

Kidney ~~Cancer~~ Association

Почечно-клеточный

Рак.

Настоящее и

Будущее

Д.м.н., профессор Арутюнян Е.С.

Зам. Директора по науке МЦ «Сурб Нерсес Мец»

Fifth European International Kidney Cancer
Symposium, LONDON 2010

Распространение заболевания	К моменту Диагноза	5-летняя выживаемость
Локализованный	56%	89.9%
Региональный	19%	61.3%
Распространенный	20%	9.9%
Неизвестно	5%	35.5%

Стадия - Выживаемость

- По данным литературы в США на 2008¹
 - 54,390 новых диагнозов ПКР и рака лоханки почки.
 - Средний возраст к моменту установления : 65 лет
 - 13.010 пациентов умерли от ПКР либо рака лоханки.
 - Средний возраст к моменту смерти: 71 год
- Составляют 3.5% всех типов рака в США²
 - 3^й по частоте среди раков мочеполовой системы после рака простаты и мочевого пузыря
 - 7^й по частоте среди мужчин
 - 9^й по частоте среди женщин

Статистика ПКР

1. National Cancer Institute. SEER cancer statistics fact sheet: cancer of the kidney and renal pelvis. Accessed 2008.

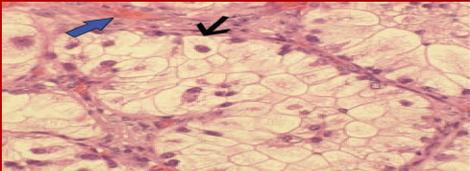
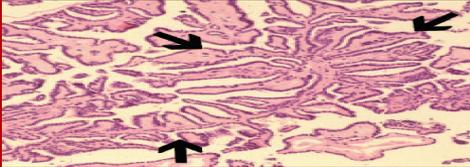
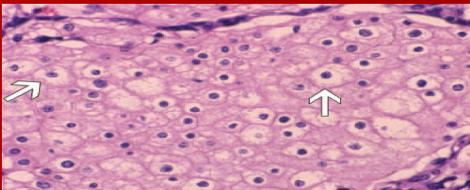
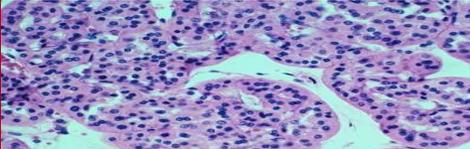
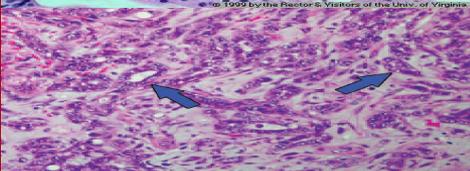
2. Jemal A et al. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71.

- 20-30% уже обращаются в метастатической стадии заболевания¹
 - Остальные 25-50% больных ранее лечились по поводу локализованного процесса и имеют рецидив²
- Прогноз для больных с метастатическим ПКР удручающий, с 5-летней выживаемостью 9.9%¹
 - Оперативное лечение не показано
 - ПКР резистентный к лучевой и химиотерапии
 - Иммунотерапия эффективна у части больных с высокой токсичностью
- Следовательно необходим поиск новых препаратов, действие которых основано на биологии опухоли.

Метастатический ПКР

1. National Cancer Institute. SEER cancer statistics fact sheet: cancer of the kidney and renal pelvis. Accessed 2008.

2. Janzen N et al. *Urol Clin North Am.* 2003;30:843.

Подтипы	Распространенность	Генетический дефект	Микроскопические особенности
Светлоклеточная карцинома	75–85%	VHL	
Хромфильная (папиллярная) карцинома	10–15%	c-Met, fumarate hydratase	
Хромофобная карцинома	5–10%	BHD	
Онкоцитома	Редкая ($\leq 2\%$)	BHD	
Собирательных канальцев (протоков Bellini)	Крайне редкая		

