Урология сегодня

специализированное издание для урологов

www.urotoday.ru

№ 4 (55) 2018
Издается с 2009 года

Энергия совершенства 4 | Реактивируя иммунитет 6 | Бессмысленная нефрэктомия? 10 | Детородное донорство 12

От редактора

Николай Александрович Григорьев

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

Дорогие друзья!

Осень и конец 2018 года чрезвычайно насыщены крупными урологическими конгрессами. Это традиционные для нашей страны VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям, XI конгресс Российского общества онкоурологов. Кроме того, осень насыщена и международными конгрессами, которые часто становятся отправной точкой для изменения клинических рекомендаций или заявления новых трендов, в числе таких — предстоящий конгресс ESMO.

Но особенно ожидаемым для отечественного профессионального сообщества является 29-й Всемирный конгресс по видеоурологии и достижениям клинической урологии. Международное урологическое мероприятие такого масштаба никогда ранее не проходило и в нашей стране, поэтому выбор Москвы как площадки для мирового конгресса — как минимум доверие российским специалистам со стороны зарубежных коллег.

На Всемирном конгрессе мы ждем легендарных личностей всемирной эндоурологии, в первую очередь — профессоров Артура Смита и Ральфа Клеймана, для которых в программе выделены специальные секции, предусматривающие интерактивное взаимодействие гостей с экспертами и автограф-сессию. Не склонен преувеличивать, но думаю, что для многих из нас не будет другой возможности общаться с названными экспертами.

Мы рассчитываем на большое количество экспертов и гостей со всего мира, и уже сейчас в программе заявлено около 15 зарубежных лидеров, которые станут председателями секций и менторами курсов. В программе конгресса — лекции, видеофильмы и постерные секции. Отдельно пройдут образовательные курсы по эндоурологии, роботической хирургии, женской реконструктивной хирургии и диагностике малых опухолей почки под руководством самых опытных мировых лидеров данных направлений нашей специальности.

Я уверен, что каждый специалист, став участником или гостем конгресса, получит бесценный опыт общения с мировыми лидерами, сможет поделиться собственными знаниями и приобрести новые. Как председатель комитета по отбору абстрактов и видео могу уже сейчас с гордостью отметить, что отечественные специалисты представили на конкурс материалы очень высокого качества и составляют серьезную конкуренцию зарубежным коллегам.

В подготовке текущего номера мы учли предстоящий конгресс и в качестве темы номера выбрали проблематику применения ретроградной интраренальной хирургии. Я думаю, что представленные тексты не ответили на все существующие вопросы. Но я предлагаю всем читателям воспользоваться предложенной «затравкой» для того, чтобы на Всемирном конгрессе услышать мнения мировых лидеров, использующих гибкую уретероскопию рутинно.

Я уверен, что этот конгресс откроет новые возможности международного сотрудничества. Желаю вам успешной, плодотворной и творческой работы на Всемирном конгрессе по видеоурологии, на других профессиональных мероприятиях и в целом в профессиональной деятельности!

Тема номера

Вектор на гибкость

Абсолютное большинство почечных камней может быть удалено без открытой хирургии или чрескожной нефролитотомии с помощью ретроградной интраренальной хирургии (RIRS, Retrograde IntraRenal Surgery). Об особенностях гибкой уретероскопии, показаниях к ней и о том, как увеличить гибкость в масштабах всей страны, — в экспертном обзоре специально для УС.

Ретроградная интраренальная хирургия (RIRS, Retrograde IntraRenal Surgery и по-русски РИРХ) — наиболее дорогостоящий среди всех существующих методов оперативного удаления камней почек. Как отмечает Özcan Kılıç с соавторами в обзоре 2017 года, стоимость расходных материалов на одну процедуру может превышать 1000 долларов. И такие расчеты проведены в экспертном центре с большим объемом выполнения данного вида хирургического лечения, что снижает ее стоимость [1]. Тем не менее ретроградная интраренальная хирургия активно развивается, завоевывая сторонников. И если сначала она использовалась при неэффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии, для удаления камней нижней чашечки и камней менее 1,5 см, то в настоящее время ограничений стало значительно меньше. Она уже рекомендована к применению в качестве терапии первой линии при камнях менее 2 см наряду с дистанционной литотрипсией и может быть альтернативой чрескожной нефролитотрипсии при камнях более 2 см [2].

От курьеза к практике

Урология — одна из специальностей, с которой началось активное развитие хирургии через естественные отверстия, выросшая в отдельное хирургическое направление для многих специальностей NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery).

Но если современному цистоскопу в текущем году исполняется уже 140 лет (M. Nitze и J. Leiter создали его прообраз в 1878 году), то уретероскопу не более 40 лет. Именно в 80-е годы прошлого века стали выпускаться ригидные инструменты для уретероскопии и эндоскопических операций на верхних мочевых путях. Ригидная уретероскопия стала рутинной и позволяет решать большую часть задач по эндоскопической ликвидации заболеваний мочеточников. Однако она не обеспечивает доступ ко всем элементам чашечно-лоханочной системы. Поэтому гибкий уретерореноскоп — не блажь, а необходимость.

Интересно, что гибкую уретероскопию урологи выполнили даже раньше, чем ригидную. Так, в 1964 году V. Marshall провел в мочеточник пациента бороскоп и увидел конкремент [3]. Публикация обеспечила первенство в гибкой эндоскопии верхних мочевых путей, однако специальные уретерореноскопы с ирригационным каналом и хорошо управляемым кончиком появились только к концу 1980-х годов, тогда же и началось их клиническое применение. Можно оспаривать, что гибкая уретероскопия была выполнена раньше, чем ригидная. Ведь H. Young еще в 1912 году провел эндоскоп

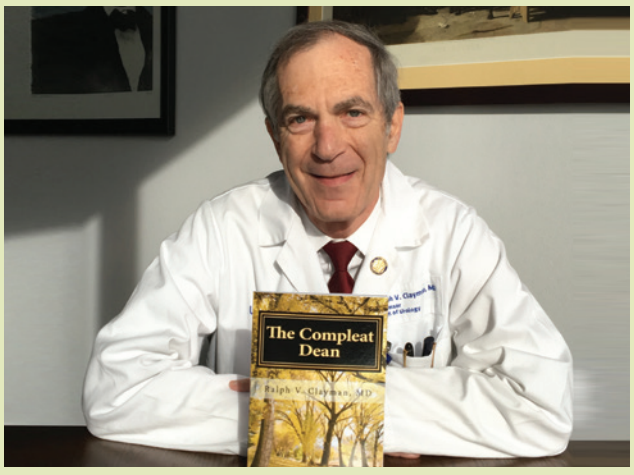
Продолжение на с. 2

Ralph V. Clayman — специальный гость Мирового конгресса по видеоурологии

Ralph V. Clayman — всемирно известный эксперт в минимально-инвазивной хирургии нефролитиаза, опухолей почки, стриктур верхних мочевых путей. Dr. Clayman включен в список лучших докторов-урологов США (The Best Doctors in America® for Urology).

Он окончил Медицинскую школу Калифорнийского университета в Сан-Диего, обучался общей хирургии и урологии в Университете Миннесоты. В течение двух лет проходил стажировку по минимально-инвазивной урологии, лечению опухолей почки и нефролитиаза в Юго-Западном медицинском центре в Далласе. В течение 17 лет работал в Медицинском центре Университета Вашингтона в Сент-Луисе, где получил звание профессора урологии и радиологии. Директор Средне-Западного регионального центра лечения мочекаменной болезни и содиректор отдела минимально-инвазивной хирургии.

В 1990 году Dr. Clayman впервые в мире выполнил лапароскопическую нефрэктомию по поводу рака почки. Также первым в мире выполнил лапароскопическую нефроуретерэктомию. Разработал режущий баллонный Acucise-катетер для малоинвазивного способа лечения стриктур верхних мочевых путей. Активно работал над методами перкутанного и эндоскопического оперативного лечения камней верхних мочевых



путей и почек. В 1984 году создал первую в США программу стажировки по минимально-инвазивной хирургии в урологии. Под его руководством успешно подготовлены специалисты, работающие в настоящее время в медицинских университетах США, Бразилии, Испании, Италии, Канады и Израиля.

Dr. Clayman — автор учебных пособий по лапароскопической и перкутанной хирургии в урологии, им опубликовано более 400 рецензируемых статей и монографий. Является основателем и соредактором Журнала эндоурологии — Journal of Endourology (входит в базу данных Scopus и Web of Science), автором 14 патентов на хирургические инструменты для минимально-инвазивных оперативных вмешательств. После пяти лет успешной работы деканом вернулся к должности профессора отделения урологии Медицинской школы Ирвина. В настоящее время проводит клинические и исследовательские работы в области лечения мочекаменной болезни, обструкции верхних мочевых путей, опухолей почек, а также участвует в обучении резидентов, стажеров и студентов.

Вектор на гибкость

Николай Александрович Григорьев

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

Продолжение, начало на стр. 1

(цистоскоп) из мочевого пузыря в мочеточник и увидел чашечно-лоханочную систему у младенца с инфравезикальной обструкцией и тяжелым уретерогидронефрозом. Но это был курьез и случайно выполненное исследование, информация о котором была опубликована спустя 17 лет, когда автор стал авторитетным специалистом. С исторической точки зрения курьез интересен, но к обычной/современной уретероскопии не имеет отношения.

Совершенствование гибких эндоскопов происходило довольно быстро, и в первую очередь развитие шло в сторону уменьшения диаметра инструмента и увеличения угла изгиба его кончика. В 1994 году были доложены результаты применения инструмента диаметром 7,5 Fr и рабочим каналом 3,6 Fr [4]. В 2001-м был создан эндоскоп, способный изгибаться в обе стороны на 2700 [5]. Настоящим прорывом стало создание цифрового гибкого уретероскопа в 2006 году [6]. Качество изображения многократно превзошло таковое у классических фиброволоконных инструментов, и появилась надежда, что гибкие эндоскопы станут более «живучими». К сожалению, на практике оказалось, что цифровые уретерореноскопы оказались не намного прочнее фиброскопов и по сей день одной из серьезных проблем остается уязвимость гибкого уретероскопа и небольшой срок его службы [7].

RIRS

Ретроградная интраренальная хирургия — максимально безопасный и эффективный метод оперативного удаления почечных камней. И если сначала она использовалась при неэффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии, камнях нижней чашечки и камнях менее 1,5 см, то теперь рекомендована в качестве терапии первой линии при камнях менее 2 см наряду с дистанционной литотрипсией и может быть альтернативой чрескожной нефролитотрипсии при камнях более 2 см.

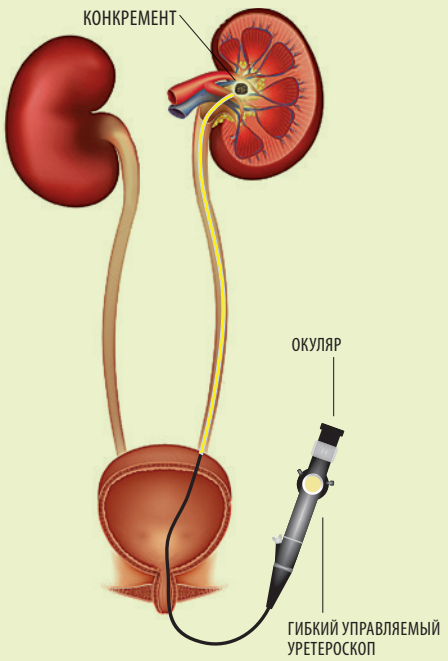
Основным противопоказанием является активный инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях, а также любые причины, не позволяющие проводить общую анестезию. Иных специфических противопоказаний к этому виду хирургического лечения не существует [8].

Это действительно наименее инвазивная методика из всех возможных на сегодняшний день эндоурологических процедур. Главными из возможных осложнений являются инфекционно-воспалительные — по данным разных авторов, встречаются в 4–25% наблюдений. Даже отрицательные результаты бактериологического исследования мочи и нормальный ее общий анализ не гарантируют, что в послеоперационном периоде не разовьется инфекционное осложнение. Поэтому всем пациентам с неизмененными анализами проводится периоперационная антибактериальная профилактика, продолжающаяся как минимум еще сутки после операции [10]. В качестве препаратов выбора в настоящее время следует рассматривать цефалоспорины или фторхинолоны [11]. При лабораторных признаках воспалительного процесса в мочевых путях операция проводится только после курса антибактериальной терапии в соответствии с данными бактериологического исследования мочи и антибиотикограммой [12].

RIRS: детали

Предстентирование мочеточника. Дискутабельным остается необходимость предстентирования мочеточника перед выполнением вмешательства. С одной стороны, стентирование является фактором надежной пассивной дилатации всех отделов мочеточника [13], и все ретроградные эндоскопические операции на верхних мочевых путях после предстентирования проходят быстрее, легче и с меньшим количеством осложнений. В то же время стентирование верхних мочевых путей нередко сопровождается такими жалобами, как дизурия, боль, пузырно-мочеточниковый рефлюкс по стенту, которые могут существенно ухудшить состояние пациентов [14].

АППАРАТ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ УРЕТЕРОРЕНОЛИТОТРИПСИИ



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К RIRS:

- камни, не поддающиеся дистанционной литотрипсии, и камни очень высокой плотности (выше 1000 HU);
- камни среднего размера, не подходящие под дистанционную литотрипсию и чрескожную нефролитотрипсию;
- наличие анатомических особенностей (острый угол между нижней чашечкой и мочеточником, длинная и узкая нижняя чашечка);
- сочетание камня мочеточника и камней почки;
- множественные камни почки, включая некоторые варианты губчатой почки;
- аномалии развития почек и мочевых путей;
- нефролитиаз на фоне различных коагулопатий, невозможность отмены антикоагулянтной терапии;
- пациенты, требующие гарантированного полного удаления всех фрагментов камней (пилоты самолетов, машинисты поездов и др.);
- необходимость комбинированного (ретроградного и антеградного) доступа к верхним мочевым путям;
- некоторые особенности пациента (ожирение, скелетно-мышечные деформации).

В соответствии с рекомендациями EAU рутинное стентирование перед уретерореноскопией не показано, но у предстентированных пациентов выше частота полного избавления от камней и ниже уровень интраоперационных осложнений. К такому выводу пришли ученые на основании довольно масштабных исследований, наибольшее из которых было организовано отделением клинических исследований Международного эндоурологического общества (CROES) [15].

Анестезия. Наиболее приемлемой является эндотрахеальная общая анестезия. Только этот метод позволяет полностью обездвижить пациента и управлять его дыхательными движениями, что необходимо, так как дыхательная экскурсия почки может осложнять прецизионную работу при лазерной литотрипсии. Эндотрахеальный наркоз позволяет в таких ситуациях пользоваться управляемым апноэ, что делает работу хирурга быстрее и безопаснее [16]. Интересным представляется применение высокочастотной вентиляции легких для проведения эндоурологических операций, которое предложено коллегами из Санкт-Петербурга [15]. Эта техника анестезии обеспечивает неподвижность почек и не сопровождается проблемами, которые могут иметь место при управляемом апноэ, но требует специфической анестезиологической аппаратуры.

Мочеточниковый кожух. Вмешательство может быть проведено с применением мочеточникового кожуха и без него. Любая операция начинается с проведения в мочеточник струны-проводника при помощи цистоскопа или ригидного уретерореноскопа, что менее травматично для уретры.
В мочеточник может быть дополнительно установлена страховочная струна. Целесообразно выполнять ригидную уретероскопию, проводя инструмент до чашечно-лоханочной системы, для оценки состояния мочеточника, исключения его патологических изменений (стриктуры, камни и др.). Это также способствует механической дилатации мочеточника, облегчающей последующие манипуляции.
Также предварительная ригидная уретероскопия обеспечивает точную установку рабочей струны в просвет мочевых путей, что исключает возможность перфорации при последующем проведении под рентгеновским контролем мочеточникового кожуха.
Кожух устанавливается в верхнюю треть мочеточника, но не в лоханку.

Это в первую очередь обеспечивает сохранность проксимального конца гибкого уретероскопа, оплетка которого при движении согнутого инструмента на себя может быть повреждена о край кожуха в случае его нахождения в лоханке.

Применение мочеточникового кожуха дает свободное, многократное, быстрое и безопасное проведение в верхние мочевые пути гибкого уретероскопа. Также кожух обеспечивает беспрепятственный отток ирригационного раствора из чашечно-лоханочной системы при адекватном соотношении диаметра эндоскопа и внутреннего просвета кожуха, что служит профилактикой пиеловенозных рефлюксов и уменьшает вероятность инфекционно-воспалительных осложнений. Благодаря возможности достаточной ирригации он улучшает эндоскопическую видимость. Важно отметить, что вероятность стриктуры мочеточника после ретроградной интраренальной хирургии с использованием мочеточникового кожуха не велика — 1,4% [16].

Если мочеточниковый кожух не используется, то уретеропиелоскоп проводится в верхние мочевые пути по предварительно установленной туда струне под рентгеновским контролем. При прохождении устья мочеточника следует помнить, что рабочий канал эндоскопа, в котором находится струна, децентрирован и инструмент следует развернуть на 1800 (как и при ригидной уретероскопии). При такой технике проведения гибкого эндоскопа важным вопросом является качество рабочей струны. Для указанных целей лучше пользоваться современными моделями струн с гидрофильным покрытием и гибкими, атравматичными обеими концами. Это помогает уберечь нежное покрытие рабочего канала эндоскопа от повреждений, которые не редки при использовании классических струн с одним жестким концом, на который и «надевается» эндоскоп. Диаметр струны желателен 0,035– 0,038 дюйма, длина — не менее 120 см.

Релокация камней. Доказано, что релокация камней из нижней чашечки в более удобное положение повышает частоту полного избавления от камней по сравнению с литотрипсией на месте [17]. Введение по каналу эндоскопа контрастного вещества помогает точно ориентироваться при совмещении эндоскопической и рентгенологической картины. При обнаружении конкрементов принимается решение о необходимости их релокации для последующей лазерной литотрипсии. Это целесообразно делать, если камни расположены в нижней чашечке. Релокация камней имеет две цели: создание удобных условий для разрушения камня и предотвращение поломки эндоскопа.

Следует помнить, что существенное сгибание эндоскопа с лазерным волокном может привести к микродефектам и поломке. Прорывающаяся при этом сквозь оплетку волокна лазерная энергия неминуемо повреждает рабочий канал эндоскопа, что полностью выводит его из строя. Поэтому чем менее согнут эндоскоп во время лазерной литотрипсии, тем ниже вероятность его повреждения.

Избавление от камней

Релокацию камней, а также их извлечение осуществляют при помощи корзинчатых литоэкстракторов. Принимая во внимание, что рабочий канал гибкого уретероскопа обычно 3,6 Fr, самыми подходящими считаются нитиноловые экстракторы диаметром менее 2 Fr. Они минимально ограничивают сгибание эндоскопа и ирригацию [18]. Вероятность повреждения рабочего канала эндоскопа такими корзинками практически равна нулю. Корзинки должны быть округлыми, атравматичными («О» — тип, tipless). Ирригация должна обеспечивать адекватную видимость при минимальных рисках пиеловенозного рефлюкса, который считается основной причиной развития инфекционно-воспалительных осложнений. Считается, что безопасное давление ирригационного раствора в чашечно-лоханочной системе не должно превышать 40 см водного столба. Оптимальный ирригационный раствор — физиологический. Ирригация по каналу гибкого уретерореноскопа снижается всегда при проведении дополнительного инструмента (лазерное волокно, корзинка). На сегодняшний день есть только одна модель уретерореноскопа с двумя рабочими каналами (Wolf Cobra), один из которых ирригационный, обеспечивающий бесперебойный поток ирригационного раствора.

