0017$ ), а также снизить частоту недержания мочи в послеоперационном периоде на протяжении 3 месяцев (ММ — 41,5 % без инконтиненции vs РА — 69,9 %,  $p=0,0059$ ) и полугода (ММ — 98,1 vs РА — 85,0 %,  $p=0,0313$ ).

## Применение лазеров при мочекаменной болезни

Множество докладов было посвящено диагностике, профилактике, консервативному и хирургическому лечению мочекаменной болезни (МКБ). Наиболее интересные сообщения содержали сравнение производительности тулиевого волоконного лазера с обычным гольмиевым аналогом. В.Е. Knudsen с соавт. (Университет Огайо, США) показали, что тулиевое волокно толщиной 150 мкм имеет большую пиковую мощность, чем гольмиевое (242 мВт). Использование более тонкого волокна со своей стороны дает преимущества при уретероскопии и чрескожной нефролитотомии, так как остается больше пространства для ирригации, визуализации и эффективного удаления камней.

скую практику (например, преимущества миниперкутанных вмешательств в сравнении с ретроградными внутривидеоскопическими процедурами при наличии камней <3 см). Были представлены такие инновации в лазерной литотрипсии, как технология Мозеса, «паровой туннель», а также использование новых видов мочеточникового кожуха, таких как Cleopatra, для улучшения эффективности полного удаления камней и интраоперационного снижения давления в чашечно-лоханочной системе.

## Современный подход к медикаментозной терапии

Ряд исследований был посвящен изучению препаратов и процедур, рутинно используемых в клинике для профилактики повторного камнеобразования либо уменьшения постоперационного болевого синдрома. Исследование, представленное J.M. Hollingsworth и соавт. из Мичиганского университета (США), показало, что из 28 000 пациентов, перенесших уретероскопию, 51,2 % ранее не получали опиоиды, при этом 6,2 % таких больных, которым подобные препараты прежде не назначались, длительно используют их после этой процедуры. В другом сообщении было показано, что значительная часть пациентов, лекарственный анамнез которых не включал прием опиоидов, продолжают их прием (с соответствующим продлением рецептурных назначений) вплоть до 6 месяцев от момента вмешательства. Эти результаты должны служить предупреждением о необходимости пересмотра схем назначения медикаментов этого класса после уретероскопии и возможной замены их на ненаркотические анальгетики.

Дискуссия д-ра S.L. Best и д-ра О. Shah была посвящена вопросу о том, какая терапия нужна при МКБ: эмпирическая или таргетная. Был сделан вывод о том, что, хотя в обоих случаях образование камней предотвращается, оценка суточной мочи и метаболические тесты, доступные сегодня в любом медицинском учреждении мира, используются недостаточно. Присутствовавшие пришли к единому мнению о необходимости широкой разъяснительной деятельности со стороны сообщества эндоурологов в целях профилактики заболевания — ограничиваться удалением уже имеющихся конкрементов сегодня абсолютно недостаточно.

Наконец, впечатляющее заключение исследования, представленное К. Коо и коллегами (Университет Джона Хопкинса, Мэриленд, США), оценило значение различных добавок, наиболее часто используемых пациентами для лечения МКБ. Оказалось, что у 84 % из 27 коммерчески доступных добавок, предназначенных для приема при мочекаменной болезни, нет результатов опубликованных исследований, которые подтверждали бы заявленное действие, или же имеющиеся данные представляют противоречивые либо необоснованные доказательства предполагаемой эффективности.

## Ждем вас снова!

Итак, на 37-м Всемирном конгрессе эндоурологов прозвучали интересные и, можно сказать, ошеломляющие результаты новейших исследований по целому ряду вопросов в области эндоурологии и минимально инвазивной урологической хирургии. В очередной раз специалисты соберутся в Гамбурге (Германия) 25–29 августа 2020 года — надеемся, что среди участников будут и наши коллеги.



### СОИСКАТЕЛИ:

**Юлия Сергеевна Корнева**, к.м.н., доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
**Роман Вадимович Украинец**, клинический ординатор каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

# Не безумный агрессор

Даже на ранней стадии онкологическое заболевание — уже системный процесс. О «подготовке почвы» и «гербицидах» — в материале, полученном от заявителей на грант ESMO.