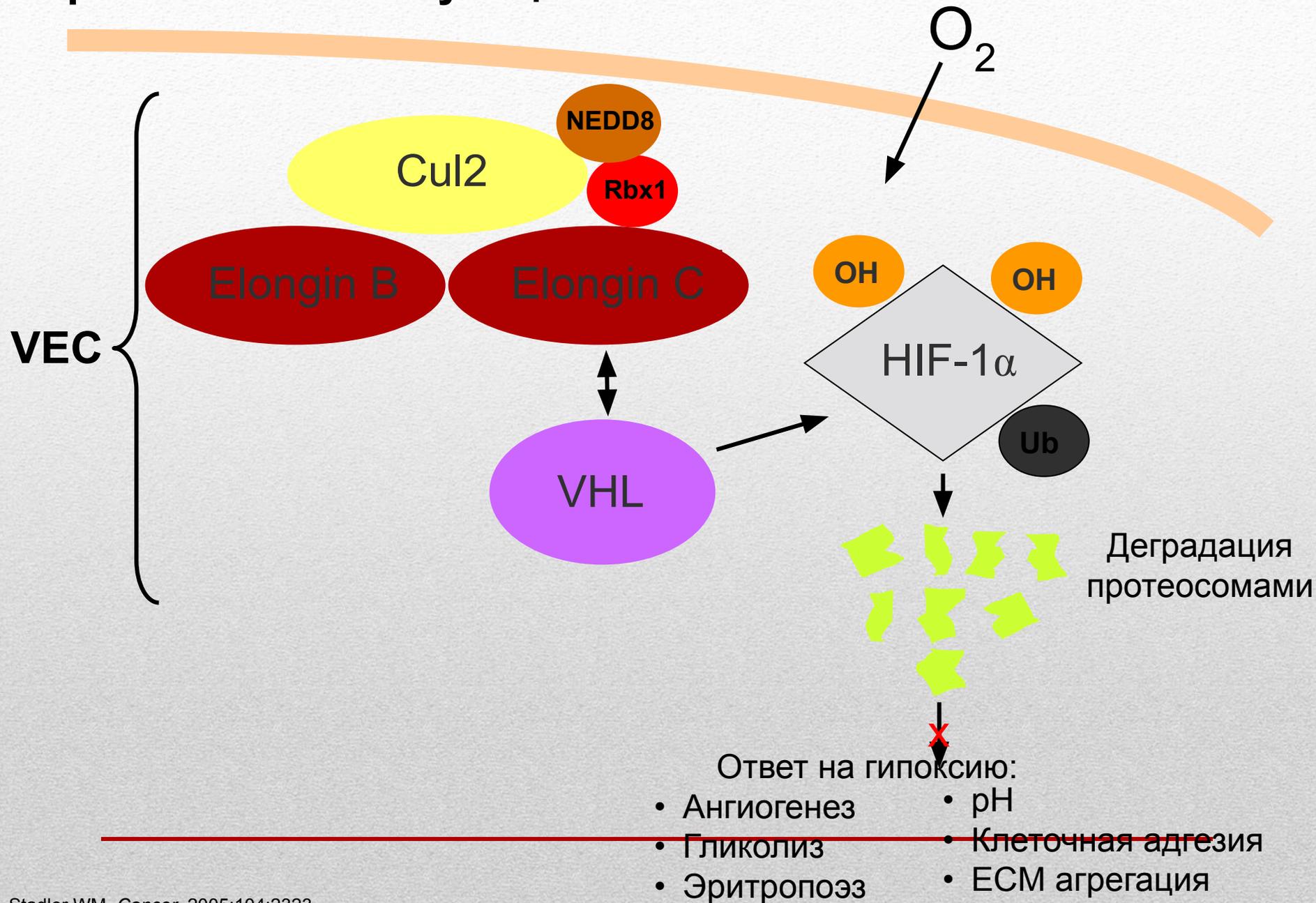
Подтипы 1-3

1. Thoenes W et al. *Path Res Pract.* 1986;181:125.
2. Störkel S, van den Berg E. *World J Urol.* 1995;13:153.
3. Linehan WM et al. *J Urol.* 2003;170:2163.

- VHL тумор супрессорный ген находящийся в хромосоме 3p25
- Потеря гетерозиготности локуса гена VHL выявляется в ~85-95% светлоклеточного ПКР^{1,2}
- VHL генетические отклонения выявляются у 60-90% пациентов с ПКР^{1,2}
 - VHL мутирует у 52-71% пациентов со спорадическим ПКР
 - VHL заглушается при гиперметиляции дополнительно у 5-20%
- Инактивация VHL наводит на мысль о раннем этапе запуске туморогенеза при светлоклеточном ПКР

