

ЗАМЕТКИ С ЕВРОПЕЙСКОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

23-27 сентября 2011 года в Стокгольме проходил Европейский мультидисциплинарный онкологический конгресс, который объединил конгрессы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Европейской организации рака (ECCO), Европейского общества радиотерапии и онкологии (ESTRO) с участием всех остальных организаций-основателей ECCO.

Конгресс явился чрезвычайно насыщенным, продуктивным научным событием. Программа форума предусматривала выступления ведущих ученых Европы и Америки в области биологических и клинических наук, проведение экспертных дебатов, обучающих лекций, спутных симпозиумов, а также секций стендовых докладов и выставки. Участники конгресса – доктора и исследователи почти из 110 стран мира, фармацевтические компании, книгоиздатели, производители приборов медицинского назначения и общественные организации, отстаивающие права онкологических больных. Географическая палитра делегатов поражала своей пестротой, языковым богатством, взаимным коллегиальным уважением, духом научного медицинского сотрудничества.

Конгресс проходил одновременно на 36 площадках. Как заявлено организаторами, конгресс был посвящен фундаментальным, трансляционным и клиническим исследованиям в медицинской онкологии. Темы, которые освещались, охватывали все дисциплины: от изучения сигнальных путей в клетке, исследования молекулярных механизмов развития устойчивости к химиопрепаратам, разработки таргетных фармакологических препаратов, расшифровки генотипа определенных онкологических патологий – до проблем междисциплинарного ухода за больным, лечения боли и организации онкологической службы в странах Европы. Значительную часть форума составило освещение хирургических, химио-, радио- и иммунотерапевтических подходов к лечению рака. При этом девизом конгресса был мультидисциплинарный подход к лечению онкологического больного на основании принципов доказательной медицины.

Среди проблем онкоурологии наиболее детально освещались две самые актуальные: лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы и метастатического светлоклеточного рака почки.

Наибольший интерес вызвали семинары, посвященные вопросам расшифровки механизмов гормональной резистентности и прогрессии рака простаты у больных с биохимическим рецидивом после радикального хирургического лечения с первичной или с вторичной гормон-резистентностью. Эту тему раскрыли яркие ораторы, ученые и клиницисты, такие как P.Abrahamsson (Швеция), J.Bellmunt (Испания), K.Fizazi (Франция), O.Sartor (США) и K.Chi (Канада). Применение химиотерапевтического препарата Доцетаксел (Docetaxel) при возникновении гормон-резистентности давно уже введено в практику. Ввиду невысокого уровня ответа на проводимую терапию, сразу возникает вопрос «чем лечить дальше?». Вместе с этим важно задать вопрос «что лечить?» На этот вопрос точный ответ дали молекулярные биологи, которые показали, что главным механизмом развития кастрационно-рефрактерного рака является активация андрогеновых рецепторов в клетке, чувствительных к малым дозам андрогенов. Был предложен блокатор этого рецептора – Абиратерона ацетат (Abiraterone Acetate), разработчика которого, профессора Йохана де Боно (Великобритания), на этом конгрессе отметили наградой ESMO. Стоит подчеркнуть, что применение аналогов ЛПРГ, направленных на подавление выработки основной массы тестостерона при развитии гормон-резистентности остается целесообразным – во избежание активизации стероидогенеза и вторичной андрогенной стимуляции рецепторов. Была также выдвинута гипотеза, что сама клетка рака простаты может служить источником андрогенов, которые в малых дозах запускают и поддерживают активный сигнальный каскад в простатической клетке.

В итоге, на данном этапе арсенал онкоуролога для лечения больных гормон-резистентным метастатическим раком простаты пополня-

ется следующими препаратами: Абиратерона ацетат (Abiraterone Acetate), Деносумаб (Denosumab), Альфарадин (Alpharadin), Ортеронел (Orteronel), Сипулейцел-Т (Sipuleucel-T), Афлиберцепт (Aflibercept), Кабазитексел (Cabazitaxel), Кабозантиниб (Cabozantinib). Конечно, вопрос цены лечения данными препаратами не остался без внимания докладчиков.