Около 90 % смертей онкологических пациентов связано с распространением метастазов [1]. Изначально ученые объясняли метастазирование исключительно с анатомо-физиологической точки зрения (распространением опухолевых клеток с током крови и лимфы либо непосредственной имплантацией в расположенные рядом ткани). Но уже общепринята и развита «теория семян и почвы», предложенная в 1889 г. Стивеном Педжетом [2]. Согласно современному представлению, метастазирование — упорядоченный процесс кооперации и взаимодействия на клеточном и молекулярном уровнях.

### Военная стратегия

Формирование премегастатической ниши — скорее спланированная военная операция, а не продвинутое сельское хозяйство. Несмотря на высокие показатели летальности, распространение опухолевых клеток по организму — крайне неэффективный процесс с показателем «всхожести» 0,01 %. Именно такая доля рассеянных клеток дает начало новому опухолевому очагу [3]. Большинство «семян» уничтожается иммунной системой, а выжившие длительное время находятся в неактивном состоянии, пока их не «разбудят» триггеры.

Да, здоровые ткани имеют многоуровневые системы защиты, и для эффективного «высеивания» опухолевых клеток должны появиться:

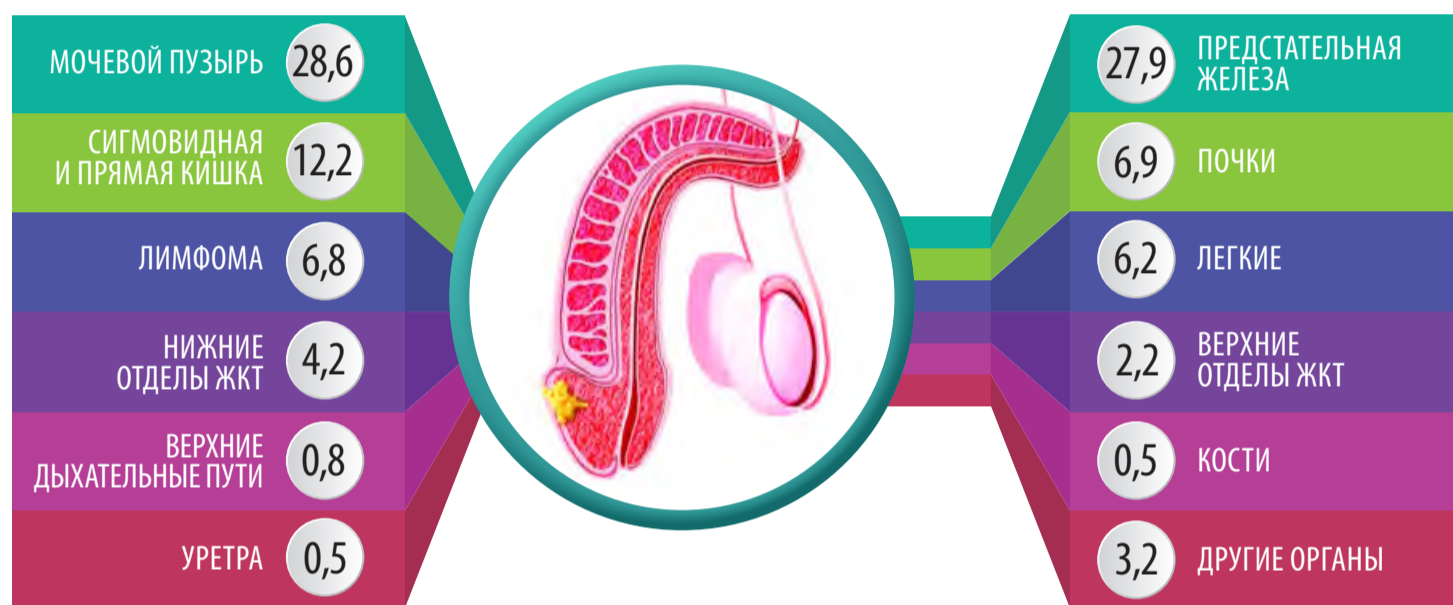
- брешь сосудистого барьера для обеспечения пути проникновения;
- подавление местного сопротивления ткани;
- доступное питание и коммуникационная система для дальнейшего прогрессирования.

