

Європейський міждисциплінарний онкологічний конгрес

В.С. Сакало¹, П.Г. Яковлев²

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²Київський міський клінічний онкологічний центр

23–27 вересня 2011 року в Стокгольмі відбувся Європейський мультидисциплінарний онкологічний конгрес, який об'єднав конгреси Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Європейської організації раку (ECCO), Європейського товариства радіотерапії і онкології (ESTRO) за участі всіх інших організацій – засновників ECCO.

Конгрес був надзвичайно насиченою продуктивною науковою подією. Програма форуму передбачала виступи провідних учених Європи та Америки в царині біологічних та клінічних наук, проведення експертних дебатів, навчальних лекцій, сателітних симпозіумів, а також секцій стендових докладів і виставок. Учасники Конгресу – лікарі та дослідники майже зі 110 країн світу, фармацевтичні компанії, книговидавці, виробники приладів медичного призначення та суспільні організації, що опікуються правами онкохворих. Географічна палітра делегатів вражала строкатістю, якимовим багатством, взаємною колегіальною повагою, духом наукового медичного співробітництва.

Конгрес відбувався одночасно на 36 майданчиках. Як було заявлено організаторами, Конгрес був присвячений фундаментальним, трансляційним та клінічним дослідженням в медичній онкології. Теми, що висвітлювались, охоплювали всі дисципліни; від вивчення сигнальних шляхів у клітині, дослідження молекулярних механізмів розвитку стійкості до хіміопрепаратів, розроблення таргетних фармакологічних препаратів, розшифрування генотипу деяких онкопатологій – до проблем медсестринського догляду за хворим, лікування болю і організації онкологічної служби в країнах Європи. Значну частину форуму присвятили хірургічним, хіміо-, радіо- та імунотерапевтичним підходам до лікування раку. Девізом Конгресу був мультидисциплінарний підхід до лікування онкохворого на основі принципів доказової медицини.

Серед проблем онкоурології детально висвітлювали дві найбільш актуальні: лікування кастраційно-рефрактерного раку передміхурової залози та метастатичного світлоклітинного раку нирки.

Найбільший інтерес викликали семінари, присвячені питанням розшифрування механізмів гормонрезистентності та прогресії раку передміхурової залози у хворих з біохімічним рецидивом після радикального хірургічного лікування або з первинною чи вторинною гормонрезистентністю. Цю тему висвітлювали цікаві оратори, вчені та клініцисти, такі, як Р. Abrahamsson (Швеція), J. Bellmunt (Іспанія), К. Fizazi (Франція), О. Sartor (США) і К. Chi (Канада).

Застосування хімотерапевтичного препарату доцетаксел у разі виникнення гормонрезистентності вже давно стало звичною практикою.

У зв'язку з невисоким рівнем відповіді на застосовану терапію, відразу постає запитання «чим лікувати далі?». Разом із тим важливо поставити запитання «що лікувати?». На це запитання точну відповідь дали молекулярні біологи, які зазначили, що головним механізмом розвитку кастраційно-ре-

фрактерного раку є активація андрогенових рецепторів у клітині, чутливих до низьких доз андрогенів. Було розроблено блокатор цього рецептора – абіратерону ацетат, розробника якого, професора Йохана де Боно (Велика Британія), на Конгресі відзначено нагородою ESMO. Слід підкреслити, що застосування аналогів ЛПРГ, спрямованих на пригнічення продукції основної маси тестостерону при розвитку гормонорезистентності, залишається доцільним для уникнення активізації стероїдогенезу і вторинної андрогенної стимуляції рецепторів. Була також висунута гіпотеза, що сама клітина раку передміхурової залози може слугувати джерелом андрогенів, які в низьких дозах запускають і підтримують активний сигнальний каскад в клітині передміхурової залози.

Загалом, на даному етапі арсенал онкоуролога для лікування хворих на гормонрезистентний метастатичний рак передміхурової залози поповнюється такими препаратами: абіратерону ацетат, денозумаб, альфарадин, сипулеуцел-Т, ортеронел, афліберцепт, кабазитексел, кабозантиніб. Звичайно, питання ціни лікування даними препаратами не залишилося без уваги доповідачів.