В лечении распространенного и метастатического гормонозависимого рака простаты подчеркивалось преимущество в выживаемости 6-месячного курса применения аналогов ЛПРГ в сравнении с 3-месячным курсом или же только дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). В то же время, именно сочетание ДЛТ и ЛПРГ имеет наилучшие показатели выживаемости без прогрессии.

На секции Европейской Ассоциации Урологии эксперты подробно остановились на каждой из актуальных тем современной онкоурологии. В частности, F.Schroeder (Нидерланды) акцентировал внимание на важности и целесообразности скрининга рака предстательной железы как фактора, повышающего 10-летнюю выживаемость без прогрессии на 18% среди наблюдаемых мужчин в сравнении с теми, кто скрининг не проходил. Повторные биопсии рекомендуют повторять раз в год или раз в три года в зависимости от роста ПСА. Выступающий особо подчеркнул необходимость разработки биомаркеров активности вялотекущего рака простаты и гистосканирования железы, отмечая то, что у больных старше 65 лет преимущества выполнения радикальной простатэктомии – незначительные. Аргумент против радикальной простатэктомии состоял в том, что после радикального лечения биохимические рецидивы возникают у 15% больных. В то время как 10-летняя выживаемость без прогрессии у пациентов, за которыми только динамически наблюдают, составляет более 95%. Среди группы динамического наблюдения один процент в течение 10 лет погибает от метастатической болезни. Также наблюдается недостаивание рака простаты у 8-56% больных с pT3 стадией заболевания, подвергающихся радикальной простатэктомии, что тоже может влиять на тактику лечения.

Решая дилемму: стоит ли наблюдать больных с вялотекущим клинически незначимым раком предстательной железы или оперировать, С.Bangma (Нидерланды) привел следующие рекомендации: радикальная простатэктомия

однозначно показана больным с Gleason ≥ 7 , cT $\leq 3b$, N0-1, ПСА ≤ 10 нг/мл; дистанционная лучевая, интерстициальная фото- или протоновая терапия может проводиться больным с Gleason ≥ 7 и cT ≤ 4 ; больных с Gleason ≤ 6 , cT ≤ 2 , N0 и ПСА ≤ 10 нг/мл можно лишь наблюдать. Выжидательная тактика («watchful waiting») у таких больных дает 100% выживаемость в течение 10 лет.

M.Wirth (Германия) осветил опыт своей клиники в выполнении радикальной простатэктомии как «золотого стандарта» лечения ордино-локализованного или локально-распространенного рака.

H.Van Poppel (Бельгия) поделился «уроками, выученными после выполнения разных методов отведения мочи у больных после цистэктомии». Сообщалось, что качество жизни у больных, которым выполнили илеальный конduit, гетеротопический резервуар или ортотопический кишечный резервуар не отличается. Причиной тому является наличие недостатков у каждого из перечисленных методов. Хирург должен владеть всеми перечисленными методами деривации мочи, чтобы каждому пациенту предложить наиболее подходящий.

В выступлении «Лечение малых опухолей почки: наблюдение, локальная терапия или операция» M.Marberger (Австрия) вывел зависимость между возрастом больного, соматическим состоянием, локализацией опухоли, ее размером и тем, какой из трех методов лечения наиболее предпочтителен – наблюдение, резекция опухоли или абляция. При этом он сообщил, что радиочастотная абляция является наименее надежным методом лечения в плане онкологического контроля. Пациентов старше 70 лет с небольшими (до 2см) интрапаренхиматозными опухолями в области ворот почки можно безопасно наблюдать, в то время как экзофитные опухоли передней поверхности могут быть резецированы, а задней – подвергнуться абляции.

M.Laguna (Нидерланды) просуммировала новое в выпущенных обновленных рекомендациях ЕАУ по лечению рака яичка, а P.Abrahamsson сообщил о предварительных результатах проходящих клинических испытаний новых таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки и метастатического гормон-резистентного рака предстательной железы.

