

## Отчет о ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов в Милане (Италия)

15–19 марта 2013 г.

Очередной, 28-й конгресс Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) прошел в Милане 15–19 марта. Говоря об итогах конгресса, остановимся на наиболее заметных достижениях в онкоурологии, освещенных в рамках конференции.

По мнению европейских ученых, улучшить результаты диагностики и лечения опухолей мочеполовой сферы и других локализаций возможно при помощи активно развивающегося сегодня **направления персонализированной медицины**, основанной на получении дополнительной информации при помощи современных генетических, протеомных анализов и исследований особенностей клеточного микроокружения.

В рамках данной стратегии недавно был апробирован новый принцип, суть которого заключается в экстраполировании результатов лекарственной чувствительности *in vitro* на применяемое лечение *in vivo*, с основой на профиле экспрессии генов. Данный подход получил название COXEN (COeXpression ExtrapolatioN). Используя различные опухолевые клеточные линии и их профили экспрессии генов и чувствительности к лекарствам, Lee и соавт. использовали COXEN для прогнозирования ответа на лечение по **схеме цисплатин + паклитаксел** на клеточных линиях рака мочевого пузыря (РМП) и чувствительности к доцетакселу и тамоксифену у больных раком молочной железы (РМЖ). С помощью данного подхода был идентифицирован новый многообещающий агент, названный C1311, с помощью которого удалось успешно прогнозировать ответ пациентов с мышечно-инвазивным РМП на предполагаемое химиотерапевтическое лечение как в неoadъювантном, так и в лечебном режиме.

В метаанализе Wang и соавт. на основании оценки экспрессии генов заключили о возможности создания предикторной модели прогрессирования немышечно-инвазивного РМП. Классификатор, состоящий из 57 генов, использовали для стратификации опухолей T<sub>a</sub> и T<sub>1</sub> на группы низкого и высокого риска прогрессирования. Прогрессирование при опухолях, отнесенных к высокому риску, наблюдалось достоверно чаще по сравнению с опухолями низкого риска (45 % против 12 %,  $p < 0,004$ ). Схожие результаты выявлены для опухолей T<sub>1</sub> (22 % прогрессирования у пациентов группы низкого риска против 61 % в группе высокого риска,  $p < 0,03$ ).

Клиническое течение мышечно-инвазивного РМП, вероятность поражения лимфатических узлов (ЛУ) и/или выявления метастазов в послеоперацион-

ном периоде являются чрезвычайно важными вопросами. Так, в работе Sanchez-Carbayo и соавт. были проанализированы 52 образца нормальной ткани мочевого пузыря, 33 – поверхностного рака и 72 – инвазивного РМП. Данной группе исследователей удалось выделить 100 генов, с помощью которых возможно прогнозировать рецидив заболевания с точностью 90 %. Также была идентифицирована более крупная группа генов (174), используя которую статистически достоверно можно прогнозировать вовлечения ЛУ и оценивать опухолевоспецифическую выживаемость ( $p < 0,0001$ ).

При раке предстательной железы (РПЖ) определенную прогностическую ценность показали мутации генов *BRCA2* и *HOXB13*, *TMPRSS2-ERG* и другие ассоциированные с ними мутации. Слияние генов *TMPRSS2* и *ERG* с образованием *TMPRSS2-ERG* является наиболее распространенной и ранней генетической перестройкой, определяющей примерно в 50 % случаев РПЖ и ассоциированной с агрессивным течением заболевания. Интересно, что на молекулярном уровне не было выявлено каких-либо специфических изменений, коррелировавших бы с показателем Глисона. Таким образом, учитывая данные наследственного анамнеза, уровня простатспецифического антигена (ПСА), расовой принадлежности и генетического анализа, можно рассчитать индивидуальный риск развития РПЖ и провести своевременную и при необходимости более тщательную диагностику, например, с использованием нового теста ПСА3.

В 2012 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) был одобрен для практического применения молекулярный тест ПСА3, позволяющий определять содержание специфического генетического маркера РПЖ ПСА3 (антиген РПЖ 3) в моче пациентов, собранной после массажа железы. Доказано, что экспрессия mRNA ПСА3 достоверно выше в клетках РПЖ по сравнению клетками нормальной ткани железы. Таким образом, при высоком значении ПСА3 статистическая вероятность положительного результата биопсии выше и, наоборот, низкое значение ПСА3 ассоциировано с малым риском наличия злокачественной опухоли. Данный тест главным образом предназначен в качестве дополнительного к стандартному определению общего ПСА в крови при решении вопроса о необходимости выполнения повторной биопсии после первой отрицательной биопсии, однако продолжают исследования эффективности данного теста для первичной диагностики РПЖ (решение

о выполнении первой биопсии), мониторингования пациентов при использовании тактики активного наблюдения, а также исследования его экономической эффективности.