В гибкой эндоскопии верхних мочевых путей для разрушения камней может применяться только два вида литотрипторов: лазерные и электрогидравлические. Последние травматичнее как для тканей, так и для эндоскопа. Гольмиевый лазер является на сегодняшний день золотым стандартом литотрипсии при

ретроградной интраренальной хирургии. Его энергии всегда достаточно для разрушения мочевых камней любого состава [18]. При этом мощность лазера может быть и невысокой — 20 Вт вполне достаточно. Однако, как правило, более мощные аппараты дают больше возможностей в выборе различных режимов литотрипсии. Современные гольмиевые лазеры позволяют получать различные эффекты литотрипсии, варьируя установками энергии и частоты, а иногда и формами импульса. При малой энергии (0,3–0,5 Дж) и высокой частоте (15–20 Гц) мы получаем эффект разрушения камня в «пыль». При высокой энергии (1–2 Дж) и низкой частоте (4–5 Гц) получаем фрагментацию камня. Если лазерный аппарат позволяет регулировать длину импульса лазерного излучения, то длинный импульс будет способствовать эффекту «пыль», а короткий — фрагментации.

Нужно ли удалять камни или достаточно разрушить их на мельчайшие фрагменты, которые самостоятельно отойдут в послеоперационном периоде? По этому поводу существовали разные мнения, но уже доказано, что фрагменты можно не удалять [19]. Важно достичь хорошей фрагментации. Для оценки размера фрагментов камней их нужно сравнивать с диаметром лазерного волокна, которым осуществляется литотрипсия. Для ретроградной интраренальной хирургии подходят волокна диаметром 200–400 микрон, но наилучшая ирригация и гибкость эндоскопа достигается при применении волокон до 270 микрон. Нужно помнить, что заявляемый производителем диаметр волокна касается его оптической части без учета пластиковой оплетки. Истинный диаметр волокна в оплетке, как правило, вдвое больше заявленной цифры.

При этом уменьшение заявляемого диаметра световода, то есть диаметра оптической части, как правило, ведет к ограничению мощности использования лазера с данным типом светового волокна.

Однако современные производители стремятся к уменьшению толщины оплетки без уменьшения диаметра оптического волокна и выпускают специальные световоды с тонкой оплеткой.

Следует помнить, что лазерное волокно опасно для эндоскопа как в рабочем состоянии, так и вне активности лазерного излучения. Волокно следует проводить по рабочему каналу только выпрямленного эндоскопа и никогда не активировать лазер, если проксимальный конец волокна не виден на эндоскопическом мониторе.

Если современному цистоскопу в текущем году исполняется уже 140 лет, то уретероскопу не более 40 лет. В 80-е годы прошлого века стали выпускаться ригидные инструменты для уретероскопии и эндоскопических операций на верхних мочевых путях. Ригидная уретероскопия позволяет решать большую часть задач по эндоскопической ликвидации заболеваний мочеточников. Однако она не обеспечивает доступ ко всем элементам чашечно-лоханочной системы. Поэтому гибкий уретерореноскоп — необходимость.

Оптическая система гибких эндоскопов не имеет угла наклона, т.е. 00. Значит, если волокно видно на мониторе, лазерная энергия безопасна для инструмента. Наиболее комфортным для работы является длина волокна, которое мы видим на эндоскопической картине, в 1/4 диаметра камня.

Ретроградную интраренальную хирургию целесообразно завершать стентированием верхних мочевых путей. Это препятствует обструктивным послеоперационным осложнениям, способствует отхождению фрагментов разрушенных камней. Вместе с тем проведен ряд исследований, демонстрирующих отсутствие абсолютной необходимости в рутинном стентировании [20, 21]. Явных преимуществ, в том числе и в отношении профилактики появления стриктур, от стентирования нет. Однако отмечается, что послеоперационная боль чаще имела место у пациентов без стента, а необходимость в экстренном стентировании после операции была в 11,9% наблюдений. Необходимым стентирование является при повреждении мочеточника любой степени, перфорации, геморрагии, инфекции мочевых путей, беременности и при единственной почке. Точных указаний по оптимальным срокам стентирования нет. Большинство урологов определяют этот срок в 1–2 недели.

Есть исследование, доказывающее, что вероятность лихорадки и боли в поясничной области возрастает после 15 дней стентирования [22].

Заключение

Благодаря совершенствованию инструментария и появлению все большего опыта ретроградной интраренальной хирургии увеличивается эффективность и безопасность данного вида вмешательства. Основными осложнениями остаются инфекции мочевых путей и сепсис, кровотечение, формирование внутрипочечной гематомы, повреждение слизистой мочеточника, его перфорация и отрыв. В наиболее масштабном проспективном исследовании CROES, посвященном уретерореноскопии, среди 11 885 пациентов только 15% выполнялась гибкая ретроградная интраренальная хирургия [23]. Общая частота послеоперационных осложнений составила 3,5%, в основном 1-й и 2-й степени по классификации Clavien-Dindo. Только 0,2% пациентов нуждались в переливании крови. Было доложено о 5 смертельных исходах по причине сепсиса, тромбоэмболии легочной артерии, полиорганной недостаточности и сердечных приступов.

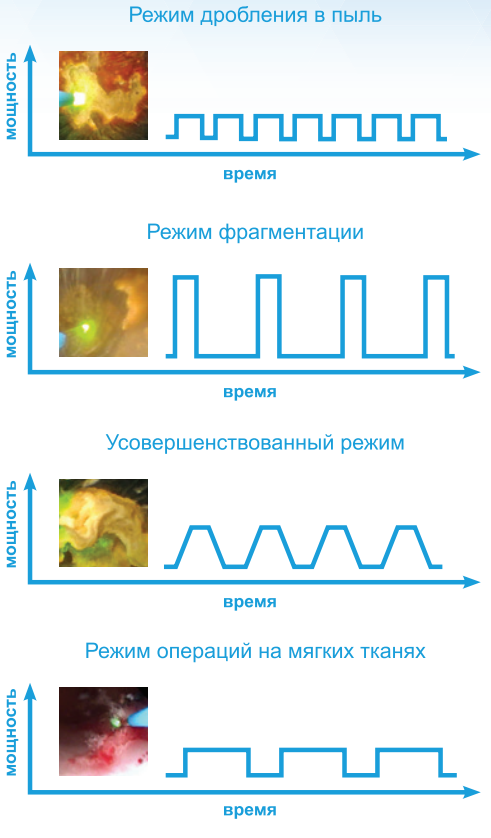
Ретроградная интраренальная хирургия — хорошо зарекомендовавшая себя процедура с постоянно совершенствующейся техникой. Ее малая инвазивность и хорошие результаты обеспечивают высокую популярность во всем мире. Однако в РФ учреждения, в которых систематически проводится ретроградное интраренальное удаление камней, можно пересчитать по пальцам. Основная причина — высокая стоимость операции и отсутствие надлежащего финансирования этого направления. Поэтому на вопрос «Станет ли эндоурология гибче?» есть только один ответ «Да, когда данный вид помощи окажется в списке высокотехнологичной медицинской помощи и на выполнение этих операций будут выделяться адекватные финансовые квоты». Подошло время, когда урологическая общественность должна активно выступить в поддержку этого метода.

В завершение не могу не отметить, что текущий год для отечественной урологии ознаменовался появлением на рынке одноразовых уретерореноскопов и системы для микроперкутанной нефролитотрипсии. Думаю, совсем скоро мы сможем увидеть изменяющиеся тренды в эндоурологии. УС

Список литературы находится в редакции

Dornier Medilas H Solvo
Лучшее для литотрипсии

Ø оптоволокна	Ø с оплёткой
270 slim	400 мкм 1.20 Fr
270	460 мкм 1.38 Fr
400	730 мкм 2.19 Fr



Dornier MedTech

Россия, 119049, Москва, ул. Мытная, д. 3, офис 21
Тел.: +7 495 739 51 32 Факс: +7 495 739 51 33
e-mail: dornier@col.ru www.dornier.com

на правах рекламы

Основная цель — полное удаление камней

О показаниях и противопоказаниях к ретроградной интраренальной хирургии, ее преимуществах и целях, а также сложностях обучения — в интервью УС рассказал руководитель клиники, в которой данный вид помощи не считается уникальным или единичным: с 2014 года в КДЦ «Здоровье» проведено более 100 процедур.

Игорь Артемович Абоян
Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный уролог Ростова-на-Дону, главный внештатный специалист-эксперт уролог Министерства Здравоохранения Ростовской области, главный врач МЛПУЗ КДЦ «Здоровье».

— Ретроградная интраренальная хирургия считается хорошей альтернативой дистанционной литотрипсии и чрескожной нефролитотомии, могут ли в каких-то клинических ситуациях последние два варианта быть безальтернативными?

— Эффективность ретроградной интраренальной хирургии зависит от нескольких факторов, самые важные из которых — опыт хирурга и анатомические особенности чашечно-лоханочной системы. Противопоказаний к методу, кроме сопутствующей патологии, не позволяющей провести общую анестезию, практически нет. Здесь надо обратить внимание, что мы сейчас не говорим об инфекции мочевыводящих путей, при которой противопоказано любое активное лечение, кроме дренирования в случае обструкции. Поэтому к ситуациям, когда можно выполнить литотрипсию, но нельзя ретроградную интраренальную хирургию, можно отнести только невозможность ретроградного доступа (пациенты после ортотопической и гетеротопической деривации мочи) и аномалии развития, препятствующие укладки пациента в литотомическое положение.

При крупных камнях нижнего полюса, особенно при высокой плотности и «неудобной» анатомии (острый угол между лоханкой и чашечкой, длинная шейка чашечки), а также отсутствии достаточного опыта в ретроградной интраренальной хирургии, чрескожная нефролитотомия выглядит более привлекательным методом, но не безальтернативным.

— Каковы перспективы применения ретроградной интраренальнй хирургии при камнях большого размера, в т.ч. 4 см и более, и какие технические изменения должны сделать возможным расширение границ для данного вида лечения?

— Тренд на применение данного вида лечения при камнях большого размера действительно наблюдается в течение последних лет, однако это не говорит о повышении эффективности интраренальной хирургии — несмотря на появление ряда технологий, помогающих при крупных камнях (высокая частота дробления, специальная форма лазерной волны), лечение проводится в несколько этапов. Для работы с крупными камнями необходима высокая частота дробления — более 18–20 Гц (режим дробления в пыль, dusting), поскольку при низкой частоте образуется большое количество фрагментов, для удаления которых требуется много времени.

Профессор O. Traxer отмечал, что при дроблении камня размером 2 см на 5 мм количество фрагментов составляет 64.
И соответственно, в ряде случаев применение ретроградной интраренальной хирургии при камнях большого размера оправдано, например, при высоком риске геморрагических осложнений. Однако не следует забывать, что к данному виду лечения существуют четкие показания, определенные в рекомендациях EAU, и при камнях размером более 2 см он не является методом первой линии. Мы не должны забывать и об экономической целесообразности по сравнению с выполнением чрескожной нефролитотомии.

— Какой вариант лечения должен быть выбран при локализации камня в нижнем полюсе почки?

— Лечение пациентов с камнями нижнего полюса почки остается одним из наиболее противоречивых вопросов. Развитие технологий и миниатюризация доступов расширяет арсенал методик — это и ретроградная интраренальная хирургия, и миниперкутанная, и ультраминиперкутанная нефролитолапаксия. Сейчас в России появляется микроперкутанная нефролитолапаксия (размер доступа 4,8 Ch), и каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Следует отметить, что во многих клиниках дистанционная литотрипсия постепенно отходит на второй план, однако ее проведение не требует применения расходных материалов (кроме геля для УЗИ), и при соблюдении показаний метод имеет относительно хорошую эффективность. К тому же он является наименее инвазивной методикой, даже в сравнении с ретроградной интраренальной хирургией, и поэтому при должном выполнении и соблюдении показаний остается интересной методикой.

Справедливо отметить, что в данных клинических ситуациях сложности проведения интраренальной хирургии такие же, как и при дистанционной литотрипсии — острый угол между лоханкой и чашечкой, длинная шейка чашечки, о которых мы говорили выше. При невозможности переместить камень в лоханку или чашечки верхнего полюса дробление камней в нижних чашечках связано с высоким риском повреждения эндоскопа, что делает операцию экономически менее целесообразной. Кроме того, в идеальном варианте перед интраренальной хирургией необходимо стентировать мочеточник, а это еще одно вмешательство и увеличение сроков лечения. Тем не менее ретроградная интраренальная хирургия остается наименее инвазивным эндоскопическим методом, и в каждом случае в нашей клинике мы стараемся применять индивидуализированный подход.

Один из факторов стремительного развития и распространения уретроскопии — это широкая доступность гольмиевого лазера, который позволяет проводить литотрипсию практически при любой локализации камней вне зависимости от их химического состава и плотности.

— К каким параметрам должен стремиться специалист при выполнении ретроградной интраренальной хирургии и какова судьба резидуальных камней в зависимости от их размера?

— При ретроградной интраренальной хирургии, как и при любом другом виде эндоскопического вмешательства, основной целью является полное удаление камня. Резидуальные фрагменты повышают риск рецидива, поскольку могут стать ядром для нуклеации других кристаллов. Отмечено, что почти в половине случаев пациентам с резидуальными камнями в течение 5 лет проводится хирургическое лечение. Поэтому при резидуальных камнях размером более 4 мм целесообразно повторить ретроградную интраренальную хирургию — это приобретает ключевое значение при удалении камней инфекционного генеза, когда сохранение резидуальных фрагментов практически приравнивается к рецидиву камня.

— Используете ли вы номограммы?

— В литературе описано несколько номограмм, позволяющих оценить сложность камня (Guy Score, Stone.), однако они были разработаны прежде всего для перкутанной нефролитотомии. В своей практике мы не используем номограммы перед проведением ретроградной интраренальной хирургии — с нашей точки зрения, необходимо четко соблюдать показания к методу, о которых мы говорили выше.

— Каковы особенности и сложности овладения обсуждаемым методом лечения?

— Основной проблемой можно считать высокую уязвимость самих эндоскопов, как правило, один уретерореноскоп позволяет выполнить около 20–30 операций, и для полноценного овладения методикой необходимо иметь в отделении как минимум 2 эндоскопа. Кроме того, опасения повредить эндоскоп приводят к тому, что кривая обучения растягивается по времени на 2–3 года, что, конечно, не сказывается положительным образом на приобретаемых навыках.

Другим важным фактором эффективности ретроградной интраренальной хирургии является наличие необходимого лазера, а при его отсутствии метод применяется лишь в исключительных случаях, например при небольших камнях чашечек. Высокая себестоимость данного метода лечения и цена ремонта остаются основными ограничивающими факторами для широкого применения в рутинной практике.

В нашей клинике данный вид вмешательства выполняют всего три хирурга, что позволило им накопить достаточный опыт для безопасного использования эндоскопа и получения хороших результатов лечения. УС

В работе над материалом принял участие Ширанов Кирилл Александрович, врач-уролог хирургического отделения №1, МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону.

Энергия совершенства

Не только сам лазер, но и возможность быстрого управления им — условие успешного проведения ретроградной интраренальной хирургии.

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

Один из факторов стремительного развития и распространения уретроскопии — это широкая доступность гольмиевого лазера, который позволяет проводить литотрипсию практически при любой локализации камней вне зависимости от их химического состава и плотности. Такое мнение высказывают Ali H. Aldoukhi с соавт. в статье Holmium Laser Lithotripsy in the New Stone Age: Dust or Bust?

Не могу не согласиться. Действительно, наличие гольмиевого лазера является основным условием успешного выполнения данной процедуры.

При ретроградной интраренальной хирургии основной эффект, к которому мы стремимся, — это дробление камней в пыль, дастинг (dusting). В зависимости от состава камня и его плотности выполнение этой задачи может быть проблематичным. Поэтому ключевым фактором становится возможность быстрого и легкого управления такими параметрами, как мощность и частота.

Гольмиевый лазер можно использовать для работы на разных тканях, для выполнения разрезов, коагуляции, вапоризации и т. д. Однако ошибочным будет мнение о том, что для ретроградной интраренальной хирургии нужен максимально мощный лазер, и чем мощнее он — тем лучше. В действительности для дробления камней достаточно иметь лазер мощностью 30 Вт, гольмиевые лазеры мощностью 50 Вт и более имеют более широкий спектр применения и требуются для таких процедур, как, например, энуклеация.

Важно не просто провести дастинг, а добиться желаемого эффекта быстро — вся процедура должна завершиться в течение двух часов. Поэтому имеют значение не только технические характеристики, но и возможность быстрого управления ими — во время операции врач должен быстро регулировать все и иметь возможность провести процедуру пациенту с любым составом камней.

Мне довелось опробовать на практике Dornier Medilas H Solvo — один из новых гольмиевых лазеров мощностью 30 Вт. Могу отметить, что это легкоуправляемый аппарат, который позволяет работать на получение необходимого результата с минимальными затратами собственных сил.

Я думаю, что, действительно, распространение простых в управлении лазеров с необходимыми техническими параметрами позволят сделать ретроградную интраренальную хирургию не «штучной» процедурой.

ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ
ДЛЯ СТРЕССА.
ВЫ ДАЁТЕ
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

ДИНАМИКО
ЛОНГ

ТАДАЛАФИЛ 5 МГ, 20 МГ

СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО
ИГНОРИРОВАТЬ
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.

ДИНАМИКО ЛОНГ. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое название: ДИНАМИКО ЛОНГ. МНН: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания (полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к тадалафилу или любому другому компоненту препарата; одновременное применение тадалафила, нитратов и нитратоподобных лекарственных препаратов; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва; одновременный прием доксазозина, а также лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции; ежедневное (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемым половым актом, в случае неэффективности – 20 мг. Препарат применяют по крайней мере за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в день. Для пациентов с частой сексуальной активностью рекомендуется применение препарата в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Побочные эффекты (полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, «приливы» крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности. Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. DYNL-RU-00013-DOK-PHARM
Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

teva

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

Реклама

Реактивируя иммунитет

Значимые изменения в лечении метастатического рака мочевого пузыря произошли после официального одобрения FDA в 2016–2017 гг. сразу 5 новых иммуноонкологических препаратов, показавших свою эффективность во второй линии после платиносодержащей химиотерапии. При этом 2 из них показали эффективность и в первой линии терапии. О том, как меняются стандарты лечения метастатического рака мочевого пузыря, о новых возможностях терапии — в экспертном обзоре специально для УС.

Всеволод Борисович Матвеев

Член-корр. РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Анна Сергеевна Маркова

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

В 2016 году FDA одобрило первый ингибитор иммунных контрольных точек (модуляторов иммунного синапса) атезолизумаб для лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком, прогрессирующим на платиносодержащей химиотерапии. В 2017 году список иммунопрепаратов, рекомендованных FDA для применения после химиотерапии, увеличился до пяти — одобрены ниволумаб, пембролизумаб, дурвалумаб и авелумаб. Согласно одобрению FDA и современным американским (NCCN) и европейским (EAU) гайдлайнам, атезолизумаб и пембролизумаб могут применяться и в первой линии, в случае если пациент не может получать цисплатинсодержащую химиотерапию.

Череда одобрений сопровождалась как оптимизмом, так и критикой. Ведь все перечисленные препараты являются абсолютно новой опцией в терапии онкологических заболеваний, и тем более — в лечении метастатического рака мочевого пузыря, для которого последние 30 лет стандарты практически не менялись. Практически все решения FDA были приняты по результатам клинических исследований I и/или II фаз, что и было предметом критики. И пока исключение составляет лишь один препарат — пембролизумаб. Он получил одобрение по результатам клинического исследования III фазы KEYNOTE-045 [1], в котором было показано достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению со стандартным лечением. Атезолизумаб также изучался в качестве препарата второй линии в клиническом исследовании III фазы IMvigor211 [2], в котором, однако, не было продемонстрировано значимого увеличения общей выживаемости по сравнению с химиотерапией.