Интересные факты были представлены во время экспертных дебатов «Является ли операция главным методом лечения рака мочевого

пузыря стадии pT2?»). Совет экспертов состоял из двух хирургов и двух лучевых терапевтов. Радиологи из США и Великобритании A.Zietman и A.Kiltie на фактах показали, что при мышечно-инвазивном органо-ограниченном раке без нарушения функции почек и верхних мочевыводящих путей лучевая терапия позволяет 80% больным в течение 10 лет наблюдения сохранить мочевого пузырь, высокое качество жизни, и быть свободным от прогрессии опухоли. Остальным 20% потребуется хирургическое лечение, что после облучения требует особых усилий хирургов. Позиция хирургов базировалась на рекомендациях ЕАУ, и том факте, что во время операции возможно проведение расширенной лимфодиссекции, при которой будут удалены те лимфоузлы, которые не попадают в зону облучения, и как следствие могут явиться причиной прогрессии болезни. В свою очередь, команда радиологов критиковала обновленные на основании консенсуса экспертов рекомендации Европейской ассоциации урологов (2011г.) по лечению мышечно-инвазивного рака, где хирургический метод с уровнем рекомендации «А» признавался главенствующим. Они подвергли сомнению достоверность рекомендаций по той причине, что в их составлении не принимали участие лучевые терапевты. Таким образом, мы стали свидетелями активных дебатов, когда каждый из специалистов выдвигал свои весомые аргументы, которые должны были доказать, что предлагаемый ими метод дает наибольшие преимущества больному.

Особое звучание на этом конгрессе получила иммунотерапия рака. Год 2011 все докладчики по теме «Иммуноонкология» называли годом воскрешения этого забытого метода лечения. Если раньше иммуногенными считали только меланому и рак почки (болезни, к которым применялась иммунотерапия), то современные знания о взаимодействии клеток иммунной системы с клетками рака, а также появившиеся технологии создания вакцин, позволили заговорить о новой эре в применении контролируемой иммунотропной терапии. К примеру, T.Lynch (США) доложил об успехах применения вакцины в лечении больных таким, казалось бы, неиммуногенным заболеванием, как немелкоклеточный рак легкого. Представленные КТ-снимки демонстрировали значительное уменьшение размеров опухоли.

Говоря об иммунотерапии метастатического рака предстательной железы, W.Gerritsen (Голландия) представил пути получения, механизм ее действия и результаты применения вакцины ProstVac. Было сообщено, что выживание без прогрессии составило 24 месяца в сравнении с 21 месяцем у больных, получавших плацебо. В то же время, с клинической точки зрения, было указано на целесообразность и эффективность применения комбинированного подхода: применение вакцины совместно с химиотерапевтическим препаратом Доцетаксел.

Интересной и познавательной была секция на тему «Калории и рак». Изучая влияние голода на мышей, экспериментаторы обнаружили и продемонстрировали аудитории, что трехдневное голодание перед приемом Циклофосфида (Cyclophosphamide) сохраняет физическую активность у мышей, препятствует развитию побочных эффектов химиотерапии и повышает результативность лечения. Было показано, что выживаемость мышей с привитыми клетками рака молочной железы, которым проводили регулярные трехдневные сеансы голодания и не проводили химиотерапию, была равной выживаемости мышей, которые получили два курса Циклофосфида. В то же время, выживаемость мышей, которых лечили голодом и химиотерапией, была еще выше. Объяснение данному феномену ученые находят в изменении гликолиза исследуемого организма и неустойчивости раковой клетки к гипогликемии. В дебатах авторы заметили, что голодание показано только тем больным, которые не имеют признаков опухолевой интоксикации, кахексии, и у которых до лечения вес был стабильным.

M.Stranton из Великобритании выступил с ключевой лекцией «Нужно ли нам все еще изучать геном рака?», в которой привел пример гетерогенности первичной опухоли поджелудочной железы и метастазов в печень. При этом было отмечено, что геном печеночного метастаза отличается от генома первичной опухоли в сторону большего накопления генной нестабильности. Была доказана и продемонстрирована моноклональность печеночных метастазов. С другой стороны, геном метастазов в регионарные лимфатические узлы отличался как от первичной опухоли, так и от печеночных метастазов. Но, что удивительно, набор мутаций и перестроек в хромосомах раковых клеток, обнаруженных в лимфоузлах, был меньшим, чем в клетках пер-