Исследования данных аспектов в течение последних лет позволили сформулировать определение «(пре)мегастатическая ниша» — комплексное понятие, объединяющее стромальные клетки, клетки иммунной системы, микроциркуляторное русло, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью (премегастатическая ниша) и непосредственное взаимодействие с опухолевыми клетками при достижении ими пункта назначения для формирования вторичного опухолевого очага (мегастатическая ниша).

Современные данные подтверждают: изменения в органах и тканях происходят еще до метастазирования. Правда, процесс этот столь продуман, что язык не поворачивается продолжать сравнения с аграрными технологиями. Тогда напрашиваются военные аналогии: подготовка тыла, вербовка, высадка десанта... Кто же они — «вербовщики», отвечающие за этот процесс?

Первичная опухоль играет главную роль в формировании премегастатической ниши, и действует она на расстоянии, в том числе бесконтактно [4]. Основные ее помощники — экзосомы, те самые «клеточные мусорные бабки», за исследование которых в 2013 году была вручена Нобелевская премия Джеймсу Ротману, Рэнди Шекману и Томасу Зюдодфу [5]. Экзосомы перевозят от материнской опухоли цитокины, транскрипционные факторы, факторы роста и другие биологически активные молекулы, такие как микроРНК, lncРНК и т.д. В эксперименте показано, что именно экзосомы «обучают» органы быть «дружелюбными» и «гостеприимными» по отно-

### Структура локализаций первичной опухоли, метастазирующих в половой член, %



Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419641/>

шению к метастазам [6]. Кроме того, они способны передавать в область метастазирования приобретенную устойчивость к терапии или иные сверхспособности первичной опухоли [7]. Следует отметить, что количество выделяемых опухолью экзосом увеличивается при гипоксии, которая возникает при прогрессии первичной опухоли, когда рост сосудов не успевает за активным делением клеток [8].

Итак, опухоль посредством экзосом начала воздействовать на ткани для обеспечения будущего метастатического поражения. Во-первых, в месте проникновения метастатического клона отмечается нарушение сосудистой проницаемости для облегчения его внедрения. Экспериментальное введение опухолевых экзосом, содержащих miR-105, приводило к нарушению плотных контактов между эндотелиоцитами в органах, наиболее часто подверженных воздействию метастазов [9]. Во-вторых, для движения метастатического клона из сосуда в ткани необходимы изменения экстрацеллюлярного матрикса органа-реципиента, поскольку в норме он непригоден для прикрепления и миграции опухолевых клеток. Подобные диверсии не под силу выполнить опухолевым экзосомам в одиночку, поэтому здесь в игру вступают «рекрутированные» ими клеточные популяции, а именно макрофаги [10].

### Причины «отсева»

Половой член — не лучшая «почва» для развития метастазов какой бы то ни было опухоли. Вторичное злокачественное новообразование этого органа — исключительно редкое явление, несмотря на его обширную васкуляризацию. Учитывая физиологию эрекции, эксперты отмечают несоответствие между относительным кровоснабжением и редкостью пениса как локализации вторичной злокачественности. Обращаясь к теории «почвы и семян», Luigi Meaglini подчеркивает, что половой член не является идеальной средой (почвой) для неопластического посева в силу именно интенсивного венозного оттока [16]. Даже при соблюдении других условий опухолевые клетки просто не успевают задержаться. Однако если отток нарушается из-за венозной или лимфатической окклюзии, например при наличии опухоли в соседних мочеполовых органах или при обширном заболевании тазовой области, процесс «посева» опухолевых клеток может быть облегчен.

Например, экзосомы СТ26 колоректального рака еще до метастатического поражения сторожевого лимфатического узла запускают рост лимфатических сосудов через сосудистый фактор роста C (VGEF-C), выделяемый макрофагами, поглотившими данные экзосомы [11]. А протоковая аденокарцинома поджелудочной железы рекрутирует макрофаги в премегастатическую нишу в печени: они активируют резидентные звездчатые клетки, трансформируя их в миофибробласты, которые делают строму органа более фиброзной — это создает необходимые физические характеристики для роста опухолевых клеток [12]. Кроме того, клетки метастатического клона перемещаются в тканях органа-реципиента по микротрещинам, проложенным макрофагами в экстрацеллюлярном матриксе.