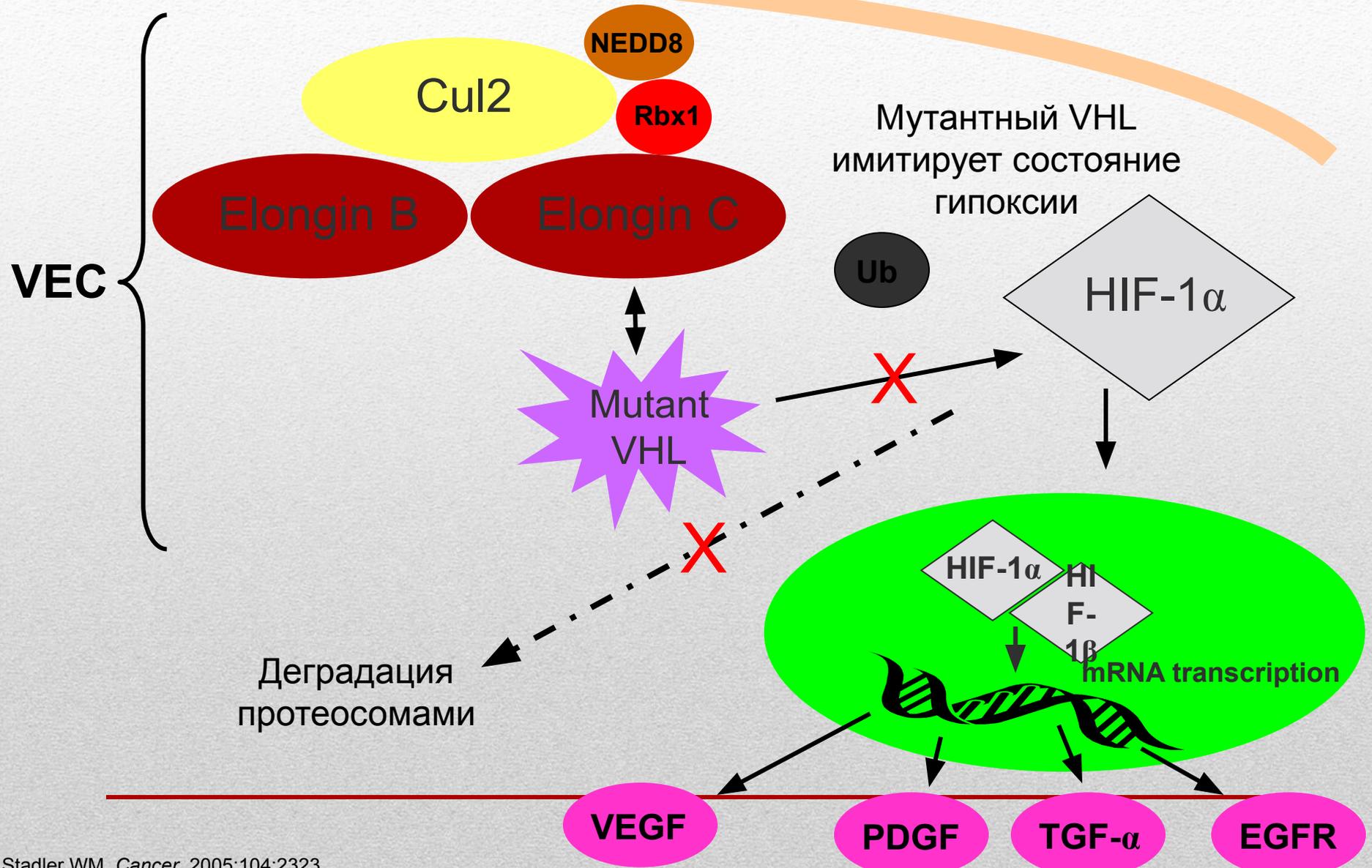
VHL и ПКР

Нормальная VHL Функция



Мутация VHL

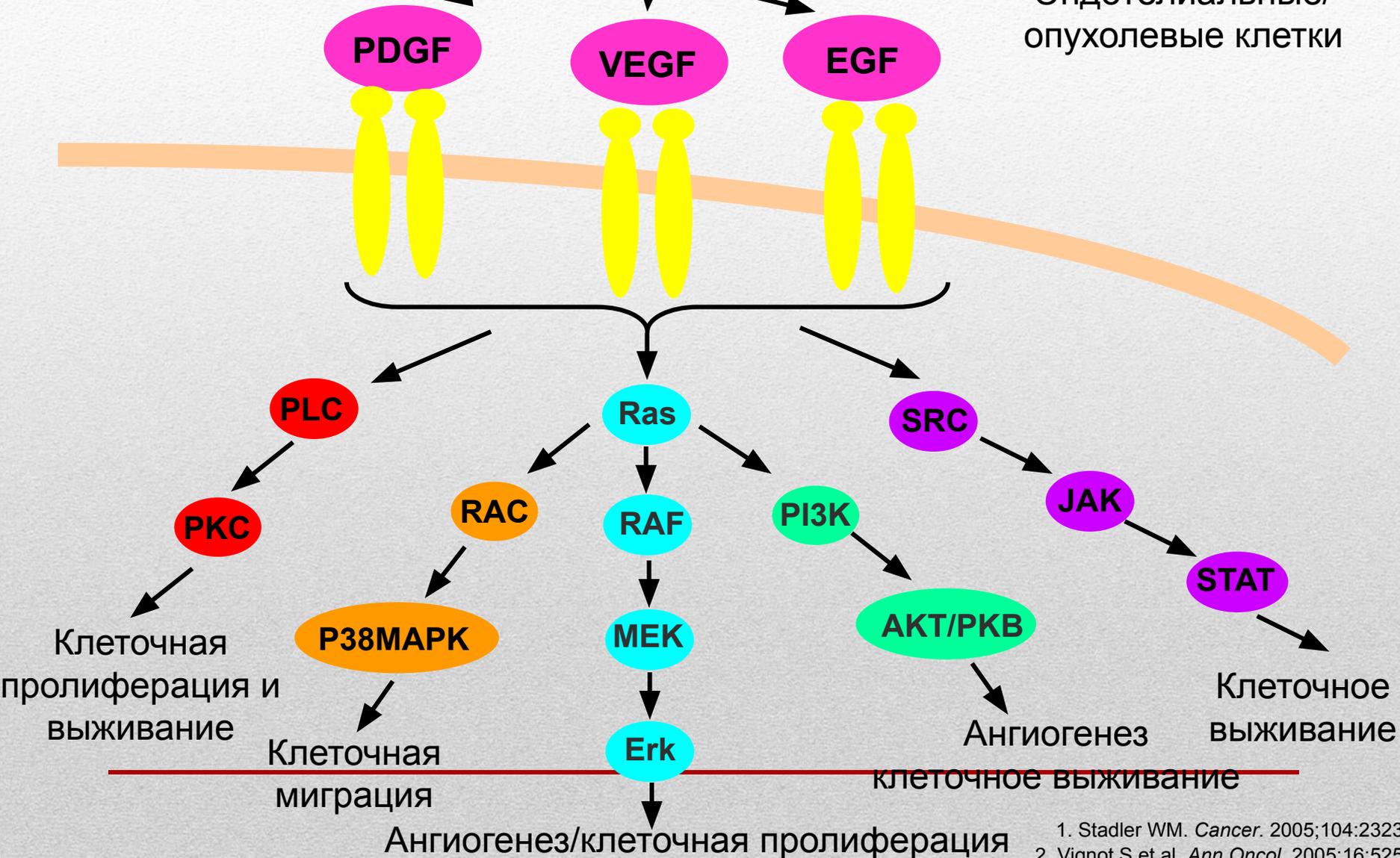
~~O₂~~