У лікуванні поширеного і метастатичного гормонзалежного раку передміхурової залози відзначена перевага проведеного 6-місячного курсу застосування аналогів ЛПРГ у порівнянні з 3-місячним курсом або лише дистанційною променевою терапією (ДПТ). У той самий час саме поєднання ДПТ та ЛПРГ має найкращі показники виживаності без прогресії.

На секції Європейської Асоціації Урології експерти детально висвітлювали кожну з актуальних тем сучасної онкоурології. Зокрема, F.Schoeder (Нідерланди) акцентував увагу на важливості і доцільності скринінгу раку передміхурової залози як фактора, що підвищує 10-річну виживаність без прогресії на 18% серед чоловіків під спостереженням у порівнянні з тими, хто не проходив скринінг.

Повторні біопсії рекомендують проводити раз на рік або раз на три роки залежно від швидкості зростання ПСА. Доповідач особливо підкреслив необхідність розроблення біомаркерів активності сповільненого раку передміхурової залози та гістосканування залози, відзначаючи, що у хворих віком понад 65 років, переваги виконання радикальної простатектомії незначні.

Аргумент проти радикальної простатектомії полягав у тому, що після радикального лікування біохімічні рецидиви виникають у 15% хворих. У той час як 10-річна виживаність без прогресії у пацієнтів, за якими тільки динамічно спостерігають, складає більше 95%. Серед групи динамічного спостереження 1% протягом 10 років вмирають від метастатичної хвороби.

Також спостерігається недостатювання раку передміхурової залози у 8–56% хворих з рТ3 стадією хвороби, що підлягали радикальній простатектомії, що також може впливати на тактику лікування.

Вирішуючи дилему: чи варто спостерігати хворих з уповільненим клінічно незначущим раком передміхурової

залози або оперувати С. Bangma (Нідерланди): радикальна простатектомія однозначно показана хворим з Gleason \geq 7, cT \leq 3b, N0-1, ПСА \leq 10 нг/мл.

Дистанційну променеви, інтерстиціальну фото- або протонуву терапію можна проводити хворим з Gleason \geq 7 и cT \leq 4. Хворих з Gleason \leq 6, cT \leq 2, N0 і ПСА \leq 10 нг/мл можна лише спостерігати. Тактика очікування («watchful waiting») дає 100% виживаність протягом 10 років.

М. Wirth (Німеччина) висвітлив досвід своєї клініки у сфері радикальної простатектомії як «золотого стандарту» лікування органокалізованого або локально поширеного раку.

Н. van Poppel (Бельгія) поділився досвідом виконання різних методик відведення сечі у хворих після цистектомії. Повідомлялось, що якість життя хворих, яким виконали ілеальний кондукт, гетеротопічний резервуар або ортотопічний кишковий резервуар не відрізняється. Причиною тому є наявність недоліків у кожного з наведених методів. Хірург повинен володіти всіма зазначеними методами деривації сечі, аби кожному пацієнту запропонувати найбільш вдалий.

В доповіді «Лікування малих пухлин нирки: спостереження, локальна терапія або операція» М. Marberger (Австрія) вивів залежність між віком хворого, соматичним станом, локалізацією пухлини, її розміром та визначив, який з трьох методів лікування найкращий – спостереження, резекція пухлини або абляція. Крім того, він повідомив, що радіочастотна абляція є найменш надійним методом лікування в плані онкоконтролю. Пацієнтів старших за 70 років з невеликими (до 2 см) інтрапаренхіматозними пухлинами в ділянці воріт нирки можна безпечно спостерігати, у той час як екзофітні пухлини передньої поверхні можуть бути резектовані, а задньої – піддані абляції.

М. Laguna (Нідерланди) підсумувала нове у виданих оновлених рекомендаціях ЄАУ з лікування раку яєчка, а Р. Abrahamsson повідомив про попередні результати поточних клінічних випробувань нових таргетних препаратів для лікування метастатичного раку передміхурової залози.