Подавление местного сопротивления ткани — не менее сложный и захватывающий процесс. Представим себе «линию фронта»: с одной стороны — сдерживающие рост метастаза CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки, а с другой — промоторы опухолевого роста: макрофаги типа M2 и определенные клетки миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells — MDSCs). Примечательно, что количество лимфоцитов вокруг метастазов всегда меньше, чем в первичной

опухоли. А в эксперименте показано, что нейтрофилы могут появляться в местах метастазирования и даже способны активировать неактивные опухолевые клетки, уже находящиеся там [13]. Подавление эффективности противоопухолевой защиты Т-лимфоцитов и NK-клеток происходит в том числе из-за изменения метаболизма в метастатической нише. Кроме того, экзосомы также могут нести лиганды запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), подавляющие функциональные возможности Т-лимфоцитов, и запускать их апоптоз, сдвигая равновесие в сторону уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [14].

### Профилактика ниш

Под описанием этих почти сказочных процессов — глубокие и сложные клеточные и молекулярные механизмы, обесценивающие труд многих онкологов. И если уж изначально теория связана с засеиванием почвы, то уместной может быть метафора основного научного поиска — противоопухолевые «гербициды». Да, именно такого рода препараты и стратегии будут вскоре разработаны для профилактики метастазирования.

Конечно, наиболее очевидным способом профилактики метастатических ниш кажется циторедуктивная терапия, эффективность которой для многих заболеваний подтверждена даже в случае наличия метастазов [15]. Но, вероятно, ученым удастся разработать и внедрить в практику способы блокирования опухолевых экзосом и цепи событий, связанной с запуском ими изменения опухолевого микроокружения. Таким образом, пристальное внимание к этой проблеме и изучение принципов формирования (пре)мегастатической ниши могут стать теоретической основой для профилактики метастатического поражения и ингибирования трансформации микрометастазов в макрометастазы. **UC**

Список литературы находится в редакции



# Саркома полового члена

*Аналогичных клинических случаев в мире — всего три. О пенильных метастазах как казуистике и признаке экстремально неблагоприятного прогноза — в клиническом случае, опубликованном в текущем году в BMC Urology.*

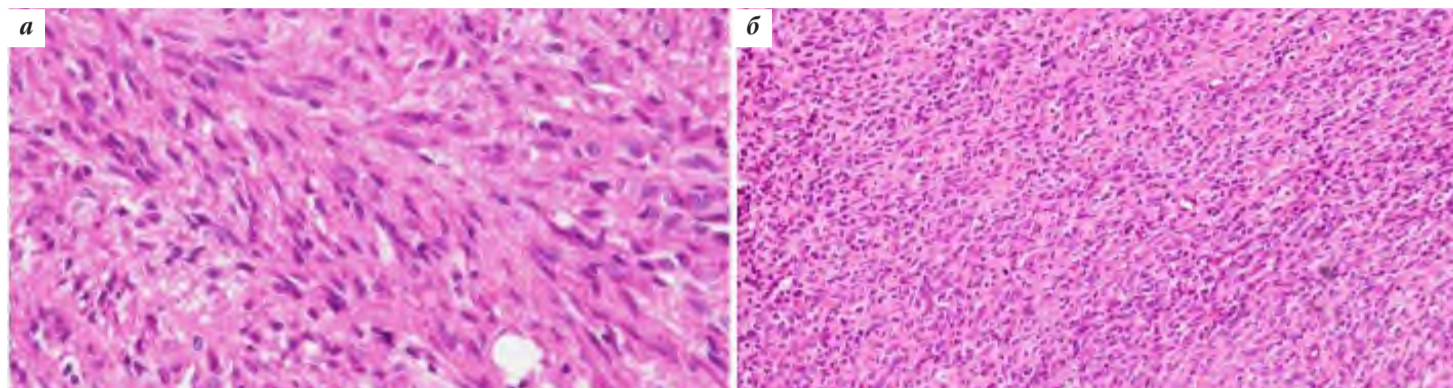
Вторичное опухолевое поражение полового члена — явление редкое: с 1870 г. зарегистрировано около 500 таких случаев. Метастазирование же саркомы в этот орган в мировой литературе описано всего трижды, в столь молодом возрасте — впервые.