Активизация
метаболизма
фактором HIF-1 α ^{1,2}

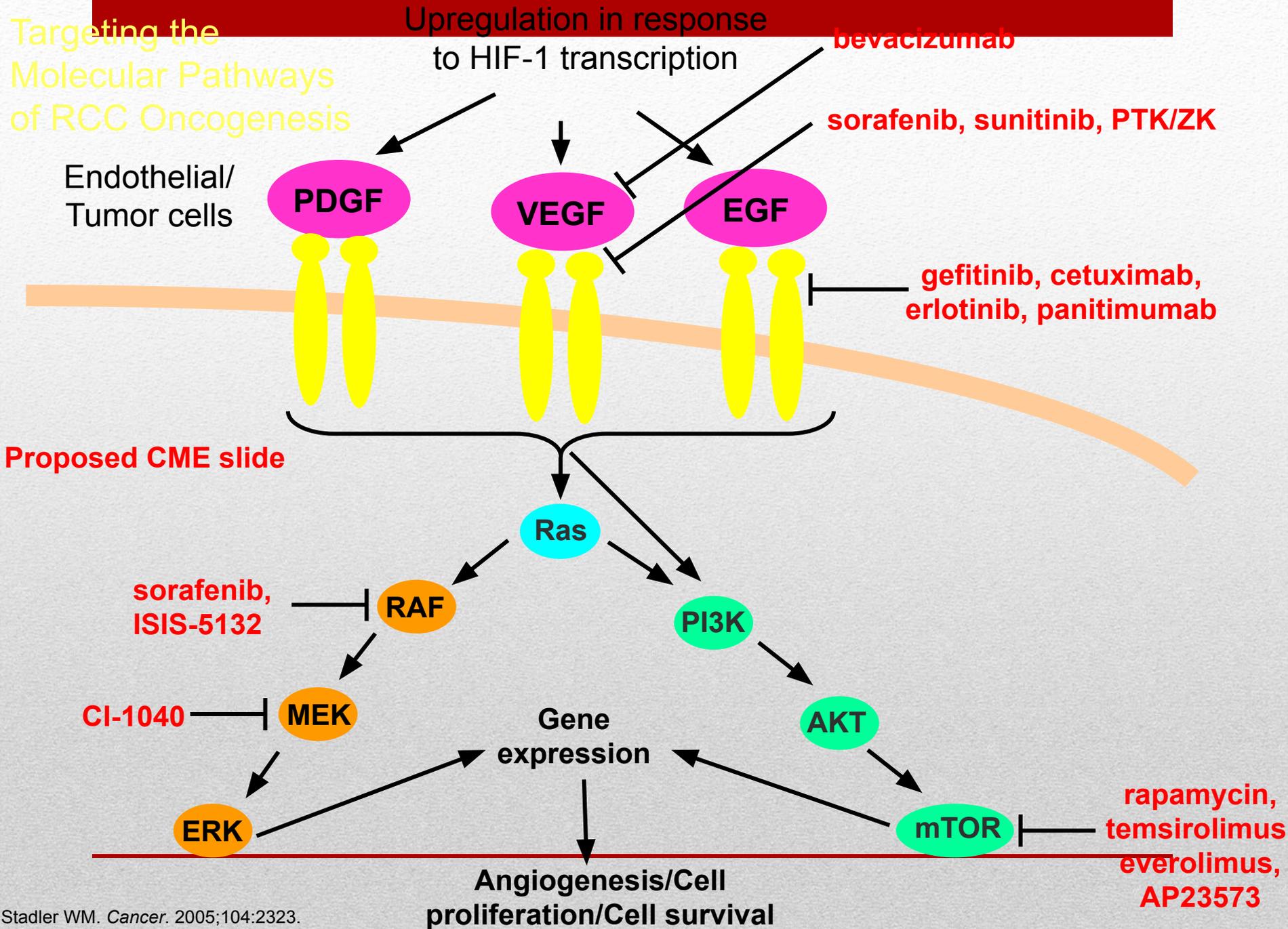
Сверхрегуляция
ответная
транскрипции HIF-1

