

34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик

Г.А. Аракелян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Георгий Арменович Аракелян dr.arakelyan@list.ru

15–19 марта 2019 г. в Барселоне состоялся 34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), в котором приняли участие около 15 000 врачей более чем из 120 стран мира. Первый конгресс EAU был проведен в городе Падуа (Италия) в 1974 г., в нем участвовали всего 100 докторов. На конгресс в Барселоне было направлено около 4500 тезисов, примерно 1200 из которых были одобрены в виде докладов и постерных сессий. Онкоурологическая тематика составила почти половину всех принятых тезисов. Статья посвящена обзору наиболее значимых докладов по онкоурологическим заболеваниям, представленных на конгрессе EAU 2019 г.

Ключевые слова: Европейская ассоциация урологов, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, рак полового члена

Для цитирования: Аракелян Г.А. 34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик. Онкоурология 2019;15(2):143–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-143-147

34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: Review of oncological urology topics

G.A. Arakelyan

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

From 15th to 19th of March, 2019 in Barcelona was held the 34th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU), which was attended by about 15,000 doctors from more than 120 countries. The first EAU Congress was held in Padua (Italy) in 1974, it was attended by only 100 doctors. About 4,500 abstracts were sent to the Congress in Barcelona, about 1,200 of which were approved in the form of reports and poster sessions. Oncourological subjects accounted for almost half of all accepted theses. The article is devoted to the review of the most significant reports presented at the EAU Congress of 2019 on oncourological diseases.

Key words: the European Association of Urology, prostate cancer, bladder cancer, kidney cancer, penil cancer

For citation: Arakelyan G.A. 34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: Review of oncological urology topics. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):143–7.

Доклады были посвящены таргетной терапии метастатического рака почки, иммунотерапии опухолей верхних и нижних мочевыводящих путей, а также диагностике и лечению метастатического рака предстательной железы (РПЖ).

На конгрессе были вновь обсуждены результаты исследования CARMENA, в котором оценивалась роль циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим раком почки при проведении таргетной терапии сунитинибом. В исследовании участвовали 450 пациентов. Циторедуктивная нефрэктомия с последующим назначением сунитиниба была выполнена 226 больным, 224 пациента получали только сунити-

ниб. При этом в группе нефрэктомии-сунитиниба 16 (7,1 %) пациентов не подвергались нефрэктомии и 40 (17,7 %) никогда не получали сунитиниб. В группе пациентов, принимавших только сунитиниб, 11 (4,9 %) больных никогда не получали сунитиниб, а 38 (17,0 %) перенесли последующую нефрэктомию в среднем через 11,1 мес после рандомизации. Медиана наблюдения за пациентами составила 50,9 мес. В группе нефрэктомии-сунитиниба 55,6 % пациентов относились к группе среднего риска по шкале MSKCC, 44,4 % – к группе низкого риска; в группе сунитиниба – 58,5 и 41,5 % соответственно. Лечение сунитинибом было прекращено у 67,1 % пациентов

из-за прогрессирования заболевания, у 13,0 % из-за токсических эффектов и у 6,2 % из-за смерти. Частота объективного ответа была одинаковой в 2 исследуемых группах (29,1 % в группе пациентов, получавших только сунитиниб, и 27,4 % в группе больных, которым проводили нефрэктомия с последующим назначением сунитиниба), хотя уровень контроля заболевания был незначительно выше в группе пациентов, получавших только сунитиниб, чем в группе нефрэктомии-сунитиниба (74,6 % против 61,8 %). Медиана продолжительности лечения сунитинибом составила 6,7 мес в группе нефрэктомии-сунитиниба и 8,5 мес в группе сунитиниба. Снижение дозы произошло у 57 (30,6 %) из 186 пациентов в группе нефрэктомии-сунитиниба и у 65 (30,5 %) из 213 больных в группе сунитиниба. Результаты исследования, опубликованные в августе 2018 г., показали, что метод с назначением сунитиниба без предшествующего хирургического вмешательства не уступал нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, которые относятся к группам среднего или низкого риска по шкале MSKCC [1].