Разумеется, процедуры ускоренного одобрения по незрелым результатам и данным исследований I/II фаз многими экспертами были расценены как преждевременные. И, действительно, в ряде случаев, «дозревая», данные менялись и продолжают меняться. Например, спустя год после одобрения атезолизумаба компания Roche опубликовала пресс-релиз с обновленной информацией по исследованию IMvigor211: атезолизумаб не увеличивал общую выживаемость по сравнению с химиотерапией [3]. Тем не менее доверие к ингибиторам иммунных контрольных точек не подорвано, и они продолжают менять взгляд на лечение метастатического рака мочевого пузыря.

На настоящий момент понятно, что преимущества от применения иммунотерапии получит не более половины пациентов [4]. Но если пациенту такая терапия подошла, то полученный ответ будет длительным и стойким [5]. Кроме того, у значительной части пациентов рак мочевого пузыря развивается на седьмом-восьмом десятилетии жизни, в связи с чем значимую роль приобретает профиль токсичности: до 50% пациентов не могут получать химиотерапию в силу возраста и сопутствующих заболеваний, но могут быть кандидатами для иммунотерапии [6].

Реактиваторы иммунитета

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек — лечение, направленное на восстановление собственного противоопухолевого иммунитета, подавленного злокачественной опухолью. Несмотря на различающиеся механизмы действия, все препараты отмеченной группы «снимают защиту» с опухоли и делают ее «видимой» для иммунитета. Ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1/PD-L2 блокируют либо рецептор PD-1 на цитотоксических лимфоцитах, либо один из лигандов данного рецептора — PD-L1.

Атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб — это моноклональные антитела к PD-L1 — лиганду рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-1). Связывание антител с PD-L1 делает невозможным взаимодействие лиганда с рецептором PD-1, что приводит к прекращению PD-L1/PD-1 опосредованного подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, участвуя в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. Ниволумаб и пембролизумаб блокируют сам рецептор PD-1, который имеет два лиганда — PD-L1 и PD-L2. В результате происходит прерывание ингибирующего сигнала через оба лиганда. Ингибиторы PD-L1 не затрагивают взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2, они блокируют только часть сигнального пути PD-1/PD-L1/PD-L2.

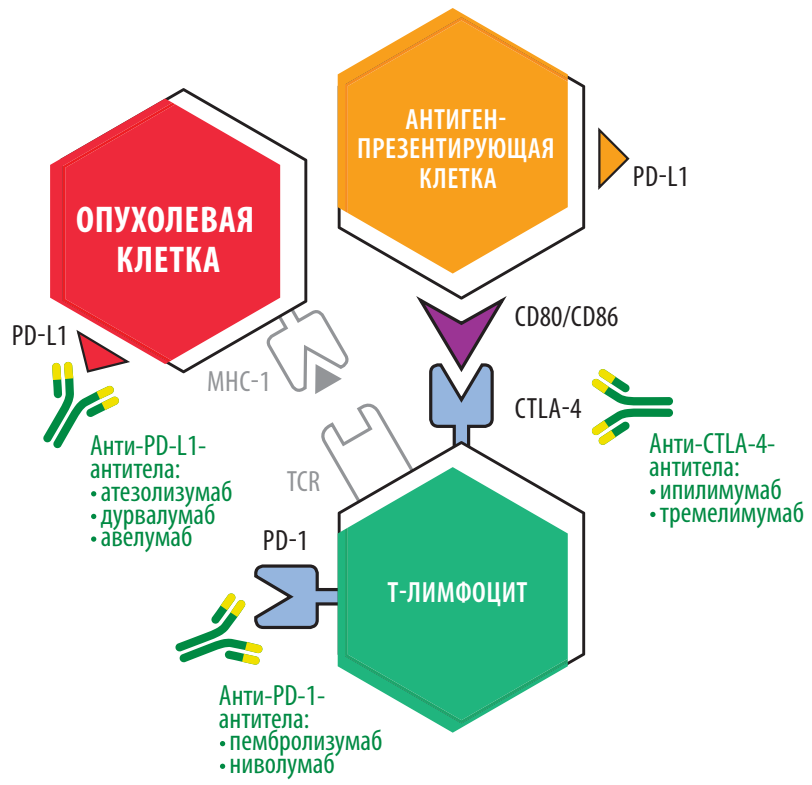


Рис. 1. *Механизм действия анти-PD-(L)1- и анти-CTLA-4-чекпойнт-ингибиторов.*

Согласно американским и европейским гайдлайнам, любой из ныне одобренных FDA ингибиторов PD-1/PD-L1 может быть использован во второй линии терапии метастатического рака мочевого пузыря после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии. Поскольку прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось, возможно лишь отметить разную степень доказательности существующих данных для названных препаратов. Учитывая отмеченные выше ускоренные процедуры одобрения препаратов, в EAU Guidelines 2018 во второй линии терапии более высокую степень рекомендации имеет пембролизумаб (1b) по сравнению с атезолизумабом (2a) или ниволумабом (2a). Согласно гайдлайну NCCN, пембролизумаб является препаратом выбора для 2-й линии терапии, а остальные одобренные ингибиторы PD-1/PD-L1 отнесены к возможным альтернативным вариантам лечения.

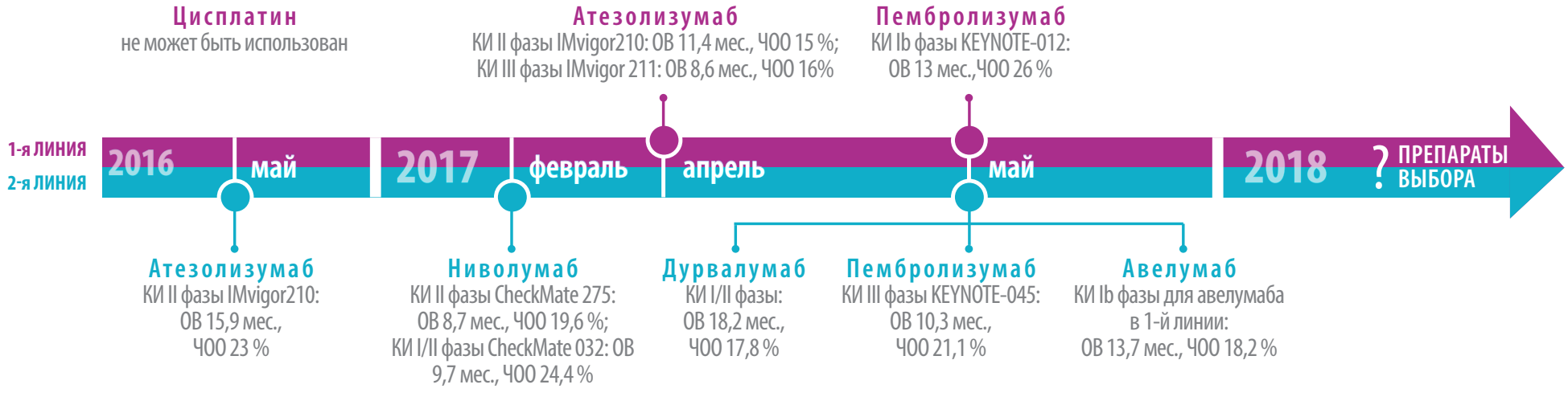


Рис. 2. *История утверждения FDA анти-PD-(L)1-чекпойнт-ингибиторов для терапии метастатического уротелиального рака.*

Одной из первичных конечных точек в большинстве исследований являлась частота объективных ответов. К сожалению, не все пациенты имели объективный ответ на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1. Кроме того, у достаточно большого числа пациентов отмечалось прогрессирование. Возможно, частично прогрессирование было связано с отсроченной реализацией ответа на иммунотерапию, но, безусловно, сыграл свою роль и неправильный отбор пациентов. Поэтому одна из основных задач — поиск предикторов ответа на терапию иммуноонкологическими препаратами.

Уже сейчас понятно, что эффективность терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 зависит от подтипа рака мочевого пузыря. Так, в регистрационном исследовании ниволумаба CheckMate 275 пациенты с 1-м подтипом базального уротелиального рака мочевого пузыря и экспрессией PD-L1 > 5% чаще отвечали на терапию ниволумабом [8].

В исследовании атезолизумаба IMvigor210 при базальном варианте уротелиального рака чаще наблюдалась повышенная экспрессия PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках по сравнению с люминальным раком, но не коррелировала с ответом на терапию [9]. Достоверно наибольшая частота объективных ответов регистрировалась при 2-м подтипе люминального рака по сравнению с остальными подтипами по TCGA (34%, p=0.0017) [10].

Согласно FDA, а также гайдлайнам NCCN и EAU, атезолизумаб и пембролизумаб рекомендованы для применения в первой линии у пациентов, у которых проведение химиотерапии цисплатином невозможно по разным причинам. Кроме этого, пембролизумаб получил одобрение FDA в еще одном показании — при нерезектабельных или метастатических солидных опухолях с нарушенной системой репарации ДНК (dMMR — mismatch repair deficiency) или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H — high microsatellite instability), прогрессирующих после предшествующего лечения при отсутствии эффективных альтернативных вариантов лечения [11]. Нарушения в системе репарации ДНК и ассоциированная с ней микросателлитная нестабильность наблюдаются при разных типах опухолей, в том числе и при раке мочевого пузыря, и рассматриваются как маркеры эффективности терапии [12].

В настоящее время в РФ представлены не все препараты: дурвалумаб и авелумаб появились недавно и зарегистрированы пока только в США. В РФ с данным показанием зарегистрированы атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб.

В первой линии

На сегодняшний день в первой линии терапии распространенного уротелиального рака ингибитор PD-1/PD-L1 может назначаться только в том случае, если имеются противопоказания к применению цисплатина. При отсутствии противопоказаний цисплатинсодержащая химиотерапия остается стандартом первой линии лечения.

Пока нет окончательных результатов рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность иммуноонкологических препаратов и платиносодержащей химиотерапии у больных метастатическим раком мочевого пузыря, иммунотерапия не может заменить цисплатин как стандарт лечения в первой линии. Кроме того, предварительные данные исследований Keynote-361 и IMvigor130 показали ухудшение выживаемости больных распространенным раком мочевого пузыря при терапии пембролизумабом или атезолизумабом, соответственно, в первой линии по сравнению с химиотерапией при низком уровне экспрессии PD-L1 [13,14].

Эффективность терапии

Эффективность терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 зависит от подтипа рака мочевого пузыря.

Люминальный P53-опосредованный подтип (кластер II TCGA) характеризуется:
- нечувствительностью к химиотерапии;
- **наличием воспалительной инфильтрации, являющейся проявлением иммунного ответа и предиктором ответа на иммунотерапию.**

Базальный подтип характеризуется:
- наименьшим уровнем воспалительной инфильтрации — т.н. «иммунной пустыней» (отсутствие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов);
- **наименьшей частотой объективных ответов на иммунотерапию;**
- чувствительностью к химиотерапии (наилучший ответ на химиотерапию гемцитабином).

И согласно Европейскому агентству по контролю за оборотом лекарственных средств (EMA), пембролизумаб и атезолизумаб показаны в виде монотерапии при местнораспространенном или метастатическом уротелиальном раке у взрослых пациентов, которые получали предшествующую платиносодержащую химиотерапию. EMA отмечает, что оба препарата могут применяться в виде монотерапии при метастатическом уротелиальном раке у взрослых пациентов, которые не подходят для цисплатинсодержащей химиотерапии и чьи опухоли экспрессируют PD-L1≥10% на опухолевых и иммунных клетках (CPS, combined positive score) (для пембролизумаба) и PD-L1≥5% на иммунных клетках (для атезолизумаба) [15]. Необходимость диагностики экспрессии PD-L1 при выборе опции лекарственного лечения 1-й линии при распространенном уротелиальном раке отражена в гайдлайне NCCN.

Возможно, в первую линию терапии войдут ипилимумаб и/или тремелимумаб, которые относятся к анти-CTL4 — антителам. Оба препарата изучаются в клиническом исследовании III фазы DANUBE: дурвалумаб в монорежиме и/или в комбинации с тремелимумабом назначается в качестве терапии первой линии у пациентов, подходящих для получения химиотерапии. Уже в сентябре следующего года ожидаются результаты этого, на данный момент единственного исследования, сравнивающего ингибиторы контрольных точек с химиотерапией в когорте пациентов, подходящих для назначения химиотерапии [16].

Предсказать ответ

Вне зависимости от того, какой ингибитор PD-1/PD-L1 выбран, не более половины пациентов получат преимущества. Поэтому краеугольный камень иммунотерапии — применение маркеров, позволяющих предполагать успешность лечения.

Можно ли считать PD-L1 предиктивным маркером ответа на иммунотерапию? Для применения в 1-й линии терапии — да. Вместе с тем данные исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 во 2-й линии по данному вопросу противоречивы. Результаты Keynote-361 и IMvigor130 предварительные и могут быть справедливыми только для той популяции пациентов, которая являлась объектом исследования. Так, в исследовании KEYNOTE-045 было получено преимущество пембролизумаба в общей выживаемости больных уротелиальным раком во всех подгруппах, в том числе при PD-L1<1% по сравнению с химиотерапией, и наблюдалось отсутствие влияния степени экспрессии PD-L1 на частоту объективных ответов. В исследовании IMvigor211, напротив, различий в общей выживаемости больных метастатическим раком мочевого пузыря с экспрессией PD-L1>5% при терапии атезолизумабом или химиотерапией выявлено не было, но ответ на терапию при повышенной экспрессии PD-L1 был почти в 2 раза выше, чем в общей группе (23% против 13,4%) [17]. Причиной противоречий данных могут быть как гетерогенность опухоли, так и различие методов оценки экспрессии. Кроме того, в различных исследованиях используется разное пороговое значение по экспрессии PD-L1, от 1% до 15% и более, что также не позволяет привести данные к общему знаменателю. Тем не менее, согласно FDA, NCCN, EMA, при применении пембролизумаба или атезолизумаба в 1-й линии терапии должна быть проведена оценка экспрессии лиганда.

Путаница, связанная с попытками применить PD-L1 в качестве маркера эффективности терапии, относится не только к раку мочевого пузыря, но и к другим опухолям. В отношении прогнозирования эффективности лечения в литературе отмечается потенциальная возможность оценивать мутационную нагрузку опухоли и внутриопухолевую неоантигенную гетерогенность [18]. Однако мутационная нагрузка — слишком нестандартизуемый показатель, поэтому перспективы ее клинического применения пока неясны. В настоящее время многие данные пересматриваются в зависимости от молекулярного подтипа опухоли и ее мутационной нагрузки. Кроме того, экспрессия гена гамма-интерферона была изучена в четырех исследованиях с применением атезолизумаба, ниволумаба, дурвалумаба и пембролизумаба, и была показана связь с увеличением частоты объективных ответов выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [19]. Однако эти данные требуют подтверждения в проспективных исследованиях, прежде чем они получат клиническое приложение.

Заключение

Время иммунотерапии при раке мочевого пузыря только начинается. Уже проводится целый ряд исследований по оценке эффективности ингибиторов PD-1/PD-L в комбинации с CTLA-4-ингибиторами и другими иммуноонкологическими препаратами, с препаратами таргетной терапии и классической химиотерапии, а также с лучевой терапией. Кроме того, изучаются препараты, которые индуцируют цитотоксический ответ Т-клеток посредством ингибирования других мишеней, не PD-1 и CTLA-4 [20]. И уже сейчас в исследовании DART изучается возможность использования иммунотерапии при редких опухолях мочевого пузыря [21] и исследуется эффективность иммунотерапии при неметастатическом раке мочевого пузыря в сочетании с БЦЖ-терапией или без нее. Перспективами персонализированного подхода в лечении больных раком мочевого пузыря с учетом того, что не все пациенты отвечают на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1, является также активно изучаемое сейчас применение ингибиторов семейства рецепторов фактора роста фибробластов FGFR до или после иммунотерапии.

В ближайшие годы, как мы надеемся, будет получено много новых данных, которые внесут изменения в текущие стандарты лечения распространенного рака мочевого пузыря. УС

Dornier MedTech

29 ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС
по видеоурологии и достижениям в клинической урологии

Эксперты мирового уровня станут гостями Мирового конгресса видеоурологии. О специальных гостях — в путеводителе по лекциям, которые они прочтут. Эксперты мирового уровня станут гостями Мирового конгресса видеоурологии. О специальных гостях — в путеводителе по лекциям, которые они прочтут.

ПОЧЕТНЫЕ ГОСТИ КОНГРЕССА

Артур СМИТ / Arthur SMITH, MD

Course Percutaneous Nephrolithotomy ENDOUROLOGICAL SOCIETY: History, Goals and Missions of Endourological Society

Один из основателей Всемирного общества эндоурологов и его почетный председатель, придумавший сам термин «эндоурология». Артур Смит организовал вместе с Ральфом Клейманом Journal of endourology, который сегодня читают тысячи урологов, и написал учебник по эндоурологии (Smith's textbook of endourology), выдержавший несколько изданий. Артур Смит с 1982 года работает в израильском медицинском центре Лонг-Айленда, где и сегодня принимает пациентов.

Ральф КЛЕЙМАН / Ralph CLAYMAN, MD

LEADERSHIP LESSONS: 350 Years of Decanal Experience / Endoscopic Guided Renal Access for PCNL: Seeing is Believing / State of the Art Lecture — Reality of Virtual Reality: A New Platform for Renal Surgery Interactive Discussion and Book Signing Event with Dr. Ralph V. Clayman

Хирург-виртуоз, который провел в 1990 году первые лапароскопическую нефрэктомию и нефроуретерэктомию в мире. Один из основателей Всемирного общества эндоурологов, а затем и издания Journal of endourology. С 2002 года профессор Клейман работает в отделении урологии Медицинской школы Калифорнийского университета в Ирвайне.

Яссер ФАРАХАТ / Yasser FARAHAT, MD

Robotic Assisted Retrograde Intrarenal Surgery (RIRS) / Announcement of World Congress of Endourology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

Профессор урологии в Университете Танта (Египет). Доктор Фарахат — консультант по урологии Министерства здравоохранения ОАЭ, член Европейского совета по урологии (FEBU), почетный профессор Эдинбургского университета в Великобритании. К его научным интересам относятся минимально инвазивная хирургия, эндоурология, реконструктивная урология и женская урология.

Чандру СУНДАРАМ / Chandru SUNDARAM, MD

Course Evaluation & Surgical Management of Renal Cancer / Novel Imaging Modalities for Renal Masses / Renorraphy / Troubleshooting During Renal Surgery

Область интересов Чандру Сундарама — минимально инвазивные, в частности роботизированные хирургические методы, он специализируется на лечении рака почки, опухолей надпочечников и предстательной железы. Сундарам первым провел урологическую роботизированную операцию в Индиане (2002) и продолжает исследования, развивая новые подходы в роботизированной и лапароскопической урологической хирургии. Чандру Сундарам — профессор факультета урологии Школы медицины в Индианском университете в Индианаполисе, США.

Томас АЛЕРИНГ / Thomas AHLERING, MD

Course Robotic Assisted Radical Prostatectomy / Evolution of Robotic Surgery: Pioneer's Perspective / Live surgery (unedited, pre-recorded videos) robotic prostatectomy & pelvic node dissection

Выдающийся оперирующий уролог, ведущий эксперт в области роботизированной хирургии, вице-президент факультета урологии Калифорнийского университета в Ирвайне (США), руководит отделением онкологической урологии.