Эндотелиальные/
опухолевые клетки



1. Stadler WM. *Cancer*. 2005;104:2323.
2. Vignot S et al. *Ann Oncol*. 2005;16:525.

Targeting the Molecular Pathways of RCC Oncogenesis



- Прогнозирование поведения опухоли
 - Прогноз для пациента
- Стратификация пациента в категории риска
 - Прогнозирование рецидива и смерти от рака
- Выбор метода лечения
 - Выбор метода лечения на основе молекулярных маркеров экспрессируемых опухолью
 - Прогноз эффективности лечения
 - Минимизация экспозиции лечения с целью во избежание ненужной токсичности
- Стандартизация критериев отбора

Обоснование Стадирования ПКР

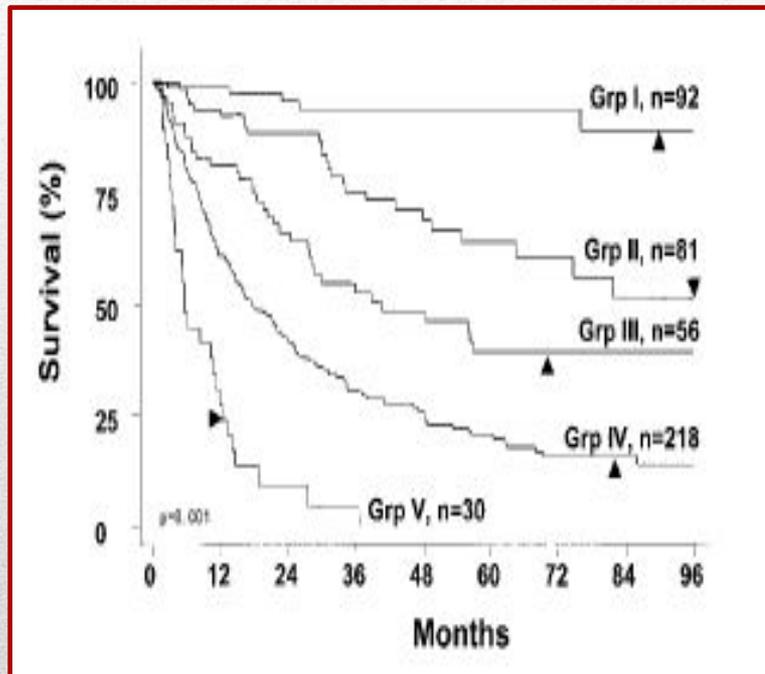
Анатомическое распространение опухоли	Гистопатология	Клинические факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Размер опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> • Градация Fuhrman-a 	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональные характеристики
<ul style="list-style-type: none"> • Вовлеченность лимфоузлов 	<ul style="list-style-type: none"> • Морфология 	<ul style="list-style-type: none"> • Кахексия
<ul style="list-style-type: none"> • Метастазы 	<ul style="list-style-type: none"> • Микрососудистая инвазия 	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитоз
<ul style="list-style-type: none"> • Флеботромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Некроз опухоли 	