Также было представлено исследование SAUL, в котором изучается применение атезолизумаба в клинической практике для лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей. Профессор Merseburger пришел к выводу о том, что атезолизумаб является переносимым и эффективным препаратом выбора при лечении пациентов даже с тяжелым соматическим статусом: «Его общая эффективность в исследовании IMvigor211 согласуется с таковой в предыдущих ключевых исследованиях с применением препаратов анти-PD-L1/PD-1 для лечения уротелиальной карциномы». Медиана общей выживаемости в исследовании SAUL составила 10 мес в IMvigor211-подобной популяции ($n = 643$) и 8,7 мес в популяции ИТТ ($n = 1004$). Средняя продолжительность лечения составила 2,8 мес; 22 % пациентов продолжают лечение и у 8 % лечение прекращено из-за развития токсичности. У 45 % пациентов зарегистрирована \geq III степень нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями \geq III степени, связанными с лечением, были слабость, астения, колит и артериальная гипертензия (по 1 %). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 8,7 мес, частота ОВ в течение 6 мес – 60 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,2 мес, общая частота ответов – 13 %. Среди IMvigor211-подобных пациентов (кроме статуса по шкале ECOG 2 и других критериев исключения IMvigor211) медиана общей выживаемости составила 10,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,8–11,9), 6-месячная ОВ – 65 % (95 % ДИ 61–69 %) [2]. Профессор Jens Bedke назвал исследование SAUL «окном возможностей» и высоко

оценил его размер и разнообразие участвующих групп пациентов. Он предупредил, что хотя применение атезолизумаба не дает повышенной токсичности, отдельные данные о побочных эффектах для соответствующих подгрупп по-прежнему отсутствуют. Bedke также упомянул, что дополнительные расходы составят около 90–95 тыс. евро на 1 пациента [2].

Было представлено исследование III фазы ARCHES, целью которого является изучение эффективности энзалутамида в сочетании с андрогенной депривационной терапией (АДТ) у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ). Профессор Antonio Alcaraz представил последние результаты исследования ARCHES. «Мы можем судить об эффективности и безопасности терапии энзалутамидом в сочетании с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ, основываясь на сумме баллов по шкале Глисона (<8 или ≥ 8), предшествующей терапии доцетакселом, предшествующей локальной терапии», — объявил Alcaraz. Мужчины с мГЧРПЖ были рандомизированы 1:1 на 2 группы: энзалутамид (160 мг/сут) + АДТ ($n = 572$) или плацебо + АДТ ($n = 574$). Пациенты были разделены по распространенности опухолевого процесса (на основании критериев CHAARTED) и предшествующей терапии доцетакселом. В целом 67 % больных имели отдаленные метастазы при установлении первоначального диагноза, у 63 % отмечена большая распространенность заболевания, 18 % пациентов ранее было проведено лечение доцетакселом. Медиана наблюдения составила 14,4 мес. Окончательные результаты будут представлены, как только данные будут доступны. В настоящее время зарегистрировано только 84 случая летальных исходов (25 % от допустимого количества случаев). Наблюдалось статистически незначимое снижение смертности на 19 % на фоне терапии энзалутамидом. Радиографическая выживаемость без прогрессирования заболевания явно улучшена [3].

Профессор Alexandre Mottrie в начале своего выступления сказал: «Единственное, что является постоянным в хирургии, — это изменения». Профессор выступал за робот-ассистированную резекцию почки. В своем выступлении он утверждал, что преимущества новых технологий, включая робот-ассистированную резекцию почки, не ограничены по сравнению с классической хирургией, которая, по его словам, приводит к слишком большому количеству осложнений. Робот-ассистированная резекция почки сохраняет больше здоровых тканей, избегает больших болезненных разрезов и дает хорошие онкологические и функциональные результаты. Однако Mottrie признал, что роботы не вызывают проблем, в отличие от людей, стоящих за ними. Поэтому он подчеркнул необходимость наличия квалифицированного персонала со стандартизированным и гарантированным качеством образования и поздравил EAU

с сертификацией первой обучающей программы по робототехнике от ERUS. В противоположность этому профессор Markus Kuczyk сказал, что робот-ассистированная резекция почки в центрах с небольшим опытом часто приводит к большой кровопотере, положительным краям резекции и переходу к открытой хирургии. В таких центрах врачи, имеющие опыт открытой хирургии, должны ее придерживаться или отправлять пациентов в специализированные центры. В заключение эксперты пришли к выводу о том, что любое решение о лечении должно основываться на всех факторах, известных о пациенте, враче и учреждении [4].

Также на конгрессе EAU говорилось о роли генетических анализов при лекарственном лечении рака мочевого пузыря. Последние геномные анализы, такие как Атлас генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), показывают, что классификация уротелиальной карциномы гораздо сложнее, чем деление на мышечно-инвазивный и поверхностный (неинвазивный) рак мочевого пузыря. Существует не менее 5 подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (люминально-папиллярный, стромальный, базально-решетчатый, неспецифический люминальный и т. д.), которые отличаются друг от друга чувствительностью к химиотерапии, биологической структурой, клиническим результатом лечения. Определение молекулярного подтипа привело к новым взглядам в концепции лечения рака мочевого пузыря. Генетические анализы станут толчком к проведению новых клинических исследований, что позволит улучшить результаты лекарственного лечения каждого подтипа мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [5].