## Клинический случай

Веретеноклеточная саркома (рис. 1а) правой бедренной кости у пациента — мужчины 20 лет — была выявлена в августе 1998 г., в возрасте 16 дней, в Масау Мемориал Hospital. В младенческом возрасте пациент прошел 5 курсов комбинированной химиотерапии. В 11-месячном возрасте была выполнена циторедуктивная операция. В течение последующих 20 лет больной регулярно наблюдался в отделении ортопедии, перенес реконструктивную операцию, после которой смог ходить и даже бегать.

В январе 2018 г. пациент стал предъявлять жалобы на нарастающую боль в области правого бедра с иррадиацией в голень; он отмечал онемение и слабость в ноге. Последующая магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила объемное образование размерами 3,6 × 3,3 × 10,4 см в медиальном проксимальном отделе правого бедра с инфильтративным ростом. В мае 2018 г. из подлежащих тканей седалищного нерва была удалена опухоль, гистологически верифицированная как рецидивировавшая круглоклеточная саркома (рис. 1б).

Через 2 месяца после операции у пациента появились жалобы на прогрессирующий отек бедра с болезненностью, появление



**Рисунок 1.** Гистологическое исследование первичной и рецидивной опухоли: а — 1999 г.: первичная низкодифференцированная опухоль представлена атипичными веретено-образными клетками, расположенными в виде длинных широких пучков (×400, г-э); б — 2018 г.: очаг рецидива с круглоклеточным компонентом (×200, г-э).

на головке полового члена отека и болезненных узелковых образований. На компьютерной томографии (КТ) было выявлено обширное внутрикостное кистозное поражение головки правой бедренной кости. Сначала отек полового члена был квалифицирован как баланит, но после консультации уролога заподозрен злокачественный приапизм с венозным тромбозом, который усугублялся затруднением мочеиспускания с исходом в задержку мочи.

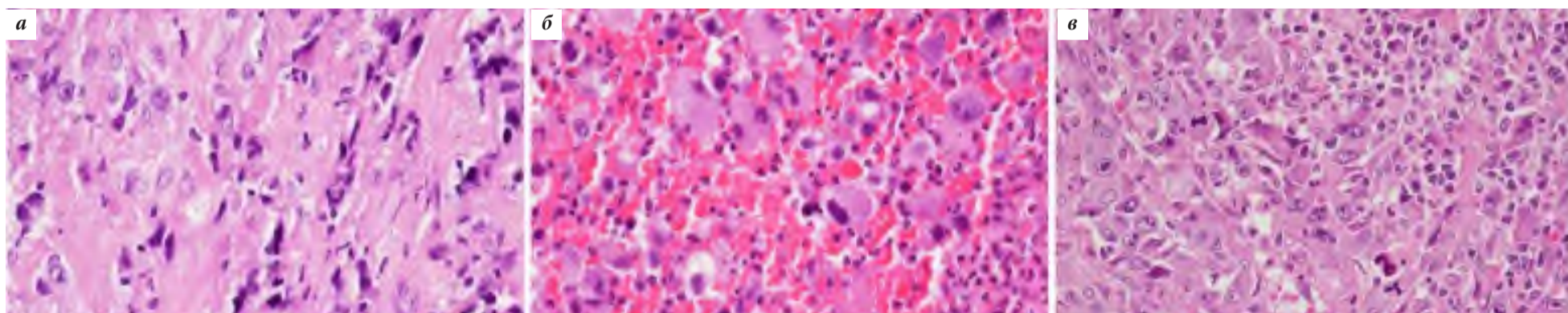
Биопсия узелковых элементов показала гиперцеллюлярное поражение с границей инфильтрации, наличие веретенообразных пучков клеток с разрастанием коллагена и клеточный плеоморфизм. Гистологическое исследование рецидивировавшей первичной опухоли правого

бедра, узелковых элементов на половом члене и пахового лимфатического узла показало наличие однотипных крупных опухолевых клеток неправильной формы и выраженную атипию. Были исключены уротелиальная карцинома, лимфома, воспалительная миофибробластическая опухоль, меланома, инфантильная саркома и эпителиоидная опухоль и установлено, что поражения полового члена и паховых лимфатических узлов являются метастазами высокодифференцированной плеоморфной/эпителиоидной саркомы (рис. 2а, б, в). По сравнению с предыдущими гистологическими исследованиями (рис. 1) рецидивировавшая опухоль из веретеноклеточной трансформировалась в круглоклеточную. Позже, через 2 месяца,

опухоль уже была представлена двухфазными анапластическими эпителиоидными клетками неправильной формы (низкодифференцированная плеоморфная саркома) (рис. 2).