Факторы Прогноза ПКР

- Разработано множество прогностических моделей основанных на информации об анатомическом стадировании, гистопатологии, либо клинических параметрах.
- Наиболее широко используется модель разработанная и утвержденная как UCLA integrated staging system (UISS)^{1,2}
 - Используется TNM классификация, градация Fuhrman-а, и функциональное состояние по ECOG, с помощью которой пациенты классифицируются в 5 прогностических категорий с корреляцией по исходу послеоперационного состояния (нефрэктомии)

Комплексные Прогностические Модели

RCC Prognosis Stratified by UISS Stage



UISS Стадия	TNM Стадия	Fuhrman Градация	ECOG ФС	5-летняя Выживаемость
I	I	1, 2	0	94 ± 2.5%
II	I	1, 2	≥ 1	67 ± 6.4%
	I	3, 4	Any	
	II	Any	Any	
	III	Any	0	
III	III	2-4	≥ 1	39 ± 2.8%
	IV	1, 2	0	
IV	IV	3, 4	0	23 ± 3.1%
	IV	1-3	≥ 1	
V	IV	4	≥ 1	0 ± 4.0%

UISS и Выживаемость

Биомолекулярные Прогностические Факторы при ПКР

Маркер	Уровень экспрессии	Предсказуемый ответ на лечение
CAIX ^{1,2}	Низкий	Плохая выживаемость
Ki67 ³	Высокий	Плохая выживаемость
p21 (metastatic disease) ⁴	Высокий	Плохая выживаемость
p53 ^{5,6}	Высокий	Высокий рецидив
VEGF ⁷ (vascular endothelial growth factor)	Высокий плазменный уровень	Плохая выживаемость
HIF (hypoxia-inducible factor)-1 α ⁸	Высокий	Плохая выживаемость
B7x ⁹	Высокий	Высокая стадийность
COX (cyclooxygenase)-2 ¹⁰	Низкий	Отсутствие ответа, Плохая выживаемость
Hepatocyte growth factor ¹¹	Высокий	Плохая выживаемость
Akt ¹²	Высокий цитоплазматический уровень	Плохая выживаемость
PTEN ^{6,12}	Низкий	Плохая выживаемость

1. Bui MH et al. *Clin Cancer Res.* 2003;9:802. 2. Patard JJ et al. *Int J Cancer.* 2008;123:395.

3. Bui MH et al. *J Urol.* 2004;171:2461. 4. Weiss RH et al. *J Urol.* 2007;177:63.

5. Shvarts O et al. *J Urol.* 2005;173:725. 6. Kim HL et al. *J Urol.* 2005;173:1496.

7. Bukowski RM et al. ASCO 2007; Abstract 5023. 8. Klatte T et al. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7388.

9. Thompson RH et al. ASCO 2008; Abstract 5052. 10. Kim H et al. ASCO 2008; Abstract 16015.

11. Tanimoto S et al. *J Med Invest.* 2008;55:106. 12. Pantuck AJ et al. *Cancer.* 2007;109:2257.

Молекулярный маркер	Уровень экспрессии	Прогноз Ответа на Лечение
CAIX ¹	Высокий	Хороший на Иммуноterapiю
COX-2 ¹	Высокий	Хороший на Иммуноterapiю
HIF-1 α /HIF-2 α ²	Высокий	Хороший на Сунитиниб
Генетический Маркер		Прогноз Ответа на Лечение
Вариация nsSNPs ³		Значительная токсичность на Сунитиниб
Потеря хромосом 4, 9, или 17p ⁴		Неэффективность интерлейкина-2 (IL-2)
VHL мутация или потеря функции ⁵		Хороший ответ на VEGF терапию