вичной опухоли. Данные наблюдения позволяют предположить пути эволюции рака в конкретном организме, а также продолжить изучение механизмов этой эволюции для поиска путей профилактики и лечения метастатической болезни. Второй пример касался рака молочной железы. Изучая клетки рака, полученные из макропрепаратов 60 оперированных больных, автор обнаружил чрезвычайную гетерогенность в ключевых генах. Предположение о том, что для возникновения рака молочной железы необходимо несколько ключевых, драйверных мутаций – не подтвердилось. Было найдено 40 разных вариантов генома рака у этих 60 больных, а именно, от мутации одного гена до мутации шести генов. Кроме того, у нескольких пациентов не было обнаружено ни одной мутации в изучаемых и известных до сих пор генах. Гистологическая же форма рака молочной железы была одна, аденокарцинома, эстроген-рецептор положительная или отрицательная.

В продолжение этой темы была проведена экспертная дискуссия «Заменил ли полная расшифровка генома опухоли обычное гистопатологическое исследование в диагностике и классификации рака?» Каждая из сторон привела свои убедительные аргументы.

Познавательным, научно насыщенным был симпозиум «Раскрытие целей Rsa PI3 киназ», где демонстрировались результаты лабораторных исследований молекул, участвующих в сигнальных внутриклеточных путях PI3K/AKT, MEK, BRAF и KRAS в прогрессии и метастазировании рака.

Здесь хотелось бы остановиться на одной из интересных разработок, представленных на выставке фирмой Delcath, которая реанимировала давно забытый метод, доработала и испытала систему для лечения первичного неоперабельного или метастатического поражения печени, а именно, химиосатурацию печени Мелфалан гидрохлоридом (Melphalan) путем чрезкожной печеночной перфузии. Разработчики сообщают об обнадеживающих результатах лечения неоперабельных больных с низким уровнем побочных эффектов.

Глубокое впечатление оставили доклады S.Eccles (Великобритания), Z.Werb (США), P.Friedl (Нидерланды): «Сигнальные пути факторов роста и метастазы», «Матричные метал-

лопротеиназы и ремоделирование внеклеточного матрикса», «Интравитальная визуализация раковой инвазии и резистентности к терапии». На этом семинаре обсуждались вопросы микроокружения опухоли, межклеточных взаимодействий с последующей активацией или торможением внутриклеточных ферментных механизмов, молекулярных механизмов развития метастазов, роли матричных металлопротеиназ, межклеточного взаимодействия при формировании инвазии фибросаркомы. Были представлены экспериментальные данные, согласно которым применение облучения в сочетании с антителами к интегрину позволяет остановить метастатическую инвазию фибросаркомы. При этом с помощью флюоресцентной микроскопии в реальном времени было продемонстрировано то, как происходит коллективное распространение клеток опухоли.

Эту тему продолжил научный симпозиум под председательством американских исследователей M.Bissell и J.Pollard на тему «Микроокружение опухоли». Обращалось внимание на важную роль внеклеточного матрикса, микроокружения опухоли в регуляции экспрессии генов, пластичности взаимодействия организма хозяина и опухоли, возможности установления баланса между ними. Была раскрыта роль макрофагов и моноцитов в прогрессии опухоли, а именно, экстравазации, начале ее инвазии и дальнейшем метастазировании. Обращалось внимание на роль опухолевой гипоксии и метаболизма в формировании агрессивного поведения раковой клетки. Взаимодействие опухоли и стромы было продемонстрировано на примере метастаза рака молочной железы. Завершая симпозиум, председательствующие напомнили, что важнейшим фактором, влияющим на состояние экстрацеллюлярного матрикса, является образ жизни человека, и именно: 4 часа интенсивных физических нагрузок в неделю, исключение токсических вредных привычек, здоровое питание, свежий воздух и полноценный сон.

У выхода из зала стояла выставочная кабинка с надписью «Apple Station», в которой были контейнеры со свежими яблоками. Каждый, кто желал, в любой момент мог их отведать. Тем самым организаторы конгресса напомнили старую мудрую английскую поговорку «Two apples a day keep doctors away».

П.Г. Яковлев

Киевский городской клинический онкологический центр

Отделение урологии