Дэвид АЛЬБАЛА / David ALBALA, MD

Course Robotic Assisted Radical Prostatectomy

Признанный в мире специалист по лапароскопическим и роботизированным методам в хирургии, Альбала провел более 1400 операций по простатэктомии за тридцать лет своей врачебной практики и более двадцати лет преподавал новые технологии. В круг его интересов также входят исследования по минимально инвазивному лечению доброкачественной гипертрофии предстательной железы и использование фибриновых герметиков в хирургии.

Дэниэл ЫН / Daniel EUN, MD

Course Evaluation & Surgical Management of Renal Cancer / STAR — Technique: An Alternative Approach to Simple Prostatectomy / Robotic Management of Upper Urinary Tract Reconstruction: New Techniques and Technology / Retzius-sparing prostatectomy / Robotic Management of Pyeloplasty Failures / Announcement of Videourology Congress 2019, Seoul, South Korea

Дэниэл Ын — глава отделения роботизированной хирургии больницы пенсильванского университета Темпл в Филадельфии. Доктор занимается минимально инвазивными методами лечения урологического рака и реконструктивной хирургией предстательной железы, почек, надпочечников, яичек, мочевого пузыря и мочеточника.

Александр КУТИКОВ / Alex KUTIKOV, MD

Course Evaluation & Surgical Management of Renal Cancer / Retroperitoneal robotic partial nephrectomy

Глава отделения урологии и урологической онкологии (на кафедре онкохирургии) Онкологического центра Фокс Чейз (США) и один из мировых лидеров в области лечения пациентов с раковыми заболеваниями надпочечника, мочеточника, мочевого пузыря, рака простаты, мочеиспускательного канала и рака яичка. Доктор Кутиков специализируется в лечении заболеваний почек с опухолевыми тромбами и рака мочевого пузыря, проводит неопластику мочевого пузыря, а также осуществляет постхимиотерапевтические операции рака яичка.

Тодд МОРГАН / Todd MORGAN, MD

Novel Molecular Imaging Modalities for Prostate Cancer / Clinical Implications of Genetic Testing in Prostate Cancer: Who, Why, When, and How

Доктор медицины, преподаватель и практикующий хирург Тодд Морган специализируется на лечении рака предстательной железы, мочевого пузыря и почки с помощью современных методов открытой, лапароскопической и роботизированной хирургии. Он руководит лабораторией трансляционных исследований, главная задача которых — способствовать быстрому переносу достижений фундаментальных исследований в практическое здравоохранение.

Бертран ГИЙОННО / Bertnard GUILLEANOU, MD

Гость конференции

Глава отделения урологии парижской больницы Diaconesses Croix Saint-Simon, принимал участие в разработке пионерских малоинвазивных подходов в урологической хирургии — лапароскопических и роботизированных методов. Бертран Гийонно — признанный в мире специалист в области рака предстательной железы.

Двойное гражданство в сети

Быть начеку, знать кодексы профессиональной чести и даже вести в сети «двойное гражданство» — таковы рекомендации AUA, EAU и отдельных экспертов относительно поведения урологов в социальных сетях. О сетях социальных сетей и о том, как в них не попасться, — по материалам недавних публикаций и профессиональных рекомендаций.

Анна Валерьевна Ахлестина
Клинический ординатор по специальности «рентгенология» в ИПКВК и ВО ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Даже в непрофессиональной среде врач должен оставаться профессионалом. Не только по отношению к пациенту, но и по отношению к своим коллегам и к себе же самому. Однако, как в 2017 году показали Kevin Koo, Zita Ficko и E. Ann Gormley, почти половина резидентов, идентифицируя себя в сети в качестве урологов, продолжают вести свои социальные страницы так, словно они вовсе и не врачи [1].

В своем исследовании Kevin Koo с соавторами соотнесли фамилии выпускников резидентуры с аккаунтами в Facebook. Обязательным условием проведения исследований был сбор информации, находящейся на поверхности. Для работы создавались специальные «нейтральные» страницы, которые заведомо не были связаны с другими аккаунтами или закрытыми сообществами. Таким образом, достоверно имитировалось возможное поведение работодателя, пациента или представителя общественности, поставившего задачу найти аккаунт врача в социальной сети.

Итак, у 40% выпускников резидентуры, идентифицируемых в сети как уролог, были опубликованы фото и посты о себе и своих коллегах в состоянии алкогольного/наркотического опьянения, применялась ненормативная лексика, имелись посты с непрофессиональным обсуждением и высмеиванием пациентов, демонстрировалось непрофессиональное поведение на профессиональном мероприятии и так далее.

Исследование, проведенное в 2017 году, затронуло выпускников резидентуры. Спустя год Kevin Koo с коллегами повторили работу — по той же методологии, с теми же именами. «Среди пользователей Facebook увеличилось количество тех, кто идентифицирует себя как уролог, но меж тем содержание страниц продолжает компрометировать их как врачей», — написал Kevin Koo в статье Older and wiser? Changes in unprofessional content on urologists' social media after transition from residency to practice.

По мнению Kevin Koo, столь необдуманное поведение молодых специалистов в интернете может помешать их карьере, взаимоотношениям с пациентами и работодателями.

В сети

Интересно, что практикующие урологи на самом деле не являются активными пользователями социальных сетей. Fuoco M и Leveridge MJ провели опрос более чем среди 500 урологов, 229 из которых полностью ответили на вопросы анкетирования. Оказалось, что в личных и профессиональных целях социальные сети используются лишь среди 26% и 8% практикующих урологов соответственно [2]. Обсуждая результаты этого исследования, авторы отмечают низкую активность урологов в использовании социальных сетей и даже называют урологов неповоротливыми в социальных сетях.

В то же время Американская Ассоциация Урологов (AUA) выпустила небольшое руководство по поведению своих членов в социальных сетях. Надобность такого документа стала очевидной после осознания того, что, пользуясь социальными сетями, члены ассоциации могут компрометировать все профессиональное сообщество [3].

В целом этот документ довольно лаконичен, содержит всего 7 пунктов и опирается на более подробный «Этический кодекс» AUA с той лишь разницей, что регламентирует события, происходящие в интернете. В нем подчеркивается, что организацию лучше всего представляют ее участники, соответственно, все, что публикуется и размещается урологами в общем доступе, вполне может сказаться на деятельности всей ассоциации. Организация предостерегает урологов от излишних дискуссий в социальных сетях, напоминает о сохранении врачебной тайны и уважении авторских прав других специалистов.

Среди достоинств, которые AUA хотела бы видеть у своих членов, — профессионализм, вежливость, внимательность в отношении размещаемых данных. «Помните, все, что вы опубликуете, надолго останется в общем доступе», — подводит итоги AUA.

Аналогичные документы существуют и в других профессиональных урологических ассоциациях [4,5,6]. При этом в профессиональной среде не осуждается активное использование социальных сетей, но подчеркивается необходимость оставаться профессионалом даже в непрофессиональной среде.

Так, Совет Американской Медицинской Ассоциации (AMA) по этическим и юридическим вопросам в 2011 году подтвердил необходимость соблюдения врачебной тайны, в том числе и в сети интернет. При этом AMA — крупнейшая ассоциация медиков в Соединенных Штатах — впервые предложила врачам задуматься о разделении «личной» и «профессиональной» самоидентификации в социальных сетях. Польза, получаемая врачами от использования социальных сетей, возможность в любой момент попросить совета или поделиться редким клиническим случаем не подлежат сомнению, поэтому EAU и AUA также поддерживают стратегию «двойного гражданства», когда личная и профессиональная информация разделены.

Ребячество

Как отметили Fuoco M и Leveridge MJ, практикующие урологи мало времени проводят в социальных сетях или не пользуются ими вовсе. «Неудивительно, но чем моложе специалист и меньше стаж практической медицинской деятельности, тем выше вовлеченность в социальные медиа», — отметили авторы.

Поэтому озадаченность профессиональных ассоциаций относительно компрометирующего в социальных сетях касается именно молодых специалистов.

В публикации Kevin Koo с соавторами отмечено, что примерно половина урологов, успешно окончивших американскую резидентуру и имеющих страницы на Facebook, нарушают предписания AUA. При этом 13% от общего числа врачей, имеющих публичные аккаунты, допускают грубые нарушения правил, такие как использование ненормативной лексики, размещение конфиденциальной информации о пациентах и публикацию своих фотографий в состоянии алкогольного опьянения. Женщины публикуют нежелательный контент с той же частотой, что и мужчины. В 82% случаев автором публикации является хозяин страницы, в 18% информация, вероятнее всего, заимствована из постороннего источника.

Если обучающийся в резидентуре медик публиковал нежелательный контент, вероятнее всего, он продолжит делать это и спустя годы после выпуска. Поэтому замеченные в публикациях, грубо нарушающих правила медицинских ассоциаций, вызывают опасения по поводу возможности их дальнейшей врачебной практики.

Примечательно, что, публикуя в открытом доступе рентгеновские снимки и данные анализов с незакрытой фамилией пациента, а также любые другие данные, позволяющие установить личность больного, американские урологи нарушают закон США «О непрерывности и контроле медицинского страхования», принятый в 1996 году [7], то есть результатом такого поведения вполне могло стать судебное разбирательство.

Думать о своем присутствии в социальных сетях стоит задолго до начала клинической практики, отмечают авторы приведенных работ. Так, в недавнем опросе руководителей хирургической резидентуры 11% опрошенных сообщили, что нежелательный контент на странице абитуриента в социальной сети может негативно сказаться на одобрении его кандидатуры или вовсе прервать ее рассмотрение. Для уже поступивших и обучающихся в резидентуре обнаружение на их странице нежелательного контента, включающего ненормативную лексику, оскорбительные дискриминационные заявления или фотографии в состоянии алкогольного опьянения, в большинстве случаев приводит к предупреждениям или отчислению из резидентуры. Практикующие врачи, уличенные в подобных поступках, в 56% случаев сталкивались с приостановлением или отзывом лицензии на медицинскую практику. Примечательно, что большая часть компрометирующих материалов была обнаружена пациентами или членами их семей [8].

Решения

Как предполагают авторы научных исследований, подобное происходит потому, что многие медицинские работники различных уровней — обучающиеся, практикующие врачи и преподаватели — не осведомлены о рекомендациях к поведению в социальных сетях и последствиях их нарушения. Действительно, по данным опроса Fuoco M и Leveridge MJ, только 19% урологов приняли к сведению какие-либо рекомендации по этой тематике; 64% опрошенных не догадывались о существовании рекомендаций по поведению врача в социальных медиа, хотя 94,6% в целом согласны с необходимостью контроля за содержанием публикаций. Однако пока не существует единых стандартов классификации контента, и оценки допустимого и нежелательного содержания по-прежнему остаются субъективными.

Roman Sosnowski рекомендует врачам обращать внимание на профессиональные площадки — например, Sermo, Doximity, QuantiaMD. Но прежде всего, в каком бы сообществе вы ни оказались, важно взглянуть на себя со стороны и в любой ситуации сохранить профессионализм. В конце концов, становясь врачом, вы выбираете не работу, а призвание.

Рекомендации

В Российском медицинском сообществе пока нет документов, регламентирующих поведение врачей в социальных медиа. Приведенные ниже рекомендации объединяют европейские и американские рекомендации, научные работы и мнения отдельных экспертов по данной теме.

- **Сомневаетесь — не публикуйте**

Помните, что оценка содержания вашей страницы остается субъективной и даже европейские и американские организации пока не разработали единого документа, который бы разделял допустимый и нежелательный контент.

- **Соблюдайте законодательство**

Прежде всего это касается медицинской тайны. Всегда закрывайте данные пациента на документации и рентгеновских снимках, если вы хотите поделиться интересным клиническим случаем.

- **Создайте вторую страницу**

Разделите личные и профессиональные интересы. В публичном доступе может оставаться тот аккаунт, который характеризует вас как специалиста. А прочие материалы сделайте доступными только для близкого круга.

- **Будьте внимательны**

Всегда тщательно проверяйте те материалы, которые вы публикуете. Помните, что все опубликованное вами в интернете может быть скопировано и распространено другими пользователями и станет недоступным для удаления.

- **Следуйте общемировым тенденциям**

Фотографии, изображающие курящего, злоупотребляющего алкоголем или вызывающе одетого врача, в США уже стали веским поводом для дисциплинарных взысканий. Существует вероятность, что вскоре подобный подход будет распространен повсеместно, в том числе и в России. Старайтесь не публиковать порочащие вас снимки.

- **Избегайте неконструктивной полемики**

Если ваш собеседник рационален, вы быстро придете к согласию. Если нет — у вас не получится переубедить его, зато в процессе спора вы можете потерять контроль и использовать неподходящую лексику, что в итоге скажется на вашей репутации.

Бессмысленная нефрэктомия?

Революция в онкоурологии — именно так, и не меньше, называют результаты исследования CARMENA, которые были представлены на ежегодном конгрессе ASCO 2018 группой французских хирургов. Исследование показало бессмысленность выполнения нефрэктомии у ряда больных метастатическим раком почки. Неужели хирурги сами себе урезали значительную нишу оперативной активности или же никаких революционных изменений, по сути, и не произойдет? Об исследовании и отношении мирового научного сообщества — в обзоре УС.

Всеволод Борисович Матвеев

Член-корр. РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Владислав Евгеньевич Бугаев

Хирург-онколог, отделение абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Первые результаты

Споры о целесообразности удаления первичной опухоли при метастатическом раке почки не теряют своей актуальности уже на протяжении как минимум двух десятилетий. Потенциальное влияние уменьшения общей опухолевой массы на улучшение выживаемости всегда противопоставлялось связанному с операцией риском осложнений и откладыванием старта системной терапии. В последнее время на основании данных, полученных в эру лечения интерферонами, паллиативная (циторедуктивная) нефрэктомия выполняется рутинно у многих больных метастатическим почечно-клеточным раком, даже несмотря на внедрение в практику новых вариантов лекарственного лечения.

Однако со временем все важнее становился следующий вопрос: какая роль должна быть отведена хирургии в эру современной таргетной терапии? Ряд крупных ретроспективных исследований показывал, что пациенты, перенесшие паллиативную нефрэктомию и в последующем получающие таргетную терапию, живут дольше, чем те, кому операция не была выполнена. Все понимали, что качество данных таких исследований не является наивысшим и что исключить систематическое смещение выборки в ретроспективных исследованиях невозможно. И вот в свет вышли результаты проспективного исследования CARMENA, которые стали одним из главных новостных поводов этого года в онкологическом сообществе (Mejean A. и соавт., N Engl J Med 2018).

CARMENA — это рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с метастатическим почечноклеточным раком были разделены на две группы — в одной группе пациенты получали только сунитиниб, в другой — на первом этапе пациентам выполнялась паллиативная нефрэктомия с последующей терапией сунитинибом. При интерпретации результатов следует отдельно обратить внимание на то, что в исследование были включены только больные с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (согласно классификации MSKCC), пациенты с благоприятным прогнозом не попадали в исследование. В исследование было включено 450 больных, медиана периода наблюдения составила 50,9 месяца. Первичной конечной точкой в исследовании была общая выживаемость, вторичными — безрецидивная выживаемость, частота объективного ответа, послеоперационных осложнений и летальности. Медиана общей выживаемости в группе монотерапии сунитинибом и в группе комбинированного лечения составила 18,4 месяца и 13,4 месяца соответственно (HR, 0,89; 95% ДИ, 0,71–1,10). Медиана общей выживаемости значимо не различалась как в группе больных с промежуточным риском (23,4 vs 19,0 мес.; HR, 0,92; 95% ДИ, 0,68-1,24), так и в группе плохого прогноза (13,3 vs 10,2 мес.; HR, 0,85; 95% ДИ, 0,62–1,17). С учетом планируемого дизайна исследования, как non-inferiority, и ожидаемой границы доверительного интервала ниже 1,20 можно считать, что исследование подтвердило отсутствие пользы от оперативного вмешательства.

Рис. *Две крайности клинических ситуаций и неопределенная средняя ситуация, в которой выбор оптимальной тактики лечения остается неясным.*

Остались при своих?

Громкие новостные слоганы о кардинальной смене лечебной тактики откладываются в умах онкологов и урологов эхом бесполезности циторедуктивной операции у всех без исключения больных метастатическим раком почки. К примеру, Bradley G Somer пишет, что «сегодня мы можем обоснованно отказаться от паллиативной нефрэктомии у большинства больных метастатическим почечноклеточным раком» (2). Однако так ли оно на самом деле?

Самый важный неотвеченный вопрос — какую тактику следует избрать у больных из группы благоприятного прогноза с минимальными проявлениями метастатической болезни? «Больные с благоприятным прогнозом, сохранным функциональным статусом и минимальным объемом метастатического поражения остаются кандидатами для циторедуктивной нефрэктомии», — однозначно говорит Всеволод Борисович Матвеев. Схожее мнение и у американских коллег. К примеру, Michael Blute (заведующий урологическим отделением Mass General Hospital, Гарвардский медицинский университет) в комментариях к результатам исследования отмечает, что у таких пациентов следует, как и раньше, рассматривать паллиативную нефрэктомию как основной вариант лечения с последующей таргетной терапией или метастазэктомией (2). Геннадий Братславский в своем выступлении на ASCO 2018 привел данные, обосновывающие хирургический подход у больных с минимальной метастатической болезнью. Согласно представленным данным, при практически полной циторедукции (удаление более 95% опухолевого объема) выживаемость достоверно выше, чем в случае, если удалено менее 90% опухоли. Так меняется ли вообще хоть что-то? Среди больных с благоприятным прогнозом и солитарными метастазами небольшого размера циторедуктивная операция, как и раньше, считалась обоснованной, так и сейчас не появилось никаких данных, опровергающих эту тактику лечения. Пациенты с неблагоприятным прогнозом и ранее не считались подходящими кандидатами для паллиативной нефрэктомии, что и ожидаемо было подтверждено результатами исследования. Если уж совсем вдаваться в статистические детали, то в группе больных с промежуточным прогнозом верхняя граница доверительного интервала показателя отношения рисков смерти равнялась 1,24, что формально выше показателя 1,20, а значит, не позволяет подтвердить гипотезу исследования типа non-inferiority.

Новые, но уже устаревшие

В целом исследование CARMENA является хорошо спланированным и высококачественным исследованием. Однако, к счастью, для больных с метастатическим раком почки доступными к использованию становится все большее количество препаратов, доказавших свое преимущество над сунитинибом. «Сейчас мы уже можем говорить, что постепенно выходим из эпохи таргетных препаратов и входим в эру иммунотерапии», — отмечает профессор Матвеев. За полтора месяца до появления данных CARMENA 16 апреля 2018 года FDA на основании результатов исследования CheckMate 214 одобрило комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в качестве первой линии терапии больных с метастатическим раком почки и промежуточным или неблагоприятным прогнозом (N Engl J Med 2018). По сравнению с монотерапией сунитинибом комбинация checkpoint-ингибиторов позволила на 37% снизить риск смерти и на 15% увеличить количество пациентов, у которых удается достичь клинического эффекта (41,6% vs 26,5%). В дополнение к этому в исследовании 2-й фазы CABOSUN использование кабозантиниба в сравнении с сунитинибом позволило снизить риск прогрессирования и смерти на 52%, медиана безрецидивной выживаемости также была достоверно выше (8,6 мес. vs 5,3 мес. (ОР = 0,48; 95% ДИ, 0,31–0,74; P = 0,0008) (N Engl J Med 2018).

Что имеем в итоге — влияние циторедуктивной операции на выживаемость сравнена только с тем вариантом лекарственного лечения, который уже не является приоритетным. Получается, что авторы исследования упустили свое время до публикации результатов? «Действительно, исследование проводилось слишком долго, набор больных шел на протяжении 8 лет, и, даже несмотря на это, окончательное количество больных, вошедших в анализ, оказалось не так велико, — говорит Всеволод Борисович Матвеев. — С учетом меняющихся стандартов лекарственного лечения роль циторедуктивной нефрэктомии уже должна сравниваться с новыми препаратами».