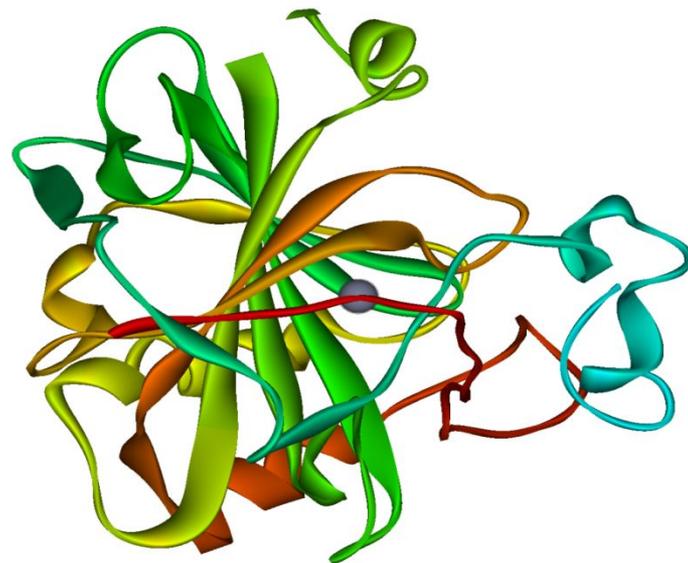
Прогнозирование Ответа на Лечение на Основе Биомаркеров

1. Kim HL et al. *J Urol.* 2005;173:1496.
2. Patel PH et al. ASCO 2008. Abstract 5008.
3. Faber PW et al. ASCO 2008. Abstract 5009.
4. Jaeger E et al. ASCO 2008. Abstract 5043.
5. Choueiri TK et al. *J Urol.* 2008; [Epub ahead of print].

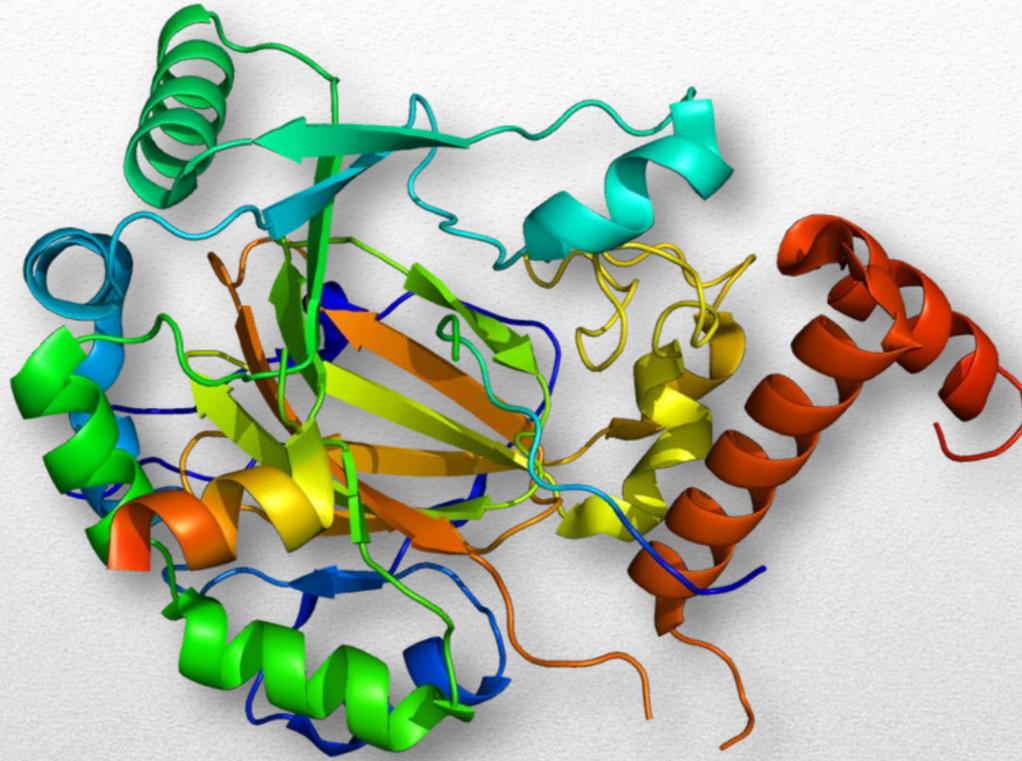
СОХ 2- циклооксигеназа



СА IX - карбоангидраза



Ферменты- Биомаркеры



HIF-1 α /HIF-2 α Факторы Индуцируемые Гипоксией

- ПКТ имеет высоко вариабельную природу, что делает невозможным системное лечение
- Нет ни одной терапии, которая может считаться к несчастью активно курабельной для всей популяции больных.
- Индивидуализация лечения дает наилучший шанс в контроле над заболеванием и лучшим качеством жизни.