Дефект после биопсии головки полового члена спровоцировал формирование его гангрены. Развилась лихорадка и пневмония. Летальный исход наступил спустя 35 дней после появления отека органа от септического шока с дыхательной недостаточностью. **УС**

*Полностью ознакомиться с клиническим случаем можно в статье Penile metastasis from recurrent sarcoma in a teenager: a case report, опубликованной в сентябре 2019 г. в BMC Urology.*



**Рисунок 2.** Гистология метастазов. Высокодифференцированные анапластические эпителиоидные клетки организованы в нодулярные структуры. В метастатических очагах часто выявляются митозы и выраженная лимфоплазматическая инфильтрация: а — открытая биопсия правого бедра; б — биопсия полового члена; в — биопсия пахового лимфатического узла (400, г-э).

## Экспертное мнение

Большинство вторичных опухолей полового члена метастазируют из близлежащих структур малого таза, включая мочеполовые органы и прямую кишку. Наиболее распространенными источниками пенильных метастазов остаются опухоли предстательной железы и мочевого пузыря, а также колоректальный рак.

Случай рецидивировавшей саркомы, когда первый метастаз обнаружили в половом члене, описывается впервые в данной публикации. Уникальным является и молодой возраст пациента. В предыдущей серии наблюдений описывались пенильные метастазы у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, у большинства из них имелось диссеминированное онкологическое заболевание. Возможны различные пути и механизмы метастазирования:

- ретроградное метастазирование по венозным сосудам;
- ретроградное лимфогенное метастазирование;
- гематогенная диссеминация с артериальным кровотоком;

- непосредственное распространение опухоли;
- имплантационный путь.

Для пенильных метастазов наиболее вероятен ретроградный венозный путь. Системы дорсальных вен полового члена и органов малого таза взаимосвязаны, поэтому клетки опухолей мочевого пузыря и предстательной железы способны достигать полового члена с током венозной крови. В описываемом случае нельзя исключить и ретроградный лимфатический путь, т.к. имелись отек правой нижней конечности и увеличение паховых лимфатических узлов.

Верифицировать генез очагового поражения полового члена без открытой биопсии крайне сложно. Для пенильных метастазов отсутствуют патогномоничные признаки или характерные симптомы в виде приапизма, задержки мочи и выраженной гематурии. В случаях, описанных в литературе, клиническая картина была представлена в основном появлением

безболезненных узелков, приапизмом и болью. Однако дебют клинической симптоматики при метастатическом поражении с явлений приапизма встречается редко. Причиной может быть либо окклюзия дренирующих венозных путей, либо вторичная окклюзия кавернозных синусов опухолевым тромбом. Злокачественный приапизм также отмечается при множественном метастазировании, однако в данном случае отмечены только местный рецидив рака в правой бедренной кости и изолированное метастазирование в половой член. К сожалению, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания еще до получения результатов биопсии и установления окончательного диагноза.

Метастатическое поражение полового члена является предиктором плохого прогноза. Медиана выживаемости после выявления пенильных метастазов составляет 10 мес. (диапазон 6–18 мес.). Приапизм же служит еще худшим прогностическим признаком. Столь быстрое прогрессирование заболевания авторы связывают с трансформацией опухолевых клеток **УС**





## Подведены итоги конкурса

**Уважаемые коллеги!**

Мы определили победителя конкурса на соискание гранта для поездки на конгресс EAU 2020! Итак, друзья, начинается самое приятное!

Во-первых, о победителе. Им стал **Тарас Шатылко**, врач-уролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова».

Его материал — о проблемах бесплодия, вспомогательных репродуктивных технологиях и «неестественном отборе», закрепляющем в популяции сцепленные с полом заболевания. И хотя затронутая тема в большей мере является прерогативой акушеров-гинекологов, угол обзора уролога должен расширяться, как справедливо считает автор. Вот что пишет Тарас Шатылко в своей статье: «...При подготовке пары к циклу ЭКО/ICSI андролог должен не расслабляться, а работать в два раза усерднее, чем при подготовке к естественной беременности. Естественное зачатие является конкурентным процессом, на всех этапах которого отсеиваются сперматозоиды с неблагоприятными характеристиками. При искусственном оплодотворении, особенно с помощью ICSI, сперматозоид минует большинство этапов селекции. Многое остается на усмотрение эмбриолога, который, конечно, может быть вооружен различными новыми методами вроде PICSI и IMSI, но ни один из них не является совершенным. У каждой технологии есть своя ниша, и ЭКО/ICSI надо рассматривать как последний вариант, допустимый тогда, когда возможности для наступления беременности естественным путем исчерпаны».