Цікаві факти були представлені під час експертних дебатів «Чи є операція головним методом лікування раку січового міхура стадії рТ2?». Рада експертів складалася з двох хірургів та двох променевих терапевтів. Радіологи зі США та Великої Британії А. Zietman и А. Kiltie на фактах виявили, що в разі м'язово-інвазивного органообмеженого раку без порушень функції нирок та верхніх сечовивідних шляхів променеви терапія дозволяє 80% хворим протягом 10 років спостереження зберегти січовий міхур, високу якість життя и бути вільним від прогресії пухлини. Інші 20% потребуватимуть хірургічного втручання, що після опромінення вимагає особливих зусиль хірургів. Позиція хірургів базувалася на рекомендаціях ЄАУ, та тому факти, що під час операції можливе проведення розширеної лімфодисекції, за якої будуть видалені ті лімфовузли, котрі не потрапляють у зону опромінення, і як наслідок, можуть бути причиною прогресії хвороби.

У свою чергу, команда радіологів критикувала оновлені на основі консенсусу експертів рекомендації Європейської Асоціації Урологів (2011 рік) з лікування м'язово-інвазивного раку, де хірургічний метод з рівнем рекомендації «А» визнавали головним. Вони піддали сумніву достовірність рекомендацій тому, що в їх створенні не брали участі променеви терапевти. Таким чином, ми стали свідками активних дебатів, коли кожний спеціаліст висував свої вагомі аргументи, котрі повинні були довести, що метод, який він пропонує, дає найбільші переваги хворому.

Особливу увагу на Конгресі приділили імунотерапії раку. Усі доповідачі на тему імунонкології назвали 2011 рік роком піднесення цього забутого методу лікування. Якщо раніше імуногенними вважали лише меланому та рак нирки, хвороби, до яких застосовували імунотерапію, то сучасні знання про взаємодію клітин імунної системи з клітинами раку, а також новітні технології створення вакцин, дозволили заговорити про нову еру у застосуванні контрольованої імунотерапії. Наприклад, Т. Lynch (США) доповів про успіхи застосування вакцини в лікуванні хворих таким, здавалося б, не імуногенним захворюванням, як недрібноклітинний рак легені. Надані КТ-знімки демонстрували значне зменшення розмірів пухлини.

Кажучи про імунотерапію метастатичного раку передміхурової залози, W. Gerritsen (Нідерланди) продемонстрував шляхи отримання, механізм дії та результати використання вакцини ProstateVax. Повідомили, що виживаність без прогресії складала 24 міс у порівнянні з 21 міс у хворих, які отримували плацебо. У той самий час, з клінічної точки зору, було зазначено доцільність і ефективність застосування комбінованого підходу: застосування вакцини разом з хіміотерапевтичним препаратом доцетаксел.

Цікавою і пізнавальною була секція на тему «Калорії та рак». Вивчаючи вплив голоду на мишей, експериментатори виявили і продемонстрували аудиторії, що трюхденне голодування перед вживанням циклофосфаміду зберігає фізичну активність у мишей, запобігає розвитку побічних ефектів хіміотерапії та збільшує результативність лікування.

Нам продемонстрували, що виживаність мишей з привитими клітинами раку грудної залози, котрі проводили регулярні трюхденні сеанси голодування і не проводили хіміотерапію, дорівнювала виживаності мишей, котрі отримали два курси циклофосфаміду. У той самий час, виживаність мишей, котрих лікували голодом та хіміотерапією, була ще вищою. Пояснення даному феномену вчені знаходять у зміні гліколізу організму, що вивчають, та нестійкості ракової клітини до гіпоглікемії. У дебатах автори зауважили, що голодування показано тільки тим хворим, котрі не мають ознак пухлинної інтоксикації, кахексії та у яких до лікування маса тіла була стабільною.

М. Stranton (Велика Британія) виступав з ключовою доповіддю «Чи потрібно нам все ще вивчати геном раку?», у якій він навів приклад гетерогенності первинної пухлини підшлункової залози та метастазів у печінку. При цьому відзначено, що геном печінкового метастазу відрізняється від генома первинної пухлини в бік більшого накопичення генної нестабільності. Була доведена та продемонстрована моноклональність печінкових метастазів. З іншого боку, геном метастазів у регіональних лімфатичних вузлах відрізняється як від первинної пухлини, так і від печінкових метастазів. Що цікаво, набір мутацій та перебудов у хромосомах ракових клітин, виявлених у лімфовузлах, був меншим, ніж у клітинах первинної пухлини. Данні спостереження дозволяють запропонувати шляхи еволюції раку в конкретному організмі, а також продовжити вивчення механізмів цієї еволюції для пошуку шляхів профілактики та лікування метастатичної хвороби. Інший приклад стосувався грудної залози. Вивчаючи клітини раку, отримані із макропрепаратів 60 прооперованих хворих, автор виявив надзвичайну гетерогенність у ключових генах. Припущення, що для виникнення раку грудної залози необхідні декілька ключових, драйверних мутацій, не підтвердилось. Було виявлено 40 різних варіантів генома раку у цих 60 хворих, а саме, від мутації одного гена до мутації 6 генів. Крім того, у декількох пацієнток не виявлено жодної