Профессоры Ashish M. Kamat и Justin T. Matulay говорили о терапии бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Известно, что даже пациенты со стадией T1 и гистологическим типом опухоли уротелиальной карциномы low-grade имеют высокий риск рецидивирования. В докладе сравнивались адьювантная химиотерапия и БЦЖ-иммунотерапия. Результаты ранних проведенных исследований показывают, что химиотерапия препаратами гемцитабин, доцетаксел, паклитаксел, кабацитаксел и цисплатин как в монотерапии, так и в комбинации обеспечивает только 16–40 % 1-летнюю безрецидивную выживаемость. Тогда как БЦЖ-иммунотерапия приводит к 65 % безрецидивной выживаемости в течение 2 лет. Что же делать при резистентности к БЦЖ? Обсуждались результаты исследования II фазы KEYNOTE-057, в котором пациентам с карциномой *in situ* и резистентностью к БЦЖ проводилась иммунотерапия ингибитором PD-1 пембролизумабом. Медиана наблюдения составила 14 мес, при этом 103 (31 %) пациента ответили на терапию без прогрессирования. БЦЖ-терапия

безусловно является «золотым стандартом» профилактики развития рецидива рака мочевого пузыря. Однако в настоящее время чаще отмечается резистентность к БЦЖ у пациентов, а также мы сталкиваемся с мировым дефицитом БЦЖ. Следовательно, необходимо проведение исследований по решению вопроса о профилактике рецидивирования рака мочевого пузыря у БЦЖ-резистентных пациентов [6].

Andrea Necchi в своем докладе рассказал о применении неоадьювантной системной иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. После 10-летнего перерыва в развитии лекарственной терапии уротелиального рака начались исследования в области иммунотерапии, направленной на рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1. Это стало революцией в лекарственном лечении местно-распространенной и метастатической уротелиальной карциномы и привело к большому сдвигу в терапии ранних стадий рака мочевого пузыря. Были представлены данные исследования II фазы PURE-01, которые отчетливо демонстрируют, что проведение неоадьювантной иммунотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 мес позволило изменить объем операции (радикальная цистэктомия) 50 (42 %) пациентам со стадией T2–3bN0M0 на иной (трансвезикальная резекция и т. д.). В заключении II фазы исследования были представлены данные, показывающие, что комбинация «пембролизумаб, гемцитабин и цисплатин» в качестве неоадьювантной терапии значительно уменьшает распространенность опухолевого процесса (около 60 %). С учетом времени ожидания операции, которое в Европе составляет в среднем около 2–3 нед, можно пациентам со стадией T2–3b смело назначать неоадьювантную иммунотерапию. Следует отметить, что с 2016 г. это первые данные, показывающие положительный эффект неоадьювантной иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря. Это дает возможность проведения мультидисциплинарного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [7].

О роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака полового члена выступал профессор Maximilian Burger. Он отметил: «Все говорят о раке почки, мочевого пузыря, РПЖ, но мало кто вспоминает про рак полового члена, несмотря на то, что это заболевание тоже довольно грозное, хотя и встречается относительно редко». Роль ВПЧ очень велика в развитии не только данного заболевания, но и многих других злокачественных новообразований. Рак полового члена в Европе встречается с частотой 0,1–1,5 случая на 100 тыс. мужского населения. При лечении на ранних стадиях 5-летняя специфическая выживаемость составляет около 90 %, тогда как при запущенных стадиях (например, при метастазировании в тазовые лимфатические узлы) она снижается до 30 %.

ВПЧ — самое распространенное заболевание, передающееся половым путем. Самыми опасными подтипами вируса являются 16-й и 18-й. Они приводят к возникновению предраковых и злокачественных заболеваний не только полового члена, но и цервикального канала, вульвы, прямой кишки и ротоглотки. Около 50 % рака полового члена ассоциировано с ВПЧ. Частота ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки составляет около 70 %, а рака анального канала достигает до 90 %. Вакцинация против ВПЧ эффективна и безопасна. Она должна проводиться как мальчикам, так и девочкам. В рекомендациях немецкого института Robert Koch говорится, что всем мальчикам и девочкам в возрасте от 9 до 14 лет обязательно должна выполняться вакцинация в дозировке 2 дозы в 5 мес, и она должна закончиться до первого полового акта [8].