#### *Что нового в инструментальных методах диагностики в 2013 г.?*

В настоящее время компьютерная томография (КТ) является методом выбора для характеристики и стадирования опухолей почки, особенно последнее поколение томографов — мультидетекторные КТ. Однако побочным эффектом данной методики является довольно высокая доза ионизирующего облучения, которое получает пациент во время исследования. С этой точки зрения применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) выглядит приемлемой альтернативой КТ. Недавно стали использоваться такие функциональные МРТ-техники, как диффузно-взвешенное изображение (ДВИ) и перфузионно-взвешенное изображение. Указанные методики способны не просто улучшить выявление опухолевых образований, например при раке почки, но и прогнозировать подтип почечно-клеточного рака (ПКР) и степень градации опухоли. Для ДВИ-МРТ в недавних исследованиях стал применяться коэффициент ADC (apparent diffusion coefficient), с помощью которого возможно дифференцировать доброкачественные образования и злокачественные T1 гиперинтенсивные опухоли без использования контрастного вещества. При этом низкий ADC был выявлен в злокачественных образованиях с чувствительностью и специфичностью 71 и 91 % соответственно.

Широким потенциалом обладает использование контрастного усиленного ультразвукового исследования (КУЗИ), с помощью которого можно осуществлять дифференциальный диагноз между солидными массами и псевдоопухолями, кистозными образованиями. Перспектива применения КУЗИ — контроль после проведения аблативных методик по поводу малых опухолей почки, поскольку данная методика позволяет получить исчерпывающую информация о степени васкуляризации опухоли и может улучшить визуализацию образования (по сравнению со стандартным УЗИ). В целом согласно последним данным КУЗИ является приемлемой альтернативой МРТ и КТ в вопросах диагностики опухолей почки. Напротив, в вопросах диагностики РМП целесообразность применения КУЗИ остается пока предметом исследований.

Для уточнения местной распространенности опухолевого процесса при опухолях мочевого пузыря применение МРТ предпочтительнее КТ. Использование КТ-урографии необходимо для оценки состояния верхних мочевых путей. МРТ и КТ являются методами выбора для исследования состояния ЛУ при планировании цистэктомии у больных РМП. Стоит отметить, что результаты последних исследований свидетельствуют об отсутствии преимуществ позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ)/КТ над КТ относительно выявления метастатического поражения ЛУ.

Давно ведутся споры о возможности применения неинвазивных методик при динамическом наблюдении за пациентами с поверхностным РМП. На сегодняшний день ни одно из проведенных исследований не позволяет заменить цистоскопию при наблюдении за этой группой пациентов.

Применение ПЭТ/КТ позволило сделать важное открытие исследователям из Великобритании. Omorphos и соавт. применяли данный метод для поиска «сторожевого» ЛУ при раке полового члена. Как известно, лимфоотток от полового члена осуществляется через паховые ЛУ. Широко применяется зонирование паховых областей согласно Rouvière: выделяют 5 зон: V — зона впадения большой подкожной вены бедра в бедренную вену; I и II зоны — выше данного соустья латерально и медиально; III и IV зоны — ниже соустья латерально и медиально. Согласно данным всех предыдущих исследований «сторожевой» ЛУ всегда располагался в I, II или V зонах, но никогда ниже места впадения подкожной вены в бедренную вену. По данным исследователей из Великобритании, в 4–5 % случаев «сторожевой» ЛУ может располагаться в III и IV зонах, что необходимо учитывать при планировании паховой лимфаденэктомии у данной группы пациентов.

На видеосессиях и в выставочном зале конгресса были продемонстрированы возможности хирургии в режиме 3D-визуализации. Новые хирургические техники (LESS, NOTES, SMART, Mini-LAP) и новые инструменты, позволяющие видеть хирургу объемное изображение органов, улучшают эргономику лапароскопической хирургии, противопоставляя ее робот-ассистированной хирургии, которая, в свою очередь, получила широкое практическое внедрение и может быть использована при подавляющем большинстве оперативных пособий при опухолях мочеполювой сферы.