мутації в генах, що вивчалися і були відомі на той момент. Гістологічна форма раку грудної залози була одна, аденокарцинома, естроген-рецептор позитивна або негативна.

У продовження цієї теми була проведена експертна дискусія «Чи замінить повна розшифровка генома пухлини звичайне гістопатологічне дослідження в діагностиці і класифікації раку?». Кожна зі сторін навела свої переконливі аргументи.

Пізнавальним, науково насиченим був симпозіум «Розкриття цілей Rsa P13 кіназ», де демонстрували результати лабораторних досліджень молекул, що беруть участь у сигнальних внутрішньоклітинних шляхах P13K/AKT, MEK, BRAF і KRAS у прогресії та метастазуванні раку.

Слід зупинитися на одному цікавому розробленні, представленому на виставці фірмою Delcath, котра реанімувала давно забутий метод, доробила та випробувала систему для лікування первинного неоперабельного або метастатичного ураження печінки, а саме, хіміосатурацію печінки мелфалан гідрохлоридом шляхом черезшкірної печінкової перфузії. Розробники повідомляють про обнадійливі результати лікування неоперабельних хворих з низьким рівнем побічних ефектів.

Глибоке враження залишили доповіді S. Eccles (Велика Британія), Z. Werb (США), P. Friedl (Нідерланди) «Сигнальні шляхи факторів росту та метастази», «Матричні металопротеїнази та ремоделювання позаклітинного матриксу», «Інтравітальна візуалізація ракової інвазії та резистентності до терапії». На цьому семінарі обговорювались питання мікрооточення пухлини, міжклітинних взаємодій з наступною активацією або гальмуванням внутрішньоклітинних ферментних механізмів, молекулярних механізмів розвитку метастазів, ролі матричних металопротеїназ, міжклітинної

взаємодії при формуванні інвазії фібросаркоми. Були представлені експериментальні дані, згідно з якими застосування опромінення у поєднанні з антитілами до інтегрину дозволяє зупинити метастатичну інвазію фібросаркоми. При цьому за допомогою флуоресцентної мікроскопії було продемонстровано в реальному часі, як відбувається колективне поширення клітин пухлини.

Цю тему продовжили обговорювати на науковому симпозіумі під головуванням американських дослідників M. Bissell і J. Pollard, тема мала назву «Мікрооточення пухлини». Увагу звертали на важливу роль позаклітинного матриксу, мікрооточення пухлини в регуляції експресії генів, пластичності взаємодії організму хазяїна та пухлини і можливості встановлення балансу між ними. Була висвітлена роль макрофагів і моноцитів у прогресії пухлини, а саме, екстравазації, початку її інвазії з подальшим метастазуванням. Увагу звертали на роль пухлинної гіпоксії та метаболізму в формуванні агресивної поведінки ракової клітини. Взаємодію пухлини і строми було продемонстровано на прикладі метастазу раку грудної залози.

Завершуючи симпозіум головуючі нагадали, що найважливішим фактором, що впливає на стан екстрацелюлярного матриксу є спосіб життя людини, а саме: 4 год інтенсивних фізичних навантажень на тиждень, виключення токсичних шкідливих звичок, здорове харчування, свіже повітря та повноцінний сон.

Біля виходу з зали стояла виставкова кабіна з написом «Apple Station», в якій були контейнери зі свіжими яблуками. Кожний, хто бажав будь-якої миті міг їх скуштувати. Тим самим організатори Конгресу нагадали стару мудру англійську приказку «Two apples a day keep doctors away».