Поле для дальнейших действий

Сунитиниб — это препарат первой линии терапии больных метастатическим раком почки. Однако его все больше вытесняет комбинация ниволумаба и ипилимумаба как наиболее предпочтительный вариант терапии, особенно у больных с промежуточным и плохим прогнозом. А вот что будет, если к этой комбинации добавить циторедуктивную операцию и по аналогии сравнить результаты только с лекарственным лечением, — очень интересный вопрос, который, возможно, нужно начать исследовать уже сейчас.

Какова будет роль иммунотерапии? Профессор Матвеев считает, что следующий шаг в научных поисках — это изучение использования ингибиторов контрольных точек в неоадъювантном режиме. Высокая эффективность применения иммунотерапевтических препаратов до операции уже была показана в лечении больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. Результаты исследования, проведенного специалистами из клиники John Hopkins, были опубликованы в журнале New England Journal of Medicine в мае 2018 года.

К настоящему времени мы не можем быть уверены в том, что такой подход сработает и у больных раком почки, однако в ближайшие годы ожидаются результаты исследований, оценивающих эффективность иммунотерапии в адъювантном режиме. «Вполне вероятно, что высокая антигенная нагрузка при неудаленной первичной опухоли позволит рассчитывать на высокий эффект терапии, поэтому неоадъювантная терапия, возможно, будет стандартом у больных с местнораспространенным раком почки», — считает Всеволод Борисович Матвеев.

Что не менее важно понять и проанализировать — это почему изначально хорошо спланированное многоцентровое исследование все равно оказалось нелишенным недостатков, на которые нельзя не обратить внимание. Как уже было сказано ранее, одна из главных проблем, с которой столкнулись исследователи, — это медленный набор пациентов. Показательно, что в 26 клиниках Великобритании за период 2011–2014 гг. было включено в исследование всего 14 пациентов, и это в стране с достаточно развитой «инфраструктурой» проведения клинических исследований. Результаты исследования вышли на 6 лет позже, чем было изначально запланировано. При анализе причин столь медленного набора выяснилось, что слабыми местами оказалась не только низкая приверженность к рандомизации со стороны пациентов, но и со стороны врачей (Eur Urol 2017). Пациенты, узнавая, что случайным образом им будет назначено хирургическое или нехирургическое лечение, зачастую отказывались от рандомизации и склонялись в сторону операции, но уже не в рамках исследования. В период активного набора пациентов урологам и онкологам (химиотерапевтам) с целью оценки их приверженности к проведению исследования были разосланы вопросники, где их просили из множества предложенных вариантов клинического течения заболевания выбрать те, в которых они предлагают пациенту участие в исследовании. Оказалось, что урологи предложили бы участие в исследовании чуть более чем в половине случаев, в то время как химиотерапевты — только в четверти случаев.

Проблемы с набором больных и их рандомизацией в рамках хирургических исследований, к сожалению, не редкость, что в большей степени связано с целым рядом причин, одни из которых — это необходимость стандартизации хирургического вмешательства, низкая приверженность к исследованию и рандомизации со стороны пациента и хирурга, возможное превалирование собственных интересов хирургов, недостаточность финансирования и организации инфраструктуры для проведения исследования, трудности привлечения хирургов экспертного уровня, прошедших «кривую обучения». В одном из исследований было показано, что каждое пятое рандомизированное исследование в хирургии было прекращено досрочно, а каждое третье в итоге не было опубликовано (Br Med J 2014), Grant D. Stewart и соавт. (Eur Urol 2017) предложили к внедрению рекомендации по облегчению проведения рандомизированных исследований в хирургии и набору в них пациентов. Группа экспертов отмечает важность проведения пилотных исследований, которые позволяют отработать механизм и критерии отбора пациентов в исследовании, а для хирургов ускорить процесс прохождения «кривой обучения». По мнению экспертов, для большей приверженности пациента к рандомизации к его информированию необходимо привлекать незаинтересованных в результатах исследования специалистов.

Хирургия метастазов

В отличие от вопроса по хирургическому удалению первичной опухоли, которому посвящены исследования 1-й степени доказательности, необходимость выполнения метастазэктомии практически не исследована в крупных проспективных исследованиях. И если в случае выраженной симптоматики (например, при метастазах в головном мозге) операция в большинстве случае может быть оправдана, то у больных с асимптомными метастазами оптимальная тактика остается неясной. Исходы лечения после выполнения метастазэктомии во многом зависят от локализации метастазов. В частности, метастазы в легком характеризуются более благоприятным прогнозом в отличие от метастазов в костях и головном мозге. В наиболее крупном исследовании (Ann Thorac Surg 2002), анализирующем результаты лечения больных с легочными метастазами (191 пациент), 5-летняя выживаемость среди больных с полной циторедукцией составила 42% в сравнении с 22% у больных с остаточным объемом опухоли. Метастазы в надпочечнике также характеризуются достаточно благоприятным прогнозом, и метастазэктомия в таком случае считается оправданной — 5-летняя общая выживаемость достигает 60% (BJU International, 2006). Изолированное метастатическое поражение печени встречается очень редко. В исследовании Nieder и соавт. (Urol Oncol, 2011) на группе из 88 больных изучалось влияние метастазэктомии на продление выживаемости — 68 больных были прооперированы (среднее количество метастазов в печени — 2), 20 больных составили группу контроля. В результате 5-летняя выживаемость среди больных, перенесших операцию, составила 62% по сравнению с 29% в контрольной группе ($p = 0{,}003$).

Тем не менее следует повториться, что доказательных данных по этому вопросу очень мало, поэтому решение об удалении метастатических очагов или проведении лекарственного лечения в каждом случае принимается индивидуально с учетом функциональной сохранности пациента, длительности безрецидивного периода и возможных рисков, связанных с операцией.

Заключение

Долгожданные данные по роли нефрэктомии в эру современной таргетной терапии скорее добавили много новых вопросов, чем ответили на уже существующие. Остается ясным, что у пациентов с благоприятным прогнозом и осложненным течением болезни выполнение операции оправданно, в то время как при множественном метастатическом распространении опухоли хирургическое лечение не имеет смысла. Однако в связи с постоянным прогрессом в лекарственном лечении проведение исследований по роли циторедуктивной нефрэктомии не будет терять свою актуальность.

Список литературы находится в редакции

Фармацевтическая компания
«Эспарма ГмбХ»
традиции высокого
немецкого качества

[1] уратных, кальций-оксататных и смешанных уратно-оксалатных (при содержании оксалатов менее 25%)

www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская. д. 16, оф. 306
Тел.: +7 (499) 579-33-70

Реклама

Детородное донорство

В США проведена первая в мире трансплантация пениса вместе с мошонкой, а первый реципиент полового члена сообщил о беременности своей супруги. В американский лист ожидания уже включены кандидаты для получения полового члена и матки. О донорстве детородных органов — в материале УС по новейшим данным литературы и беседе с Ричардом Редеттом, выполнившим операцию в Америке.

Richard J. Redett/
Ричард Редетт
III, M.D Co-Director, Brachial Plexus Clinic, Kennedy Krieger Institute, Professor of Plastic and Reconstructive Surgery.

«Дамы, возможно, я сейчас самый опасный человек в Америке: 65-летний мужчина с пенисом юноши!» — шутит Том Мэннинг, реципиент первого трансплантированного в США пениса и единственный, кто открыто рассказал о своей жизни до и после трансплантации [1].

Эта операция была проведена два года назад в Массачусетской больнице общего профиля [2]. И в этой истории сам Мэннинг, едва оправившись от пенэктомии, предложил своему лечащему врачу включить его в лист ожидания для трансплантации полового члена. «Док, если вы когда-нибудь будете выполнять эксперименты по трансплантации полового члена, то знайте, что я на это готов», — вспоминает Мэннинг о своей реабилитации после пенэктомии в интервью Esquire.

Пенис и мошонка

В марте текущего года врачи Университета Джонса Хопкинса провели еще более сложную операцию — они трансплантировали половой член вместе с мошонкой (без яичек) и частью брюшной стенки [3]. В 14-часовой операции 26 марта были задействованы 11 хирургов, включая и Ричарда Редетта (Richard Redett), доктора пластической и реконструктивной хирургии Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса.

«Сейчас пациент чувствует себя отлично, — сообщает УС доктор Редетт. — Мы ожидаем полного возвращения эрогенной чувствительности и возможности поддерживать эрекцию. Пациент уже может мочиться без проблем». Мошонка была пересажена без яичек по этическим причинам, из-за отсутствия согласия донора, поясняет доктор Редетт.

На настоящий момент количество трансплантаций полового члена можно пересчитать на пальцах одной руки. Первую провели в Китае Йин Бай (Ying Bai) и коллеги в 2006 году. Согласно опубликованным данным, после операции у 44-летнего реципиента не было признаков отторжения либо воспаления трансплантата. Однако всего через две недели врачам пришлось удалить орган из-за серьезных психологических проблем реципиента и его супруги [4].

Первой успешной трансплантацией полового члена по праву считается операция команды из Университета Стелленбош (Stellenbosch University), Южная Африка. В 2014 году профессор Андре ван дер Мерве (André van der Merwe) трансплантировал половой член 21-летнему парню, пострадавшему после ритуального обрезания [5]. «Он живет нормальной жизнью, сексуальные функции и мочеиспускание вернулись в норму, и он уже буквально забыл, что ему проводили трансплантацию», — рассказал ван дер Мерве о своем пациенте спустя несколько лет после операции. Подробные результаты были опубликованы в журнале в 2017 году: через три недели после операции восстановилась эректильная функция, через пять — совершен половой акт удовлетворительного качества [6]. Более того, в 2017 году сообщалось о беременности партнерши реципиента [7].

Успех этой операции, по мнению Jeffrey D. Campbell и Arthur L. Burnet, опубликованному в Nature Year in Review, поддерживает интерес исследователей и хирургов к совершенствованию данного вида помощи и формированию запроса на трансплантаты [8].

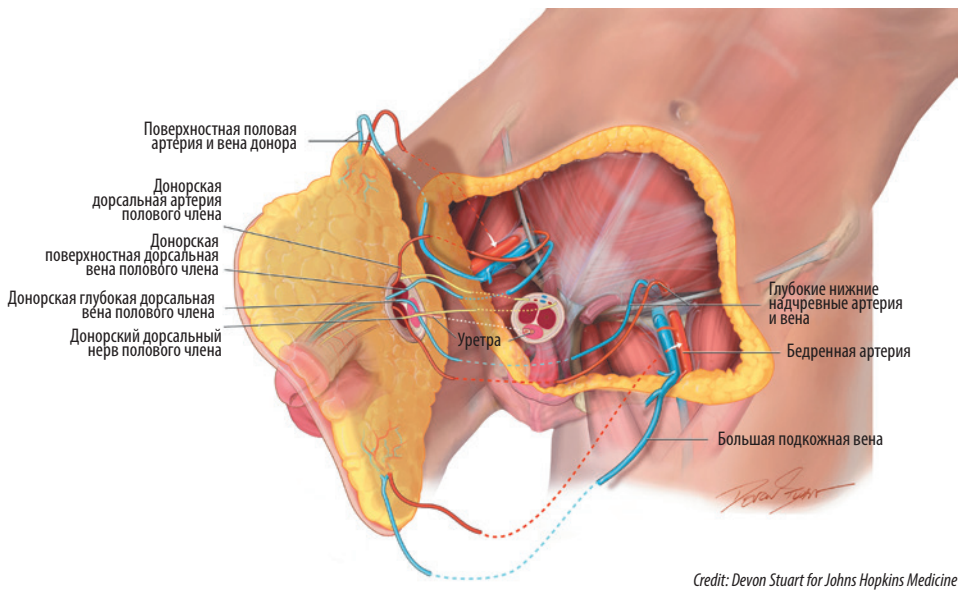
Профессор ван дер Мерве провел вторую удачную трансплантацию пениса 40-летнему пациенту, потерявшему половой член за 17 лет до этого. Этого мужчину доктор описал как «одного из самых счастливых пациентов, которых мы видели в нашей палате». В этом случае донор был белым, реципиент — черным. Чтобы сравнять цвета, спустя несколько месяцев после операции новый орган пришлось покрыть медицинской татуировкой [9].

Неудивительно, что эти операции выполнены именно в Южной Африке: здесь для полноправного становления представителем мужского пола необходимо пройти ритуальное обрезание, которое зачастую проводится в ненадлежащих условиях, что и стало причиной потери половых органов двух пациентов ван дер Мерве. Предполагается, что в стране проводится 250 частичных и полных ампутаций пениса ежегодно, после чего многие и вовсе решают уйти из жизни, так как мужчина без пениса опять же не считается полноправным членом общества [10]. «У тех, с кем я беседовал, была схожая методология, которую они считали убийственной: принять яд — положить его в пищу, — вернуться к кустам той местности, где были обрезаны, и никогда из них не выйти», — рассказывает доктор ван дер Мерве.

«Если нет пениса, то вы, в сущности, мертвы, — заявил врач на пресс-конференции, посвященной первой трансплантации. — Возвратите пенис — и вы сможете вернуть их [пациентов] к жизни».

От первого лица

Пациент, ставший реципиентом полового члена и мошонки, пожелал остаться неизвестным. Сообщается лишь, что утрата связана с военной службой. Напротив же, Том Мэннинг не стесняется рассказывать о себе и своей истории неудач. Или, как он теперь считает, напротив — истории удач. Потому как все могло быть гораздо хуже.



Credit: Devon Stuart for Johns Hopkins Medicine

Рис. *Схема пенильной трансплантации.*

В 2012 году Том поскользнулся при разгрузке коробок и опрокинул на себя тяжеленную тележку с бумагами. Несмотря на кровь, боль в паховой области и отек полового органа, он не пошел к врачу ни в тот день, ни в следующие два месяца. Спустя 8 недель Мэннинг обратился к врачу, но помимо травмы у него был диагностирован и рак полового члена, ставший причиной пенэктомии.

Кертис Сетруло (Curtis L. Cetrulo), специалист по пластической и реконструктивной хирургии, и Дикен Ко (Dicken Ko), урохирург, работавшие в клинике, давно горели идеей трансплантировать пенис. На это их натолкнули случаи боевых травм гениталий, полученные американскими солдатами в Ираке и Афганистане. В это же время в Университете Джонса Хопкинса тоже планировали выполнить трансплантацию полового члена. Первенство зависело лишь от того, кто быстрее сможет завершить все необходимые процессы одобрения операции и найти подходящую пару донора и реципиента.

К моменту трансплантации Том Мэннинг уже больше четырех лет жил без полового члена, и хотя врачи не могли гарантировать полный успех трансплантации, он все же рискнул. В 15-часовой операции было задействовано тринадцать хирургов. Результат оказался успешен — врачи описали его в публикации 2017 года [11]. За полгода после хирургического вмешательства у Тома восстановились чувствительность полового члена, частичная эректильная функция и мочеиспускание [12].

Побочные эффекты иммунодепрессантов не особо приятны и доставляют множество неудобств, но Том Мэннинг остается оптимистом. Он сообщил журналу Esquire, что, если у него наметится свидание с продолжением, он первым делом побежит звонить Ко и Сетруло с криком «Он ожил!» Кроме того, пациент уже раздумывал, будет ли считаться, что женщина, с которой он разделит ложе, спит с двумя мужчинами одновременно: с ним самим и с донором.

Врачи уверены: такое явление, как утрата пениса, не должно замалчиваться. Только открытость позволит обществу понять необходимость проводимых операций и отмести в сторону скепсис и неприятие, достоверно существующие в общественном сознании. Пациенты, перенесшие успешную пересадку пениса, единодушны в своем мнении: половой орган необходим им для нормальной жизни. «Это ужасная травма. /.../ Когда я проснулся [после операции], я почувствовал себя наконец опять нормальным» — так в пресс-релизе выразился реципиент пениса и мошонки. В Университете Джонса Хопкинса в 2014 году даже был организован симпозиум о жертвах военных действий, потерявших гениталии на службе [13]. Проблема обсуждалась не только с пострадавшими, но и с их родственниками и медицинскими работниками. Поднимались темы восприятия себя как личности, самооценки и личных отношений.

«Эта операция способна изменить жизнь, — говорит УС доктор Ричард Редетт. — Если вы встретите солдата, такого, как наш пациент, и узнаете его историю — вы поймете, почему мы провели трансплантацию».

Детородная донация

Трансплантацию пениса/пениса и мошонки еще рано причислять к понятным и разработанным протоколам. Пока еще не существует ни единых гайдлайнов, ни понятных инструкций и протоколов. «До проведения трансплантации мы связались с командами врачей из Южной Африки и из Бостона и обсудили их опыт операций, — делится с УС доктор Ричард Редетт из Университета Джонса Хопкинса, член хирургической команды. — Пока что количество таких операций столь незначительно, что общение между командами крайне важно, ведь мы надеемся продолжать внедрение инноваций и предоставлять нашим пациентам лучшее, на что мы способны».

Метод периодической катетеризации МП у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания

Салюков Роман Вячеславович

К.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, научный консультант ОАО «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление».

Тищенко Галина Евгеньевна

Врач-уролог, «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление».

Нейрогенные нарушения мочеиспускания являются следствием патологических изменений различных центров и проводников нервной системы, отвечающих за контроль функции мочевыделения. Условно можно выделить клинические формы:

- Нейрогенные нарушения мочеиспускания с преобладающими нарушениями выделительной функции мочевого пузыря.
- Нейрогенные нарушения мочеиспускания с преобладающими нарушениями накопительной функции мочевого пузыря.
- Смешанные нарушения акта мочеиспускания нейрогенной природы [1, 2].

Самый высокий процент встречаемости нейрогенной дисфункции нижних мочевыделительных путей при травматической болезни спинного мозга (до 90%) [3], спинномозговом инсульте (до 100%), рассеянном склерозе (50–90%) [4], болезни Паркинсона (39,7–70%) [5], миеломенингоцеле (90–97%) [6]. При указанных заболеваниях нарушения мочеиспускания носят стойкий, часто постоянный характер.

Диагностика нейрогенных расстройств мочеиспускания заключается в определении их клинической формы, выраженности уродинамических нарушений, оценке возможности восстановления самостоятельного мочеиспускания и выявление вторичных осложнений со стороны верхних и нижних мочевыводящих путей [1,7,8]. Основным методом диагностики функциональных нарушений мочеиспускания является комплексное уродинамическое обследование для определения преобладающего нарушения выделительной или накопительной функции мочевого пузыря [9].

Лечебная тактика нарушений мочеиспускания определяется несколькими основными задачами, состоящими в профилактике вторичных ретенционных и воспалительных осложнений со стороны почек, снижении избыточного детрузорного давления, борьбе с инконтиненцией и максимально возможном улучшении качества жизни пациента [10]. Наибольшую опасность развития осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей несут клинические формы с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря. Особенно опасны состояния, при которых нарушение функции опорожнения мочевого пузыря сопровождается избыточным детрузорным давлением, например, при детрузорно-сфинктерной диссинергии. Такое состояние достаточно часто встречается при повреждениях и заболеваниях спинного мозга выше его сакральных центров микции [10, 11].

Стандартным лечением клинических форм, сопровождающихся хронической задержкой мочи, например, при нарушениях сократительной способности детрузора, признана периодическая катетеризация. Суть метода периодической катетеризации мочевого пузыря заключается в регулярной — 4–6 раз в сутки — его катетеризации специализированными катетерами.