В рамках совместной сессии ESIU (секция инфекций в урологии) и EAU (секция андрологической урологии) прозвучал доклад проф. Truls E. Bjerklund Johansen (председатель ESIU), ключевой мыслью которого стал тезис о том, что урологи используют слишком много и часто антибактериальные препараты при выполнении «чистых» манипуляций. Подобная практика, по словам докладчика, приводит к развитию антибиотикорезистентности. Так, согласно недавно опубликованным данным исследования GPIU одной из важных находок стали инфекционные осложнения после биопсии предстательной железы (ПЖ). Одним из основных факторов риска, по словам авторов, является резистентность к ципрофлоксацину. Развитие осложнений после биопсии ПЖ встречается все чаще и чаще. Так, у 5,2 % мужчин после биопсии развиваются симптомные инфекции мочевых путей (ИМП), еще у 3,5 % фебрильные ИМП, а 3,2 % пациентам тре-

буется госпитализация для купирования инфекционных осложнений после перенесенной биопсии ПЖ.

При рассмотрении вопроса о назначении немедленной или отсроченной лучевой терапии (ЛТ) у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) при наличии факторов риска развития рецидива было отмечено, что не все пациенты будут иметь преимущество от проведения адьювантной ЛТ, так как даже при наличии положительного хирургического края у некоторых пациентов не развивается рецидив опухоли. Хотя эффективность адьювантной ЛТ у пациентов с положительным хирургическим краем после РПЭ была показана в таких крупных исследованиях, как SWOG и EORTC, преимущество общей выживаемости (ОВ) при адьювантной ЛТ реализуется только при периоде наблюдения более 12 лет, но достоверно увеличивается выживаемость до ПСА-прогрессии. Однако следует отметить целесообразность проведения спасительной ЛТ у пациентов с вероятным местным рецидивом РПЖ после РПЭ только при низком уровне ПСА (<0,5 нг/мл). Пациенты с низкодифференцированными опухолями, ранним биохимическим рецидивом и коротким временем удвоения ПСА являются кандидатами для проведения гормональной терапии ввиду высокого риска отдаленного метастазирования.

Широкое обсуждение на конгрессе получили проблемы лечения кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Была подчеркнута высокая гетерогенность данной формы РПЖ, требующая дифференцированных лечебных подходов. Актуальным является поиск новых клинических и генетических факторов прогноза. Например, в работе Ross и соавт. (2012) была показана прогностическая ценность определения генетического профиля в крови пациентов. Разработанная модель на основании отобранных 6 генов (*ABL2*, *SEMA4D*, *ITGAL*, *CIQA*, *TIMP1*, *CDKN1A*) позволяет разделить пациентов на группы хорошего и плохого прогноза в отношении ОВ. Также перспективным представляется определение циркулирующих опухолевых клеток.

Стандартом лечения в первой линии у пациентов с метастатическим КРРПЖ остается химиотерапия (ХТ) доцетакселом. Все многочисленные попытки использовать различные препараты в комбинации с доцетакселом с целью увеличения эффективности последнего себя не оправдали: ни в одном из исследований не получено преимуществ исследуемой комбинации по сравнению со стандартной схемой доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + преднизолон 10 мг/сут. При прогрессировании на фоне доцетаксела на сегодняшний день официально одобрены для применения во 2-й линии кабацитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид, однако последний пока не зарегистрирован в РФ. При этом четких рекомендаций по выбору препарата 2-й линии пока не разработано. Возможными критериями отбора пациентов для

терапии кабацитакселом могут быть низкодифференцированные и доцетаксел-рефрактерные опухоли, наличие висцеральных метастазов, возраст < 65 лет. Применение абиратерона ацетата считается более оправданным у пациентов более пожилого возраста (> 75 лет) без висцеральных метастазов и суммой баллов по шкале Глисона ≤ 7 и хорошим исходным ответом на терапию доцетакселом. Единым считается мнение об отсутствии необходимости применения токсичных лекарственных препаратов при КРРПЖ без отдаленных метастазов. Открытым остается выбор лечения в 3-й линии терапии. Несмотря на очевидный прогресс в лечении КРРПЖ, увеличение ОВ остается относительно скромным, поэтому продолжают и поиск новых терапевтических мишеней, и исследования новых препаратов.