Полностью работа победителя будет опубликована в мартовском номере «Урологии сегодня».

Во-вторых, обо всех вас. Вы были на высоте! Мы получили 38 блестящих текстов — интересных, оригинальных и одновременно по-настоящему красивых. Да, мы искренне считаем, что в условиях такой конкуренции победить было сложно. Поэтому, дорогие коллеги, все участники, чьи материалы прошли конкурсный отбор (не были отсеяны из-за плагиата или несоблюдения конкурсных требований), получают диплом и наградной сувенир! Почти кубок!). Да-да, мы тоже любим награды — и получать, и вручать. И поэтому решили порадовать не только вас, но и себя:!

Мы также понимаем, насколько сложно было представить на конкурс текст, ранее не опубликованный в других изданиях. Многим соискателям именно это требование оригинальности, новизны не позволило пройти дальше. Поэтому мы свяжемся с каждым, чьи работы действительно ранее нигде не были опубликованы, и предложим условия сотрудничества.

И наконец, еще одна важная деталь. Нельзя не отметить материал **Юлии Корневой** и **Романа Украинца** — сотрудников ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Они уже участвовали в конкурсе на соискание гранта для поездки на ESMO-2019 (см. статью «Не безумный агрессор», УС-5, 2019 г.). В нынешнем же состязании за интерес к неординарным темам, литературное мастерство и междисциплинарное мышление Издательский дом «АБВ-пресс» присуждает соискателям специальный приз — 20 000 рублей. Познакомьтесь с материалом, к которому мы не могли не проявить симпатию, вы тоже сможете в мартовском выпуске газеты.

Итак, конкурс завершен, итоги его подведены. Однако программа поддержки медицинских журналистов и пишущих докторов продолжается. В наших планах — новые конкурсы, новые гранты. И, конечно же, мы работаем над тем, чтобы было больше не только грантов и призов, но прежде всего возможностей для всех участников.

Конечно, подготовка дипломов и другая организационная работа займет некоторое время. Но если мы не связались с вами в течение 2-х недель — пишите на уже известный адрес: [creator@abvpress.ru](mailto:creator@abvpress.ru).

От души желаем вам новых успехов — профессиональных и литературных!



**EM**

MEDICAL SCHOOL

## Клуб молодых урологов EMC-School

**НАШИ ЭКСПЕРТЫ И ЗАСЕДАНИЯ**

25.03.2020



**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ. РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПО УВЕЛИЧЕНИЮ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Д.м.н., профессор кафедры клинической андрологии ФПКМР РУДН

**Б.Р. Гвасалия**

22.04.2020



**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДРЕНИРОВАНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

Д.м.н., профессор, руководитель урологической клиники EMC, заведующий кафедрой урологии Медицинской школы EMC

**Н.А. Григорьев**

27.05.2020



**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БЕСПЛОДИЯ**

Уролог-репродуктолог

**В.С. Петрищев**

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](mailto:uro.club.emc@gmail.com)

### Урология сегодня | № 5 2019 (59)

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

**РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА**  
Главный редактор:  
Николай Александрович Григорьев  
Шеф-редактор: проф. д.м.н. Г.Г. Кривобородов  
Ведущий журналист: А.А. Солодова  
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова  
Выпускающий редактор: О.А. Феофилактов

Директор по рекламе:  
К.Ю. Петренко  
[petrenko@abvpress.ru](mailto: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  
Проф. Пьер Моно  
К.м.н. А.С. Маркова

К.м.н. В.А. Рубанов  
М.Ш. Булыгов  
А.В. Ахлестина  
В.Е. Бугаев  
А.А. Киричек

**ВЕРСТКА**  
Дизайнер-верстальщик:  
Е.В. Степанова  
Корректор: Ю.А. Никулин

**ПЕЧАТЬ**  
Типография ООО «Юнион Принт»  
Номер заказа № 200429  
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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ**  
По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). 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.