Метод периодической катетеризации признан мировым профессиональным сообществом как эффективный и достаточно безопасный [12]. Периодическая катетеризация считается более эффективной, чем методы постоянного дренирования мочевого пузыря, в профилактике инфекционных и иных осложнений со стороны мочевыделительной системы [2, 10]. В дополнение к улучшению клинических показателей повышается качество жизни пациентов за счет независимости от медицинского персонала и безопасности технологии [13]. Международное общество по удержанию мочи классифицирует катетеры для периодической катетеризации мочевого пузыря следующим образом:

- Сухие катетеры или катетеры без покрытия с отдельно наносимым лубрикантом, или гель-смазкой.
- Прелубрицированные катетеры — катетеры, содержащие лубрикант внутри упаковки (например, глицерин у катетеров Актрин).
- Лубрицированные катетеры с зафиксированным покрытием — катетеры со специально нанесенным гидрофильным покрытием, зафиксированным по всей поверхности дренажной трубки (например, катетеры Изикет, Спидикет и др.).

Последняя группа катетеров в многочисленных крупномасштабных исследованиях показала наибольшую безопасность применения и рекомендована для назначения пациентам при переводе на метод периодической катетеризации мочевого пузыря [12, 14, 15].

Список литературы находится в редакции

На правах рекламы

Помимо этических вопросов, оценки психиатрического и психологического статуса, касаясь данной проблемы, врачи сталкиваются и с новыми медико-биологическими проблемами. В частности, сам ход операции и протоколы иммуносупрессии и анестезии при васкуляризированной композитной аллотрансплантации в настоящий момент являются предметом научной дискуссии и изучения.

Тем не менее американский лист ожидания (Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) уже дополнен опцией по запросу на васкуляризированные композитные аллотрансплататы (Vascularized Composite Allograft, VCA). К ним относятся конечности, брюшная стенка, лицо, матка и половой член. И в период с 2014 по начало 2018 года в листе ожидания фигурировали три запроса на трансплантацию полового члена и 15 — на трансплантацию матки. Как отмечают Jennifer L. Wainright с соавторами, анализируя запросы на перечисленные трансплантаты, интерес к трансплантации матки подскочил после публикации в 2015 году клинического случая женщины, ставшей реципиентом матки и впоследствии родившей здорового ребенка [14, 15].

Стоит отметить, что в абсолютном большинстве случаев после трансплантации матки у женщин наступали регулярные менструации и были зафиксированы беременности [16]. Однако гестационный период удовлетворительной длительности (31 неделя) «выдержала» пока лишь одна трансплантированная матка. Но именно этот случай и обнадежил не только врачей, но и женщин, страдающих от врожденной дисплазии матки или оставшихся без нее из-за ранее перенесенного лечения, в том числе и по онкологическим показаниям. По всей видимости, стоит ожидать и увеличения интереса к трансплантации члена — по крайней мере, существующий опыт ведет к этому.

Вопрос донации и трансплантации васкуляризированных органов неоднозначен и сложен с медицинской и этической точки зрения. Трансплантацию матки почти половина врачей считают неэтичной, несмотря на то что как единственное показание к трансплантации рассматривается лишь абсолютное бесплодие в связи с маточным фактором [17]. Такое отношение даже со стороны специалистов объясняется тем, что отсутствие полового члена или матки совместимо с жизнью.

Общественность в целом также неоднозначна в отношении таких операций. Rodrigue et al. проводили опрос по готовности стать донором VCA и выяснили, что лишь половина американцев готовы посмертно стать донорами пениса или лица, в то время как пожертвовать любой солидный орган готовы 90% американцев [18]. Согласно заявлению доктора Редтета в его планах провести 60 таких же трансплантаций. УС

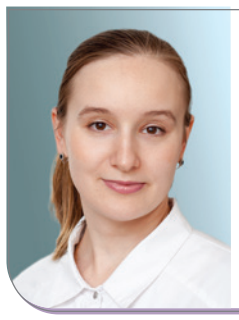
Подготовила **Анна Петренко**

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: критерии выбора терапии

Как выбрать терапию кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы, если четкие стратегии отсутствуют даже в профессиональных рекомендациях ведущих мировых обществ? О последовательности лечения, месте введения нового радионуклида и нюансах противоопухолевой терапии последней, но сегодня уже не безнадежной стадии рака предстательной железы — в экспертном обзоре специально для УС-4.

Всеволод Борисович Матвеев

Член-корр. РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



Анна Сергеевна Маркова

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

Еще 10 лет назад трудно было представить, что в лечении пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (РПЖ) возможен будет выбор. Сейчас выбор есть, но для подбора оптимального препарата необходимо учесть множество факторов — от характера предыдущей терапии до предпочтений самого пациента.

Новая возможность

Недавно в РФ был зарегистрирован радиофармпрепарат ксофиго на основе изотопов Ra-223, известный в Европе и США с 2013 года после успешного завершения плацебоконтролируемого исследования III фазы ALSYMPCA [1]. Новый препарат дает дополнительные возможности в лечении пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ. В мире уже более 50 000 пациентов получили лечение хлоридом Ra-223, в нашей же стране опыт применения пока невелик. Например, в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина лечение хлоридом Ra-223 получили около 20 пациентов.

Хлорид Ra-223 — первый радиофармпрепарат, увеличивающий продолжительность жизни больных кастрационно-рефрактерным РПЖ с метастазами в кости. По данным ALSYMPCA, при терапии хлоридом Ra-223 медиана общей выживаемости была выше на 3,6 мес по сравнению с плацебо (14,9 vs 11,3 мес, $p < 0,001$) (см. таблицу). Препарат снижает риск смерти от РПЖ на 30 % и улучшает качество жизни, которое оценивалось по показателю FACT-P (25 % против 16 %, $p = 0,02$). Медиана времени до развития первого костного осложнения составила 15,6 мес при терапии хлоридом Ra-223 и 9,8 мес — в группе плацебо ($p < 0,001$). Предшествующее применение доцетаксела не оказывало влияния на эффективность применения радионуклидного препарата [1].

Ra-223 подобно кальцию (Ca) захватывается костной тканью, образуя комплексы с гидроксиапатитом, и воздействует на опухолевые клетки в костях. Альфа-излучение обеспечивает более сильное локальное воздействие по сравнению с бета-излучением, но имеет меньшую проникающую способность, что обусловливает низкую частоту гематологической токсичности. Это обстоятельство выгодно отличает Ra-223 от бета-эмиттеров стронция (Sr-89) и самария (Sm-153), которые применялись для купирования болевого синдрома и оставили негативный опыт их применения ввиду большого количества побочных эффектов [2]. Режим лечения хлоридом Ra-223 удобен и прост и включает 6 внутривенных инъекций, вводимых с интервалом 4 нед. Доза рассчитывается в зависимости от массы тела пациента. Противопоказаниями к применению являются хронические и острые заболевания кишечника, что связано с преимущественным выведением радиофармпрепарата через кишечник. Важной является возможность назначения хлорида Ra-223 у пациентов как до, так и после химиотерапии доцетакселом, что позволяет применять его даже 1-й линии.

С метастазами и без

Недавно терапия кастрационно-рефрактерного РПЖ разделилась в зависимости от наличия или отсутствия у пациента отдаленных метастазов. С текущего года энзалутамид и апалатумид могут быть назначены при развитии кастрационной резистентности [3], но при отсутствии отдаленных метастазов, что чаще всего наблюдается на фоне гормональной терапии биохимического рецидива, развившегося после радикальных методов лечения локализованного РПЖ. Новый препарат апалатумид доступен пока только за рубежом, а его показания ограничены применением при кастрационно-рефрактерном РПЖ без отдаленных метастазов. Данное изменение нашло отражение еще не во всех рекомендациях ввиду сугубо временного фактора, но уже принято в качестве текущего стандарта в лечении.

Но большинство больных кастрационно-рефрактерным РПЖ имеют отдаленные метастазы. В этом случае стратегия лечения может в значительной степени варьировать: в 1-й линии могут быть назначены абиратерон, доцетаксел, хлорид Ra-223 или энзалутамид (указаны в алфавитном порядке) согласно международным рекомендациям EAU [4] и NCCN [3].

Общее состояние здоровья пациента, характер сопутствующих заболеваний, симптомы заболевания, степень распространенности опухолевого процесса, предпочтения пациента и предшествующее лечение кастрационно-чувствительного метастатического РПЖ должны учитываться при выборе препарата для 1-й линии терапии [4]. Эти и некоторые другие критерии выбора лечения будет рассмотрены ниже.

Предшествующее и последующее лечение

Предшествующее лечение — один из основных факторов, определяющих 1-ю линию терапии кастрационно-рефрактерного РПЖ. Длительность ответа на андрогенную депривационную терапию (АДТ) менее 12 мес будет не в пользу антиандрогенов нового поколения [5, 6].
Если на этапе кастрационной чувствительности АДТ была проведена в комбинации с доцетакселом, то при кастрационной резистентности выбор в 1-й линии стоит делать между абиратероном, энзалутамидом, кабазитакселом и хлоридом Ra-223. Напротив, если в сочетании с АДТ применялся абиратерона ацетат, выбирать следует между доцетакселом, энзалутамидом и хлоридом Ra-223. При 2-м сценарии кабазитаксел исключается из возможных опций, так как не показал преимущества при сравнении с доцетакселом в исследовании FIRSTANA [7]. Возможно и повторное назначение доцетаксела, однако при наличии эффективных альтернатив целесообразность этого сомнительна.

Во 2-й линии могут применяться все доступные при метастатическом кастрационно-рефрактерном РПЖ препараты: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, хлорид Ra-223 и энзалутамид. Но информация об ответе пациента на 1-ю линию не упрощает задачу выбора 2-й линии — напротив, данные о токсичности и эффективности 1-й линии сужают выбор терапии. Нередко даже наличие определенных противопоказаний в части общего состояния здоровья или сопутствующих заболеваний заставляет применять терапию с осторожностью. По данным St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015), степень злокачественности также не считается независимым и определяющим тактику лечения параметром при кастрационно-рефрактерном РПЖ [8]. Однако сумма по Глисону 9–10 баллов в сочетании с другими аргументами, например ответом на АДТ < 12 мес, наличием висцеральных метастазов и т.д., может быть рассмотрена в пользу выбора химиотерапии.

Таким образом, если в 1-й линии мы еще можем ориентироваться на выбор самого пациента и удобство применения препарата, то в дальнейшем на передний план выходят такие параметры, как механизм действия лекарственного препарата и профиль его безопасности.

Эффективность и токсичность

Эффективность лечения может снижаться за счет перекрестной резистентности, характерной для препаратов с однотипным механизмом действия. Но есть и исключения. Например, кабазитаксел может последовательно назначаться после доцетаксела, так как его эффективность не снижается при развитии резистентности к последнему [9]. Однако желательна смена механизма действия после абиратерона или энзалутамида, так как эффективность их может снижаться при последовательном применении из-за вероятного нарушения активности сигнального пути андрогенного рецептора [10–12]. В этом случае альтернативой становится хлорид Ra-223 с качественно иным механизмом действия, которым не обладает ни один из препаратов, предназначенных для лечения при кастрационно-рефрактерном РПЖ. Таким образом, применение хлорида Ra-223 позволяет увеличить количество линий терапии и провести последовательное лечение без потери в эффективности.

Токсичность может стать камнем преткновения в последовательном назначении препаратов. Так, назначение кабазитаксела после доцетаксела хотя и эффективно, но нередко токсично. Если у пациента имелась нейтропения или сенсорная полинейропатия на фоне доцетаксела, можно ожидать усугубления нежелательных явлений при переходе на кабазитаксел. Также выраженная гематологическая токсичность кабазитаксела, часто требующая поддержки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, обусловливает его применение в более поздних линиях лечения.

Антиандрогены нового поколения, напротив, хорошо переносятся пациентами и имеют мягкий профиль токсичности. Но у каждого их них есть индивидуальный спектр характерных побочных эффектов: у абиратерона — гипокалиемия, задержка жидкости, нарушение функции печени и сердечно-сосудистые побочные эффекты, а у энзалутамида — астения/усталость, риск судорог и удлинение интервала QT.

Хлорид Ra-223 также имеет благоприятный профиль безопасности. Для него не характерны выраженные явления гематологической токсичности, известные при использовании Sr-89 и Sm-153. В исследовании III фазы ALSYMPCA частота нежелательных явлений при применении хлорида Ra-223 была сопоставима с плацебо [1].

Метастазы и симптомы

Согласно рекомендациям, при наличии висцеральных метастазов показаны таксаны. Назначение абиратерона и энзалутамида также возможно, хотя у пациентов с висцеральными метастазами, не получавших доцетаксел, эффективность абиратерона не изучалась в исследовании COU-302 [13]. Применение хлорида Ra-223 противопоказано при наличии висцеральных метастазов, что предполагает его более раннее назначение до дальнейшего прогрессирования заболевания.

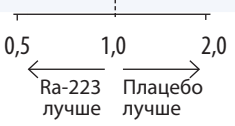
Кости скелета — основная локализация метастазов при РПЖ. Метастазы в кости развиваются более чем у 90% больных РПЖ [11]. Наличие костных метастазов не является ограничением, так как все препараты, одобренные при метастатическом кастрационно-рефрактерном РПЖ, могут быть использованы в этом случае. Влияние на выбор могут оказать способ применения препарата и необходимость использования преднизолона. Последний не требуется при терапии энзалутамидом и хлоридом Ra-223. Однако только хлорид Ra-223 обладает прямым остеотропным действием, он увеличивает как продолжительность жизни больных, так и время до появле-

ния костных осложнений почти на 6 мес. (медиана 115,6 vs 9,8 мес., p <0,001), а также достоверно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает качество жизни.

Боли в костях являются частым, но не единственным симптомом костных метастазов. Также пациентов могут беспокоить общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость. Но эти симптомы не всегда выявляются и учитываются. Именно из-за мнимого отсутствия симптомов иногда не назначается лечение, которое в большей степени считается показанным пациентам с симптомами заболевания. Согласно текущим рекомендациям, доцетаксел показан пациентам как с симптомами заболевания, так и без них. Абиратерон и энзалутамид исследовались преимущественно у пациентов без симптомов заболевания или с их умеренными проявлениями. Хлорид Ra-223 рекомендован пациентам с симптомами заболевания, так как в исследование ALSYMPCA включались либо мужчины, принимавшие наркотические анальгетики по поводу болевого синдрома, либо пациенты без болевого синдрома, но получавшие дистанционную лучевую терапию в связи с болями в течение 12 нед. до рандомизации. Однако результаты программы раннего доступа, инициированной после завершения ALSYMPCA, в которой приняли участие 113 центров из 14 стран мира, включая Россию, показали эффективность и безопасность хлорида Ra-223 вне зависимости от наличия симптомов заболевания [12]. Также в пользу более раннего назначения (до развития выраженной симптоматики) хлорида Ra-223 свидетельствуют данные O. Sartor и соавт. (2018), представивших результаты программы раннего доступа к хлориду Ra-223 в США. Согласно этим данным, больные метастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ, которым проведено ≥ 3 линий терапии, со статусом ECOG ≥ 2 и низким уровнем гемоглобина перед началом лечения, могут не получить все 6 инъекций, следовательно, и соответствующего преимущества от терапии [16]. Кроме того, в более поздних линиях лечения пациенты могут не успеть пройти терапию хлоридом Ra-223 из-за развития висцеральных метастазов.

Подгрупповой анализ эффективности хлорида Ra-223 в исследовании ALSYMPCA

Подгруппа	Ra-223	Плацебо	Ra-223	Плацебо	Отношение рисков (95% доверительный интервал)
	Число больных		Медиана общей выживаемости, мес.		
Все больные	614	307	14,9	11,3	0,70 (0,58–0,83)
ЩФ, исходный уровень					
< 220 Ед/л	348	169	17,0	15,8	0,82 (0,64–1,07)
≥ 220 Ед/л	266	138	11,4	8,1	0,62 (0,49–0,79)
Текущее применение бисфосфонатов					
Да	250	124	15,3	11,5	0,70 (0,52–0,93)
Нет	364	183	14,5	11,0	0,74 (0,59–0,92)
Применение доцетаксела ранее					
Да	352	174	14,4	11,3	0,71 (0,56–0,89)
Нет	262	133	16,1	11,5	0,74 (0,56–0,99)
Исходная оценка общего состояния по ECOG					
0 или 1	536	265	15,4	11,9	0,68 (0,56–0,82)
≥ 2	77	41	10,0	8,4	0,82 (0,50–1,35)
Распространенность заболевания					
< 6 метастазов	100	38	27,0	Н.О.	0,95 (0,46–1,95)
6–20 метастазов	262	147	13,7	11,6	0,71 (0,54–0,92)
> 20 метастазов	195	91	12,5	9,1	0,64 (0,47–0,88)
Суперскан	54	30	11,3	7,1	0,71 (0,40–1,27)
Применение опиоидов					
Да	345	168	13,9	10,4	0,68 (0,54–0,86)
Нет	269	139	16,4	12,8	0,70 (0,52–0,93)



Примечание. *ЩФ – щелочная фосфатаза; Н.О. – не подлежит оценке.*

Подводя итоги

В настоящий момент дать однозначные рекомендации по выбору терапии кастрационно-рефрактерного РПЖ и ее последовательности не представляется возможным ввиду гетерогенности популяции пациентов, особенностей лекарственных агентов и множества других факторов. Общие рекомендации назначения лечения с учетом распространенности заболевания и наличия симптомов представлены в данном тексте, но выбор должен быть сделан индивидуально.

Первая линия терапии определяется преимущественно применением абиратерона или доцетаксела на этапе чувствительности к кастрационной терапии, разрешенным спектром препаратов и предпочтениями пациентов.

Во 2-й линии следует отдавать предпочтение смене механизма действия, возможно использование хлорида Ra-223 при отсутствии висцеральных метастазов, при этом отсутствие симптомов не является строгим противопоказанием. Химиотерапия доцетакселом предпочтительна при большой распространенности заболевания, при наличии висцеральных метастазов, высокой скорости удвоения ПСА, сумме Глисона ≥ 8 баллов и коротком ответе на предшествующую АДТ.

Рекомендации по 3-й линии терапии сформулировать сложнее всего, так как к этому времени может существенно измениться статус пациента, и выбор уже осуществляется по остаточному принципу. Консенсус экспертов выражается в рекомендациях по использованию кабазитаксела в 3-й линии терапии, за что проголосовали 73% участников St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) [8]. По данным исследований, эффективность кабазитаксела не снижается после терапии доцетакселом и 1-й или 2-й линий терапии абиратероном и/или энзалутамидом.

Список литературы находится в редакции

МКБ и микрофлора

Микробиота кишечника участвует в нефролитогенезе. И практически любое применение антибиотиков увеличивает риск мочекаменной болезни, о чем в текущем году предупредило American Society of Nephrology. Об оксалобиоме и разумном применении антибиотиков как способе профилактики мочекаменной болезни — в обзорном материале УС.

Елизавета Минина
Студентка факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова.

Нехирургическое лечение мочекаменной болезни начиналось с шарлатанства и жульничества. «Поскольку выживаемость после перинеальной литотомии была неопределенной, а сама процедура болезненной, то лондонские шарлатаны не испытывали сложностей с продажей отваров, которые якобы должны были растворять камни», — отмечают историки AUA в брошюре Milestones, подготовленной The W.P. Didusch Center for Urologic History.

По словам историков, лекарства не просто пользовались спросом, а расхватывались и разлетались. Среди тиражируемых средств описываются и эзотерические снадобья, в рецептуре которых сперма, лисья кровь и белое вино. В марте 1740 года Mrs. Joanna Stephens получила £5000 за средство, которое, как подтвердила экспертная клиническая комиссия, действительно растворяло камни. Это была известковая вода, раствор гидроксида кальция.

До настоящего времени существовали и существуют методики растворения камней и профилактики их формирования. Но, по всей видимости, для растворяемых камней появятся и более изящные способы профилактики и лечения, а именно энзимы и пробиотики.