До сих пор не существует консенсуса относительно тактики лечения малых опухолей почек, необходимости выполнения биопсии. Продолжаются споры о рисках и преимуществах активного наблюдения и хирургического лечения. «Сторонники тактики активного наблюдения должны быть очень осторожны, так как никогда не знаешь, насколько злокачественной является опухоль», — предупреждает Van Poppel. Так, по данным многоцентрового немецкого исследования, включавшего 2197 пациентов с опухолями почки размером < 4 см, 8,0 % имели послеоперационную стадию pT3a и выше, 6,2 % — низкую степень дифференцировки опухоли и 3,5% уже имели отдаленные метастазы на момент установления диагноза. А 5-летняя опухолевоспецифическая смертность для группы локализованных опухолей составила 5,8 %.

Большое внимание было уделено лечению диссеминированного рака почки. Согласно рекомендациям 2013 г. вариантами выбора в 1-й линии у пациентов хорошего и промежуточного прогноза по критериям MSKCC остаются сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаба и интерферона (ИФН), у пациентов группы плохого прогноза — ингибитор mTOR темсиролимус. Результаты исследований PISCES и COMPARZ показали сопоставимую эффективность пазопаниба по сравнению с сунитинибом при несколько лучшей переносимости. Во 2-й линии терапии при прогрессировании на фоне ингибиторов тирозинкиназ (TKI) в одинаковой степени (уровень достоверности 1b) рекомендованы к применению уже 3 препарата: эверолимус, акситиниб и сорафениб. По данным исследования III фазы AXIS акситиниб показал значительное преимущество в отношении увеличения выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом у пациентов, получавших лечение сунитинибом. Прямые сравнительные исследования эффективности эверолимуса и сорафениба отсутствуют. Однако по результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы INTORSECT (n = 512), в ходе которого сравнивали эффективность

темсиролимуса и сорафениба у пациентов (в том числе с несветлоклеточными вариантами рака почки) с прогрессированием на фоне терапии сунитинибом, при терапии темсиролимусом не была достигнута первичная конечная точка в виде увеличения выживаемости без прогрессирования. Напротив, пациенты, получавшие сорафениб, имели большую продолжительность жизни по сравнению с группой эверолимуса (медианы ОВ 16,6 и 12,3 мес соответственно,  $p = 0,014$ ). Возможно, использование ТК1 во 2-й линии более предпочтительно, чем использование mTOR-ингибитора. В 3-й линии терапии после ТК1 рекомендован эверолимус (уровень рекомендации 1b). Возможно, роль сорафениба действительно недооценена, так при сравнении актиниба и сорафениба в исследовании III фазы AGILE, в том числе у пациентов с метастатическим ПКР без предшествующего системного лечения, не была достигнута первичная конечная точка в виде увеличения выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом. Также говорилось об отсутствии целесообразности сочетанного назначения таргетных препаратов, что было доказано в исследовании BEST, сравнивавшем различные комбинации бевацизумаба, сорафениба и темсиролимуса по сравнению с монотерапией бевацизумабом, где ни одна из комбинаций не обладала большей эффективностью, однако была ассоциирована с более высокой токсичностью.

По-прежнему нет рекомендаций по назначению системной лекарственной терапии при несветлоклеточных типах рака почки ввиду отсутствия исследований III фазы. Полагают, что несветлоклеточные варианты ПКР следует лечить согласно алгоритмам, принятым для светлоклеточных опухолей почки, хотя,

возможно, ингибиторы mTOR могут иметь некоторое преимущество у этой категории пациентов.

Предметом дискуссий остается вопрос о выполнении циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим ПКР в эру таргетной терапии. Клиническая целесообразность удаления первичного очага оценивается в ходе двух продолжающихся проспективных исследований. Считается оправданным выполнение нефрэктомии у пациентов группы хорошего и промежуточного прогноза, которым планируется проведение таргетной терапии, в то время как для пациентов с плохим прогнозом оптимальным вариантом лечения является назначение темсиролимуса без предшествующего хирургического этапа.

Пациенты с диссеминированными опухолями полового члена также являются сложной группой больных. До недавнего времени, после неудачи первой линии ХТ, данной группе пациентов зачастую нечего было предложить. Группа исследователей из Италии с успехом апробировали 2-ю линию ХТ паклитаксолом  $175 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 нед. Медиана ОВ составила 23 нед, в то время как медиана ОВ в группе тех больных, у которых был зарегистрирован ответ на ХТ, составила 35 нед.

Перспективными представляются результаты применения моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста панитумумаба (panitumumab) в качестве 2-й линии ХТ при диссеминированном раке полового члена. Медиана ОВ составила 14,1 мес.

Следующий, 29-й конгресс ЕАУ запланирован на 11–15 апреля 2014 г. в столице Швеции Стокгольме.

*Подготовили: В.А. Черняев, А.С. Маркова*