Philippe E. Spiess высказал свое мнение о таргетной терапии рака полового члена. Необходимо знать о новых видах системной терапии данного заболевания, так как за последние 2 десятилетия в Европе и Северной Америке не отмечается значительной положительной динамики в выживаемости больных раком полового члена. Это наталкивает на мнение о том, что терапия этого заболевания на сегодняшний день неэффективна. А. Necchi и соавт. сообщили о начале исследования II фазы, в котором используется новый ингибитор тиразинкиназы — дакомитиниб. Препарат вводится перорально у пациентов с местно-распространенным или диссеминированным плоскоклеточным раком полового члена. Авторы отметили значительную регрессию опухоли у некоторых пациентов. К сожалению, в целом выживаемость без прогрессирования в исследуемой когорте пациентов не дает надежд. Дакомитиниб можно считать довольно безопасным препаратом. Только у 10,7 % пациентов появились нежелательные явления III степени токсичности, в связи с чем прием препарата был прекращен. В другом исследовании те же авторы предлагают использование анти-EGFR моноклонального антитела — панитумумаба. Препарат применялся в случае, если хирургическое вмешательство и химиотерапия оказались неэффективными. Несмотря на то что в исследовании принимали участие только 11 пациентов, полный ответ отмечен у 2 больных с крайне высоким риском прогрессирования. Исследование находится еще на ранних стадиях, поэтому делать выводы рано. Однако исследование предполагает быть многообеща-

ющим. В заключении докладчик сообщил, что в настоящее время существует некий скептицизм в системной терапии запущенных стадий рака полового члена. При этом некую надежду дает иммунотерапия в качестве монотерапии или в комбинации с другими методами лечения [9].

Тему роли простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) в визуализации и лечении РПЖ раскрывали Andrea Farolfi и Stefano Fanti. Способность совмещать диагностику и лечение называется «тераностика». Этот термин впервые был использован в 1946 г., когда Seidlin и соавт. стали применять радиоактивный йод для лечения аденокарциномы щитовидной железы. Термин формируется из 2 греческих слов: *therapeia* (терапия) и *gnosis* (наука). В настоящее время существуют данные о том, что ПСМА может служить препаратом, позволяющим не только более точно диагностировать, но и лечить больных РПЖ. ПСМА как контраст для позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии стал использоваться относительно недавно. На сегодняшний день большинство клиницистов работают с ⁶⁸Ga-ПСМА-11. Данные проспективных многоцентровых исследований еще не доступны и ни один из ПСМА-лигандов не одобрен. Тем не менее систематический обзор Корфилда показывает чувствительность в диапазоне от 33 до 99 %, в то время как медиана специфичности варьировала от 82 до 100 % у пациентов с высоким риском прогрессирования. Лечение с ПСМА используется для радиоуправляемой хирургии. С 2014 г. в Мюнхенском техническом университете была описана концепция ПСМА-радиоуправляемой хирургии. Гамма-зонд обеспечивает визуализацию опухолевопораженных лимфатических узлов в режиме реального времени. Это дает возможность диагностировать метастазы *ex vivo* и хирургически удалить их. Maurer и соавт. доказали 84 % чувствительность и 93 % точность при использовании TC-PSMA-I&S в ретроспективном анализе, в котором принимали участие 31 больной РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. Авторы отметили, что ПСМА — новый и действенный метод диагностики и лечения РПЖ. Однако необходимо проведение более тщательных клинических исследований для внедрения ПСМА в широкую клиническую практику [10].

В Амстердаме (Нидерланды) 20–24 марта 2020 г. пройдет 35-й ежегодный конгресс EAU.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S.N. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.
2. Sternberg C.N., Loriot Y., James N. et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019. DOI: 10.1016/j.euro.2019.03.015.
3. American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, (ASCO GU), February 14–16, 2019. San Francisco, CA, 2019.
4. de Groot E. EAU Congress News, 3rd edn. Barcelona, 2019; 01.
5. Osanto S., Alvarez Gomez de Segura C. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 16.
6. Kamat A.M., Matulay J.T. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 22.
7. Necchi A. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 24.
8. Hakenberg O.W. EAU Guidelines on Penile Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona, 2019.
9. Spiess P.E. EAU Congress News, 2nd edn. Barcelona, 2019; 22.
10. Farolfi A., Fanti S. EAU Congress News, 2nd edn. Barcelona, 2019; 15.

ORCID автора/ORCID of author

Г.А. Аракелян/G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.04.2019. **Принята к публикации:** 29.05.2019.

Article received: 02.04.2019. **Accepted for publication:** 29.05.2019.