Болезнь цивилизации

Справку о распространенности мочекаменной болезни в XVIII веке историк AUA не дает, однако он отмечает, что уже тогда болезнь была признана весомой проблемой. А награда, полученная Mrs. Joanna Stephens, как раз и была выделена в рамках программы по борьбе с мочекаменной болезнью. Сейчас едва ли на распространенность мочекаменной болезни можно закрыть глаза: за последние 30 лет ее частота выросла на 70%, причем наиболее значимо — у детей и молодых женщин (Tasian et al., 2018; Nazzal et al., 2018; Stern et al., 2016; Tang et al., 2018). Причина такого «каменного бума» связана не только с истинным ростом заболеваемости, но и с улучшением как самой диагностики, так и ее доступности.

Однако экспертов настораживает увеличение распространенности мочекаменной болезни среди детей. В литературе отмечено, что кишечная микробиота и антибиотики могут играть значимую роль в нефролитогенезе. И в текущем году American Society of Nephrology опубликовала предупредительное сообщение о возможной инициации мочекаменной болезни антибиотиками.

«Антибиотики могут влиять на риск развития мочекаменной болезни посредством изменения метаболизма оксалатов, обеспечиваемого кишечной микробиотой. Важно, что оксалаты, поступающие с пищей, метаболизируются с участием коллективной микробиоты кишечника, так называемым оксалобиомом, который снижает абсорбцию оксалатов в кишечнике и тем самым потенциально препятствует формированию оксалатных камней. Бактерия Oxalobacter formigenes, по всей видимости, наиболее значимый представитель человеческого оксалобиома, который в том числе включает Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli и другие», — написали Lama Nazzal и Martin J. Blaser в текущем году в статье Does the Receipt of Antibiotics for Common Infectious Diseases Predispose to Kidney Stones? A Cautionary Note for All Health Care Practitioners.

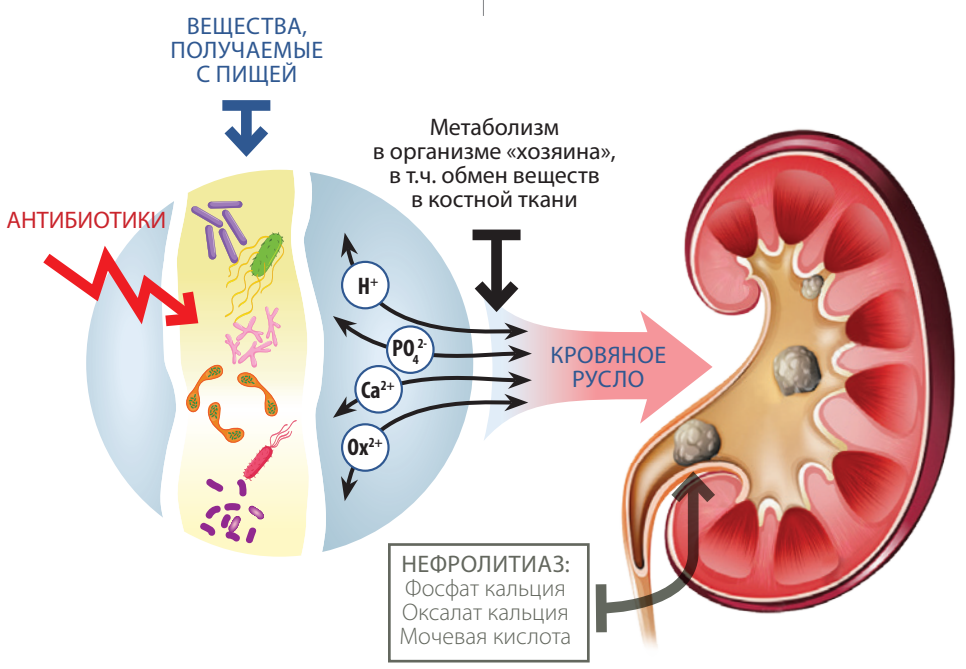


Рис. *Предполагаемая модель связи повышенного риска нефролитиаза с действием антибиотиков. Бактерии кишечника влияют на всасывание и секрецию ионов в кровь. После приема антибиотиков возможны долгосрочные метаболические нарушения, приводящие в том числе к мочекаменной болезни.*

Авторы отмечают, что O. formigenes чувствительна ко многим часто назначаемым антибиотикам и препаратам так называемого узкого спектра действия. Кроме того, колонизация кишечника O. formigenes становится все менее распространенной в странах с высоким доступом к антибиотикам. И хотя эта информация обсуждалась в научном сообществе и ранее, всплеск интереса связан публикацией Tasian et al., также появившейся в этом году.

Tasian с соавторами использовали модель логистической регрессии (conditional logistic regression models) для сравнения: 26 000 пациентов с мочекаменной болезнью и 260 000 здоровых людей. Они выяснили, что прием таких антибиотиков, как производные сульфаниламида, цефалоспорины, фторхинолоны, нитрофурантоин, метенамин и пенициллины широкого спектра, повышает риск развития мочекаменной болезни, причем велико значение антибиотиков, применяемых еще в детстве. Антибиотики увеличивают не только распространенность нефролитиаза, но также снижают возраст возникновения этого заболевания.

Очевидным следствием приема антибиотиков является сокращение численности оксалобиома, в результате чего нарушается метаболизм оксалатов. Стоит, однако, отметить, что ученые не сводят весь патологический механизм лишь к O. formigenes, которая, кстати, может быть устойчива к ряду антибиотиков, в том числе связанных с повышенным риском развития мочекаменной болезни, а именно к цефалоспоринам, нитрофурантоину и пенициллинам широкого спектра. Из существующих данных складывается довольно сложный пазл связи микробиома и нефролитогенеза. Возможно, что из-за антибиотиков нарушается равновесие в комплексе оксалобиома, в результате чего и изменяется метаболизм оксалатов. Кроме того, в результате антибактериальной терапии селективное преимущество получают бактерии, устойчивые ко множеству антибиотиков и стимулирующие образование камней. Антибиотики также могут оказывать влияние на некоторые параметры, напрямую не связанные с кишечным микробиомом, например, pH мочи, концентрации фосфата, кальция и цитрата. Изменения концентрации электролитов в моче могут приводить к появлению камней из мочевой кислоты или фосфата кальция. Нельзя также исключать возможность кристаллизации в почках самих антибиотиков, подобное поведение было показано для сульфометоксазолтриметоприма и ципрофлоксацина (Tasian et al., 2018; Nazzal et al., 2018).

Как отмечают авторы, антибиотики могут иметь более весомое значение в группе людей, имеющих предрасположенность к мочекаменной болезни. Кроме того, у детей кишечный микробиом способен резко изменяться, поэтому у них риск развития мочекаменной болезни из-за приема антибиотиков особенно велик (Tasian et al., 2018; Nazzal et al., 2018).

«Мы привыкли считать, что антибиотики краткосрочно нарушают состояние микробиоты кишечника и в большинстве случаев не имеют отсроченных негативных последствий. Но отсроченный негативный эффект может быть существенным, а накапливаемые научные и клинические данные поддерживают представление о связи нефролитиаза с предшествующим применением антибиотиков», — пишут Lama Nazzal и Martin J. Blaser, акцентируя внимание на необходимости информировать об этом клиницистов.

Оксалобиом

Поскольку наиболее часто камни состоят из оксалата кальция, особое значение для мочекаменной болезни имеют кишечные бактерии, способные разрушать оксалат. Совокупность микроорганизмов, метаболизирующих оксалат, получила название оксалобиом. В состав оксалобиома входят такие бактерии, как уже упоминавшаяся Oxalobacter formigenes, Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli, Porphyromonas gingivalis, и другие (Nazzal et al., 2018; Peck et al., 2015).

Оксалобиом можно подразделить на две группы. В группу оксалотрофов-универсалов входят бактерии, которые в качестве источника углерода могут использовать не только оксалат, но и другие соединения. К их числу относятся, например, Bifidobacterium и Lactobacillus. В противоположность им оксалотрофы-специалисты, такие как Oxalobacter formigenes, являются анаэробами, которые получают углерод только в виде оксалата (Hatch, 2016). Представители оксалобиома используют для расщепления оксалата три фермента: мембранный оксалат-формиатный переносчик, формил-КоА-трансферазу и оксалил-КоА-декарбоксилазу.

Oxalobacter formigenes — основной защитник, препятствующий развитию мочекаменной болезни. Так, Kaufman et al. показали, что колонизация кишечника O. formigenes связана с 70% снижением риска рецидива мочекаменной болезни. A Siener с соавторами показали, что O. formigenes снижает концентрацию оксалатов, доступных для абсорбции в кишечнике, и тем самым защищает от литогенеза. Oxalobacter formigenes не только уменьшает всасывание оксалата, но и способствует выделению оксалата вместе с калом (Mehta et al., 2016).

Кажется логичным, что в отсутствие оксалотрофных микроорганизмов риск мочекаменной болезни должен увеличиваться. Действительно, у больных муковисцидозом O. formigenes полностью отсутствует или присутствует в очень малых количествах, и риск нефролитиаза резко повышен. Однако такая простая зависимость наблюдается не всегда. Например, в Южной Африке у чернокожего населения частота МКБ составляет менее 1%, а у белого населения — около 15%, хотя и у тех и у других численность O. formigenes одинаково низка без значимых различий (Tang et al., 2018; Peck et al., 2015).

По всей видимости, и это отмечено во многих научных статьях, O. formigenes если и первая скрипка, то далеко не сольная. В 2016 году Stern и коллеги сообщили, что им удалось найти различия в составе кишечной микрофлоры у людей, страдающих нефролитиазом и нет. Оказалось, что у пациентов с мочекаменной болезнью в кишечной микрофлоре содержится в 3,4 раза больше бактероидов, чем у контрольной группы, а у контрольной группы бактерий рода

Prevotella в 2,8 раза больше, чем у группы с мочекаменной болезнью. Количество бактерий рода Eubacterium в кишечной микробиоте обратно связано с содержанием оксалатов в моче, а численность бактерий из рода Escherichia обратно связана с содержанием цитрата в моче. Было также показано, что состав микробиоты кишечника у пациентов, у которых камни в почках состоят из мочевой кислоты, и пациентов, у которых камни имеют другой состав, в целом не различается (Stern et al., 2016).

Также в текущем году Tang и коллеги показали, что представленность 20 родов бактерий в кишечном микробиоте значительно различалась между пациентами с мочекаменной болезнью и здоровыми людьми. Из этих 20 родов численность бактерий родов Phascolarctobacterium, Parasutterella, Ruminiclostridium, Erysipelatoclostridium, Fusicatenibacter и Dorea связана с концентрацией в крови ионов калия, натрия, кальция и хлора.

Было также показано, что при наличии камней в почках в кишечной микробиоте наблюдается повышенная численность провоспалительных бактерий, таких как Megamonas, Phascolarctobacterium, Escherichia, Shigella и Sutterella (Tang et al., 2018). В этом же году в работе Ticinesi и коллег было показано, что в целом кишечная микрофлора у пациентов с камнями в почках менее разнообразна, чем у людей без МКБ (Ticinesi et al., 2018).

Перспектива

Как и когда человек обзаводится полноценным оксалобиомом — загадка. Но установлено, что у детей, не получавших интенсивную терапию антибиотиками, O. formigenes начинает выявляться в кишечнике примерно в годовалом возрасте, однако откуда эта бактерия попадает в кишечник, неизвестно (Knight et al., 2013). В 3–4 года O. formigenes обнаруживается у всех детей, но в возрасте 8–12 лет у многих детей бактерия исчезает из кишечной микробиоты (Mehta et al., 2016). Также установлено, что в странах с низким доступом к антибиотикам, например в Индии, отмечается наивысшая распространенность O. formigenes.

И динамику заселения кишечника O. formigenes, и повышение частоты мочекаменной болезни в развитых странах с участившимися случаями болезни среди детей можно объяснить широким применением антибиотиков, которые примерно в трети случаев назначаются ошибочно. Такое мнение высказывают упомянутые выше Lama Nazzal и Martin J. Blaser.
Нельзя отказаться от антибиотиков, но их применение должно быть строго обоснованным. А превентивными мерами, следующими вместе с назначением антибиотиков и после окончания терапии, должны быть обильное питье, снижение потребления оксалатов и прием пробиотиков (Nazzal et al., 2018).

На настоящий момент попытка создания пробиотиков, содержащих такие оксалат-расщепляющие бактерии, как Oxalobacter, Lactobacillus и/или Bifidobacterium spp, окончилась неудачей (Lieske, 2017): в первые дни после приема пробиотика количество оксалата в моче действительно уменьшилось, но уже через 5 дней уровень оксалата возвращался к значениям до лечения. В то же время пересадка оксалат-разрушающих бактерий из кишечника хищного млекопитающего Neotoma albigula в кишечник лабораторных крыс привела к стойкой колонизации кишечника последних оксалотрофными микробами (Mehta et al., 2016).

Некоторые бактериальные ферменты, расщепляющие оксалат, могут применяться для полного растворения или уменьшения размеров уже сформированных камней. Такая терапия будет особенно подходить пациентам с неоперабельными камнями, пациентам, у которых камни быстро образуются повторно после удаления. Ферменты могут как расщеплять свободный оксалат, так и действовать непосредственно на кристаллы оксалата кальция в уже существующих камнях.

Однако на данный момент ферменты, которые способны расщеплять оксалат эффективно в организме человека, еще не получены. Например, оксалатдекарбоксилаза сенной палочки (Bacillus subtilis) в изолированном виде работает со скоростью, составляющей менее 1,3% от теоретической максимальной возможной скорости. Таким образом, терапия мочекаменной болезни бактериальными ферментами хотя и представляется эффективной, еще требует значительной доработки (Peck et al., 2015).

Микробиом — это «второй человеческий геном», или метагеном, который кодирует 3,3 млн уникальных генов, что в 150 раз больше, чем геном самого человека. Поэтому неудивительно, что микробиота способна реализовать множество метаболических функций и трансформаций, которые человеческий организм не в состоянии выполнить собственными силами.

Заключение

Микробиом — это «второй человеческий геном», или метагеном, который кодирует 3,3 млн уникальных генов, что в 150 раз больше, чем геном самого человека. Поэтому неудивительно, что микробиота способна реализовать множество метаболических функций и трансформаций, которые человеческий организм не в состоянии выполнить собственными силами. Одна из важнейших — это метаболизм оксалатов, с чем придется считаться не только урологам, но и всем врачам.

Однако и переложить всю ответственность на микробиом и антибиотики едва ли верно. Слишком сложны механизмы. И например, Поль де Крюи в «Охотниках за микробами» отмечает, что Левенгук, изучая микромир, отмечал, что в дни, когда он обеспокоен поносом, в его собственных испражнениях особенно много «крохотных животных». Однако он никогда не связывал понос с самими «животными», отмечая бесконечную сложность каждого явления и опасность без тщательного анализа принимать за главную какую-либо одну причину из сложного сплетения всех.

Оптимизм о перспективах трансплантации фекальной микробиоты или создании энзимов от камней преждевременен. Пока основной посыл, озвученный мировыми экспертами в литературе, – разумное применение антибиотиков как возможность профилактики мочекаменной болезни. И это основное, что должен взять себе на заметку каждый врач, отмечено в публикации American Society of Nephrology. УС

Список литературы находится в редакции

USPSTF* убивает пациентов?

Такой вопрос — итог собственного анализа данных по характеристикам рака предстательной железы, встречавшегося в период активного и повсеместного скрининга по общему ПСА и после появления рекомендации против него. О неприятных находках — в материале от первого лица.

Томас Эдвард Алеринг / Thomas E. Ahlering, M.D.

Professor & Vice Chairman Department of Urology UC Irvine School of Medicine Urologic Oncology & Robotic Surgery.

Рекомендации против скрининга РПЖ по общему ПСА, опубликованные The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), вызывают озабоченность и настороженность научного сообщества с момента их принятия. Эпидемиологи отмечали вероятность непредвиденных последствий, в частности — увеличение распространенности РПЖ высокого риска прогрессирования.
Работа, результаты которой опубликованы в текущем году в статье Unintended Consequences of Decreased PSA–based Prostate Cancer Screening, — это первое исследование, направленное на изучение влияния рекомендаций на частоту встречаемости РПЖ высокого риска. В исследовании были проанализированы данные по 19,602 пациентам, которым была выполнена робот–ассистированная радикальная простатэктомия в девяти экспертных центрах США. Потенциальное влияние рекомендаций было оценено из расчета по абсолютному количеству пациентов с инвазией в семенные пузырьки, метастазами в лимфатические узлы и подтвержденным РПЖ с Глисоном 9–10 в периоды 4 года до и после появления рекомендаций против скрининга по общему ПСА.

Сравнивая в среднем два 4-летних периода (октябрь 2008–сентябрь 2012) и (октябрь 2012-сентябрь 2016), было отмечено снижение распространенности хирургического лечения на 22,6%, увеличение медианы ПСА с 5,1 до 5,8 нг/мл и среднего возраста пациента с 60,8 до 62,0 лет. Настораживающим стало практически двукратное увеличение распространенности РПЖ с Глисоном 9–10 и троекратное увеличение количества пациентов с метастазами в лимфатические узлы. Частота биохимического рецидива, встречаемого в течение года после оперативного лечения, возросла с 6,2% до 17,5%.

Одной из сильных сторон этого исследования было использование сопоставления оценок в соответствии с возрастом и ПСА на протяжении всех периодов скрининга. Авторы не только сообщают об увеличении распространенности более агрессивных форм РПЖ в период после рекомендации, но и отмечают постепенное увеличение заболеваемости РПЖ высокого риска каждый год после появления рекомендации. Другими словами, для любого заданного возраста и ПСА наблюдается тенденция к выявлению более агрессивной формы заболевания. Ограничениями данной работы могут быть изменения референсных паттернов или использование лучевой терапии.

Наши выводы, которые были предсказаны ранее, необходимо учитывать, несмотря на наличие потенциальных ограничений. Это исследование вызывает настороженность по поводу сдвига в сторону заболевания высокого риска и связанного с этим увеличения риска биохимического рецидива, вторичных вмешательств (и их побочных эффектов) и смертности от рака предстательной железы.

**Рабочая группа по профилактике заболеваний в США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF)*

С экспертом работал Жамшид Охунов

Скрининговая недостаточность

Скрининг по общему ПСА не должен быть избыточным, но и ограничение по нему — далеко не безопасная мера. Мировое экспертное сообщество обращает внимание на дополнительные маркеры, способные помочь в случае, если уровень общего ПСА настораживает.

Изначально скрининг по общему ПСА был одобрен без доказательств первого уровня [1] и в 2012 году попал под резкую критику United States Preventive Services Task Force (USPSTF) за гипердиагностику и чрезмерное лечение пациентов, для которых индолетный рак не представлял опасности и не требовал активного вмешательства [2].

USPSTF идет на попятную, написали Medscape сразу после публикации статьи, обсуждаемой выше [3]. Теперь, согласно рекомендациям USPSTF, мужчины в возрасте от 55 до 69 лет должны быть информированы и принять самостоятельное решение о необходимости проходить скрининг по общему ПСА или нет [4].

Рекомендации USPSTF против скрининга появились в мае 2012 года. Обоснованием для резкой критики стали данные двух проспективных клинических исследований — Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) и European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC).
В исследовании PLCO было отмечено отсутствие достоверного значимого различия в смертности при проведении скрининга и без. А по материалам ERSPC было рассчитано, что для предупреждения 1 смерти от РПЖ скрининг должны пройти около 1400 человек.

В литературе неоднократно отмечались недостатки протоколов, среди которых – в сущности, сравнение более интенсивного и стандартного режимов скрининга по ПСА (PLCO). И хотя критика звучала в отношении методологии расчетов, все же USPSTF рекомендовали не проводить скрининг по общему ПСА, так как он неизбежно приводит к диагностике бессимптомного заболевания, которое длительное время не требует лечения.

В 2016 году на ежегодном конгрессе AUA рекомендация против скрининга по общему ПСА была названа опрометчивой [5]. Тогда J. Shoag и соавт. на сессии Late breaking abstracts и в письме в редакцию в New England Journal of Medicine (где изначально были представлены результаты PLCO) представили новые данные анализа PLCO [6]. Оказалось, что частота определения ПСА в контрольной группе выше, чем в группе собственно скрининга. Авторы отметили очень высокую частоту определения общего ПСА в контрольной группе протокола PLCO, приводящую к невозможности сравнения эффективности скрининга РПЖ в двух группах пациентов, а также о необходимости пересмотра клинических рекомендаций, основанных, как оказалось, на некорректном анализе данных исследования PLCO.

Данные, представленные T. Alhering с соавторами, появившиеся в текущем году — дополнительное подтверждение тому, что отказ от общего ПСА и скрининга по нему не может быть полным и однозначным. Вероятно, что у общего ПСА должны быть помощники — маркеры, применяемые в случае настороженности по общему ПСА. Такое мнение не уникально и многократно высказывалось многими мировыми экспертами. Но после публикации новых данных дискуссия возобновилась. James T. Kearns1 и Daniel W. Lin в обзоре текущего года отмечают, что в настоящее время на роль помощников общему ПСА претендуют свободный ПСА, Индекс здоровья простаты (Phi), ПСА3, Select MDx и ExoDx Prostate (Intelliscore) [7]. Эти маркеры авторы цитируемого обзора называют хорошо известными.

Каждый из перечисленных маркеров может быть применим для выделения кандидатов для биопсии. Кроме того, в свете изменения отношения к фокальной терапии и активному наблюдению отмеченные маркеры рассматри-

Неординарно, но закономерно

Российский постерный доклад по робот-ассистированной хирургии признан лучшим на ежегодном конгрессе AUA, прошедшем в текущем году в Сан-Франциско. О расширении границ роботической хирургии УС рассказал автор постерного доклада.

Александр Викторович Говоров

Д.м.н., профессора кафедры урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума Европейского общества онкоурологов (ESOU).

Представленная работа — ретроспективный анализ проспективно собранных данных пациентов, перенесших в период с 2009 по 2016 год радикальную робот-ассистированную простатэктомию с билатеральной тазовой лимфаденэктомией. В исследовании проанализированы до- и послеоперационные параметры 116 пациентов с верифицированным раком предстательной железы 5-й прогностической группы Международного общества по урологической патологии (ISUP, International Society of Urological Pathology)с клинической стадией T1c-T3bN0/N1M0.

Главным выводом анализа стало заключение о том, что робот-ассистированная радикальная простатэктомия является эффективным вариантом лечения при потенциально летальной форме заболевания: при мультимодальном подходе к лечению специфическая смертность от рака предстательной железы сравнительно низкая (3,4%), а безрецидивная выживаемость составила 49%.

— Председатель секции, комментируя обсуждаемую работу, отметил закономерное расширение границ робот-ассистированной хирургии, — отметил проф. А.В. Говоров, отвечая на вопрос УС о реакции и замечаниях американских коллег. — Эта работа подчеркивает важность хирургического лечения как одного из основных этапов эффективного мультимодального лечения рака простаты высокого и очень высокого риска. Роботическая ассистенция позволяет удалить предстательную железу при местнораспространенном раке, не скомпрометировав при этом качество жизни пациента, главным образом — удержание мочи.

Опыт роботизированной хирургии — важнейший фактор, позволяющий пациенту и врачу ощутить преимущества роботической хирургии и расширять границы для ее проведения. В ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого за последний год выполнено 350 робот-ассистированных операций, дважды в рамках WRSE24 (World Robotic Surgery Event 24 Hours). Клиника является сертифицированным тренинг-центром по робот-ассистированным операциям, общий опыт выполнения робот-ассистированных операций в настоящее время составляет около 2000 вмешательств.

Однако вопрос об опыте, необходимом для достижения максимальной безопасности и эффективности, остается открытым.
— В литературе я встречал данные о кривой обучения от 50 до 1600 (!) операций, — отмечает профессор А.В. Говоров. — Для успешного освоения робот-ассистированной техники желательно иметь опыт проведения открытой операции, тогда как предшествующий так называемый лапароскопический опыт не обязателен.

Кроме того, многое зависит от опыта клиники, в которой практикует врач. Специалисты, ежедневно наблюдающие правильную технику выполнения операции у разных категорий пациентов, а также имеющие возможность непосредственно обратиться к опытному коллеге, проходят кривую обучения гораздо быстрее. Современные возможности обучения на тренажерах-симуляторах, а также в специализированных учебных центрах (например, ORSI в Бельгии) позволяют быстрее и эффективнее отработать необходимые навыки.

— Хочу обратить внимание, что в 2018 году вопрос о безопасности робот-ассистированной радикальной простатэктомии по сравнению с лапароскопической и открытой операцией мировое научное сообщество уже практически не обсуждает, поскольку данная тема всесторонне изучена и преимущества робот-ассистированной техники очевидны, — подчеркивает профессор А.В. Говоров. — В настоящее время внимание уделяется оценке долгосрочных функциональных и онкологических результатов, в том числе у сложных категорий пациентов, чему и была посвящена наша работа, представленная на AUA.

Показания к робот-ассистированной простатэктомии существенно расширились, и эксперты гораздо увереннее ощущают границы дозволенного и ожидаемого.

— Мы более уверенно говорим с больными о сохранении удержания мочи и эректильной функции, можем предлагать и рекомендовать оперативное лечение мужчинам с выраженным ожирением (при индексе массы тела более 35–40), что 10 лет назад было возможно только промежностным доступом, — рассказывает профессор А.В. Говоров. — Мы можем выполнять робот-ассистированную радикальную простатэктомию пациентам, ранее перенесшим трансуретральную резекцию простаты или аденомэктомию.

Расширились показания к сальважным операциям при рецидиве рака предстательной железы после дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, криоаблации простаты, ультразвуковой аблации простаты, при рецидиве рака простаты в регионарных лимфатических узлах и так далее.

— Кроме того, практикующим специалистам хорошо знакома ситуация, когда у пациента неметастатическим местнораспространенным РПЖ при пальцевом ректальном исследовании предстательная железа хрящевидной плотности и практически несмещаема, — продолжает профессор А.В. Говоров. — В России таких больных по-прежнему много, и в настоящее время таким мужчинам молодого возраста мы рекомендуем и выполняем робот-ассистированную радикальную простатэктомию с расширенной лимфаденэктомией в качестве важнейшего этапа многокомпонентной терапии, не боясь при этом травмировать прямую кишку, тазовые сосуды и обеспечивая сохранение удержания мочи в высоком проценте случаев, на что при открытой операции ранее рассчитывать не приходилось.

Робот-ассистированная хирургия меняет и фундаментальные знания, пишет Fabrizio Dal Moro в сентябре текущего года Arab Journal of Urology. «Наиболее значимые изменения наших знаний об анатомии человека связаны с появлением возможности изучать строение структур in vivo, — пишет он. — Лапароскопия позволяет видеть то, что невозможно при открытой операции и лишь частично возможно при посмертной диссекции».

По мнению цитируемого автора, если бы не da Vinci® Robot System, то анатомия предстательной железы осталась бы такой же, как ее описал еще Patrick Walsh в 1980 году.

— Да, робот-ассистированная техника заставила иначе взглянуть на хирургическую анатомию простаты и малого таза и привела к изменению техники операции, в том числе и открытой позадилонной радикальной простатэктомии, — говорит профессор А.В. Говоров, отвечая на вопрос о фундаментальной роли роботических операций. — Возможности выделения и сохранения наружного сфинктера уретры, сохранения сосудисто-нервных пучков и связочного аппарата значительно улучшили функциональные результаты хирургического лечения как у больных низкого, так и высокого риска.

Эксперт подчеркивает, что и такие относительно новые понятия, как трифеекта, пентафекта, вуаль Афродиты, интра-, интер- и экстрафасциальная диссекция, и другие — не искусственные термины, а результат оптимизированной техники операции с учетом нового видения и понимания анатомии.

— Думаю, что робот-ассистированная радикальная простатэктомия будет выполняться и при метастатическом раке предстательной железы с таким функциональным результатом, о котором при открытой позадилонной операции не приходилось и мечтать, — завершает профессор А.В. Говоров, отмечая, что этого мнения придерживаются ведущие мировые эксперты. УС

Публикация, меняющая практику

ваются в комплексе диагностических мер активного наблюдения и для принятия решения о терапии. Однако в отношении каждого из них имеются слабые места и пока что только Phi рассматривается как наиболее перспективный «помощник общего ПСА» — он рекомендован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для определения необходимости биопсии при значениях ПСА в серой зоне [8]. Кроме того, Phi имеет значение в оценке прогноза заболевания после радикальной простатэктомии для отбора пациентов для радикальной простатэктомии и также для отбора кандидатов для нервосберегающей простатэктомии [9, 10]. Это направление активно исследуется, и на страницах УС неоднократно были опубликованы материалы, в которых отмечены возможность применения Phi для выявления РПЖ высокого риска, предсказания биохимического рецидива, возможности применения при терапии ингибиторов 5-альфа-редкутазы и другое. Эти характеристики Phi хорошо известны. И в рамках данного материала отсутствует возможность подробно описать данные, позволившие сделать такие заключения. В текущем году Olga Dolejsova с соавторами опубликовали работу о возможности применения Phi для выделения пациентов с РПЖ, оцененному по шкале Глисона выше 7 (4+3) [11]. Исследование объединило 320 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Авторы отметили, что ни один из существующих маркеров не может быть однозначно расценен как лучший для полноценной оценки рисков наличия РПЖ и его прогрессии. Но, по мнению цитируемых авторов, Phi — самое доступное и простое в выполнении исследование, и в этом одно из основных его конкурентных преимуществ в сравнении с другими маркерами, в том числе с более новыми и современными, для клинического применения которых не только на территории РФ, но и в других странах еще не подготовлена материально-техническая база.

В свете появившихся данных ключевое значение приобретает информированность и настороженность и врачей, и пациентов. Следует признать скрининговую недостаточность как проблему недостаточного скрининга и недостатков общего ПСА как маркера РПЖ.

Проводить или нет скрининг и использовать ли дополнительные маркеры — выбор пациента и в некоторой степени врача. И в вопросе ранней диагностики РПЖ надо стремиться к выбору с наименьшими последствиями.

С литературой работала Алла Солодова

Ожидания ESMO 2018

Что ждать урологам от ежегодного конгресса ESMO и какие сообщения отслеживать в осенней новостной ленте онкологов? О пока неизвестном, но потенциально интересном — в обзоре по программе грядущего конгресса.

Сергей Александрович Рева
К.м.н., врач отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Ежегодный конгресс Европейского общества клинической онкологии (ESMO) пройдет 19–23 октября в Мюнхене. И даже если его не удастся посетить, можно отследить наиболее интересные события в вебкастах, печатных материалах и новостной ленте ESMO.

В этом году практически каждый день конгресса будет насыщен докладами, сессиями и лекциями по онкоурологической тематике.

Одним из самых значимых событий конгресса должна стать сессия по раку предстательной железы. Здесь будут представлены результаты клинического исследования III фазы GETUG-12 — 12-летнего наблюдения за больными после доцетакселсодержащей химиотерапии при локализованном раке простаты высокого риска (791O). Кроме того, заявлено обнародование и обсуждение клинического исследования II фазы — сравнения кабазитаксела с абиратероном или энзалутамидом при метастатическом раке простаты с плохим прогнозом (792O) (ICM — Room 13; 19.10, 14:00–15:30).

Несколько сессий на конгрессе (две уже в первый день, 19 октября) будут посвящены ингибиторам PARP — препаратам, набирающим популярность ввиду многочисленных исследований генетических мутаций при различных онкологических заболеваниях. В частности, кандидатами для терапии этими препаратами могут быть больные раком предстательной железы и генетическими мутациями, частота которых выше при метастатическом кастрационно-резистентном раке. Пока терапия ингибиторами PARP не является стандартом, поэтому многие детали (когда проводить обследование на мутации BRCA, какое место ингибиторов PARP в клинической практике, каков спектр осложнений и так далее) остаются дискутабельными, что только увеличивает актуальность предстоящих сессий.

Основная часть онкоурологической программы конгресса продолжится обзором двух исследований адъювантной терапии неметастатического процесса — акситиниб в лечении рака почки высокого риска рецидива (ATLAS trial) и пембролизумаб в лечении БЦЖ-рефрактерного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (KEYNOTE-057 Trial) (Hall A1 — Room 17, 09:15–10:45).

Феохромоцитома — редкая тема онкологических и урологических конгрессов. Тем интереснее ожидается быть сессия, посвященная эндокринологическим, онкологическим и хирургическим аспектам диагностики и лечения этого заболевания (Hall A1 — Room 16, 20.10, 09:30–10:35).

В ходе ESMO ожидается множество сессий, посвященных генетическим и эпигенетическим изменениям при онкологических заболеваниях и основанных на этом методам диагностики и лечения. В том числе и результаты генетического профилирования при различных типах герминогенных опухолей (867PD) или генетических маркеров эффективности неоадъювантного применения пембролизумаба в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (исследование PURE-01, 866PD) (ICM — Room 1, 20.10, 14:45–16:05). И вообще, нужно ли проводить генетические типирования всем пациентам? Или избранным? Или сегодня эта информация клинической выгоды не несет и никому это недешевое обследование проводить нецелесообразно? Ответ на этот вопрос неоднозначен и попытка найти его предпринята в разных сессиях, в том числе и в голосовании в Hall A1 —Room 15 (21.10, 09:30–10:30). Роль эпигенетических факторов будет отдельно выделена в сессии Epigenetics (Hall A1 — Room 15, 22.10, 15:00–16:30).

Пожалуй, одной из самых интересных должна быть сессия по новым технологиям в онкологии: CRISPR, CAR-T и онколитические вирусы (Hall A1 — Room 16, 20.10, 14:45–16:15).

Помимо инновационных схем и новых комбинаций лекарственных препаратов, на конгрессе обсуждаются «нестандартные» подходы, один из таких отражен в результатах клинического исследования III фазы RANGE — рандомизированного двойного слепого исследования, сравнившего эффективность антагониста VEGFR2 рамуцирумаба и доцетаксела в лечении платина-рефрактерной уротелиальной карциномы (865PD, ICM — Room 1, 20.10, 14:45–16:05). Также будут рассмотрены подходы при различных онкоурологических заболеваниях при наличии метастазов в головном мозге — герминогенных опухолях, раке почки и мочевого пузыря (Hall B3 — Room 23, 22.10, 11:00–12:00). К нестандартным подходам можно отнести и данные исследований, которые представят и обсудят в сессии LBA, — лечение метастазов рака почки ниволумабом (GETUG-AFU 26 (NIVOREN), 868PD) и мультицентровое клиническое исследование II фазы GETUG (Axipap) — терапия метастатического папиллярного рака почки (870PD), которые будут обсуждаться в Room 1, 20.10, 14:45–16:05. Ведущие специалисты по онкопрофилактике обсудят современные взгляды на возможность профилактики онкозаболеваний и ответят на вопрос: проигрываем ли мы борьбу с раком (ICM — Room 5, 20.10, 18:30–19:00).

В третий день эксперты обсудят роль опухолевой микросреды в онкоиммунологии, которую в часовой лекции осветит Thomas Gajewski (Университет штата Иллинойс, Чикаго, США). Согласно современным тенденциям, медикаментозное воздействие на микросреду может оказаться ключевым механизмом в лечении заболевания (Hall A1 — Room 17, 21.10, 08:15–09:00).

Герминогенные опухоли, на первый взгляд, наименее развивающееся заболевание в онкоурологии, также не остаются без динамики, особенно в плане диагностики —выявления пациентов высокого риска, а также пациентов, изначально рефрактерных с платиносодержащей терапией (Hall — B3 Room 21, 21.10, 08:15–09:00).

В постерной сессии третьего дня пройдет обсуждение важных последних сообщений по проблеме рака предстательной железы — предварительные результаты клинического исследования II фазы TRITON2 по эффективности терапии мКРРГЖ препаратом rucaparib (793PD) и лютецием (Lu) в I фазе исследования у аналогичных пациентов (799PD), а также проспективная оценка генетического профиля первичного и метастатических очагов рака простаты (794PD). Кроме того, будут обсуждены некоторые детали эффективности абиратерона у первичных больных с метастатическим кастрационно-чувствительным раком простаты в исследовании LATITUDE (797PD) (ICM — Room 14b, 21.10, 09:15–10:30).

Достаточно внимания в этот день будет уделено раку предстательной железы. Стоит ли хирургам и лучевым терапевтам вмешиваться в лечение или оставить этих больных химиотерапевтам (медицинским онкологам)? Вопрос будет обсуждаться на сессиив ICM — Room 1 (21.10, 11:00–12:30) и ICM —Room 1 (22.10, 11:15–12:15).

Все стратегии по улучшению результатов лечения у больных раком простаты будут объединены в специальной сессии (ICM — Room 14b, 22.10, 09:15–10:45). Краеугольным камнем станет гетерогенность рака простаты и ее влияние на различные методики лечения.

Токсичности гормональной (или как принято говорить в свете последних разработок — эндокринной) терапии в последнее время уделяется много внимания. Ранее считавшийся одним из наиболее безопасных методов системного лечения (с возможностью применения годами в неизменном режиме и без особого контроля за токсичностью), как оказалось, не так безвреден, и такие проявления, как кардиотоксичность, нейротоксичность и костные изменения, не так уж редки. Пути выявления этих расстройств и методы их устранения будут обсуждены на сессии в Hall B3 — Room 23 (22.10, 15:00–16:00).

Одна из основных, но не всегда оцененных сессий на онкологических конгрессах — по поддерживающей медицине. В нашей клинической практике часто можно сослаться на неприменимость того или иного метода лечения, однако терапия при боли, тошноте, рвоте и нейропатии — это основы современной медицины даже за пределами онкологической практики. Думаю, что в условиях широкого спектра осложнений различных групп препаратов подобные обсуждения и доклады должны быть очень важны и востребованы (Hall B4 — Room 24, 21.10, 09:15–10:45; Hall A1 — Room 16, 21.10, 15:00–16:00).

Наверное, обязательной к посещению должны стать сессии, посвященные стандартам ESMO. На первый взгляд, стандарты — понятие «стандартное», однако при ближайшем рассмотрении многие пункты вызывают вопросы, а то и недоумение, и точно требуют разъяснения специалистами (Hall A1 — Room 15, 21.10, 10:45–12:45; 14:30–16:30).

Конгресс завершает подведение итогов с оглашением наиболее важных событий по каждому из разделов в последний день — 23 октября. Сессия по озвучиванию итогов в онкоурологии за 20 минут (09:40–10:00) S. Gillessen (St. Gallen, CH) отразит события касательно рака простаты, и еще за 20 минут (10:00–10:20) P. Bono (Helsinki, FI) — прочих онкоурологических заболеваний.

Обзор подготовлен по программе, представленной на сайте esmo.org

Урология сегодня | № 4 (55) 2018

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор:
Николай Александрович Григорьев

Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: Е.Е. Фоер
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Директор по рекламе:
К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
К.м.н. Б.Ш. Камолов
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. И.И. Абдуллин
К.м.н. Р.И. Гуспанов
Е.О. Баранова
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугаев
А.А. Киричек
А.С. Маркова
В.А. Рубанов

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

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Заказ № 182258
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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.