Рациональная Индивидуализация Терапии

- Всеобъемлющая задача лечения метастатического ПКР
 - Отсрочка опасных для жизни последствий болезни
 - Оптимизация шанса длительного контроля над заболеванием
 - Максимизация качества жизни и комфорта пациентов
- Взвешивание выгод против рисков с целью идентификации оптимальных терапевтических опций
- Большинство пациентов предпочитают получить последовательно разные средства, которые могут помочь в контроле заболевания.
- Развитие таргетных средств опережает понимание их оптимального применения
 - Широкое применение \neq широкой активности

Предмет Обсуждения

Препарат	Мишень	Эффективность Рандомизированные Placebo-контролируемые Phase III			
		Сравнение	Пациентов	ORR	TTP (mo)
Bevacizumab	VEGF	Bevacizumab + IFN- α vs placebo (PBO) + IFN- α ¹	649	31% vs 13%	10.2 vs 5.4 P = .0001
		Bevacizumab + IFN- α vs IFN- α ²	732	26% vs 13%	8.5 vs 5.2 P < .0001
Sunitinib	VEGF receptor	Sunitinib vs IFN- α ³	750	37% vs 9%	11.1 vs 5 P = .00001
Sorafenib	VEGF receptor	Sorafenib vs PBO ⁴	903	10% vs 2%	5.5 vs 2.8; P = .000001
Temsirolimus	mTOR	Temsirolimus vs IFN- α vs both agents ⁵	626	9% vs 7% vs 11%	3.7 vs 1.9 (IFN- α); P = .001

Допустимые в Клинике Таргетные Препараты в лечении мПКР

1. Escudier B et al. *Lancet*. 2007;370:2103. 2. Rini BI et al. 2008 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 350.

3. Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2007;356:115. 4. Escudier B et al. *N Engl J Med*. 2007;356:125.

5. Hudes G et al. *N Engl J Med*. 2007;356:2271.

ORR = общий ответ

TTP = время до прогрессии

Когда Необходимо Начать Системное Лечение?

- Начать ли немедленное лечение или отложить его во избежание последствий?
- На основании доказательств можно сказать, что преимущества лечения можно отсрочить у асимптомных больных
 - Исследование of sorafenib vs placebo
 - 28 пациентов изначально рандомизированы с использованием плацебо и sorafenib до начала прогрессии в течении 7 недель
 - Медиана PFS = 24 weeks
 - PFS идентична таковой у пациентов с Сутентом

Препарат	Преимущества	Недостатки
Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Наивысшая ORR • Оральный прием • Преимущества выживаемости 	<ul style="list-style-type: none"> • Невозможность долгосрочного контроля над заболеванием
Temsirolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущества выживаемости • Активен для больных с малым риском заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение активности у больных с плохим прогнозом • Необходимость инфузии
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Благоприятный профиль токсичности 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость инфузии • Необходимость чаще комбинации с IFN-α
Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Антицитокинно-рефрактерное заболевание • Оральное средство • Благоприятный профиль токсичности 	<ul style="list-style-type: none"> • Малая эффективность как терапии первой линии
High-dose IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий ORR у больных с высокой CAIX экспрессией – нуждается в подтверждении клиническим испытанием 	<ul style="list-style-type: none"> • Активен у ограниченного числа • Токсичность • Необходимость инфузии

Который Лучше?

Показания

Первая линия терапии

- Низкий и средний риск
- Плохой прогноз

Вторая линия терапии

- Предыдущая цитокинная терапия
- Предыдущая VEGF терапия

Лечение

- Sunitinib
- Bevacizumab ± IFN- α
- High-dose IL-2
- Temsirolimus
- Sorafenib, Sunitinib
- Everolimus

Который Препарат Лучше?

- Безошибочный прогноз результатов лечения пациентов крайне важен для индивидуализации терапии.
 - Делает возможным информировать пациента в плане прогноза
 - Делает возможным принятие обоснованного решения относительно лечения
- Стадирование ПКР выделяется как фактор лучшего понимания прогноза лечения больных
- Прогноз больных становится более точным при наличии информации, основанной на молекулярных маркерах объединяемых в систему стадирования.
- Необходимо исследование молекулярных маркеров для создания предпосылок к индивидуализации выбора таргетной терапии
 - Настоящая цель индивидуализированного лечения максимизировать лечение при минимальной токсичности

Резюме

Клинические факторы риска для пациентов получающих VEGF-таргетную терапию

- Характеристики, проанализированные у пациентов получивших терапию сунитинибом, сорафенибом, акситинибом и бевацизумабом

Характеристики Опухоли	Размер опухоли Локализация % удаленной опухоли Отсутствие метастазов
Критерии КТ	Choi SAM
Другие клинические факторы	ECOG PS Мужской пол Предшествующая радиация Гемоглобин

ECOG PS- прогностические факторы ранее определенные как общие факторы риска.

SAM- размер, истощенность, морфология опухоли

Choueiri. *J Urol.* 2008;3:860; Golshayan. *ASCO GU.* 2009 (abstr 309); Golshayan. *ASCO.* 2009 (abstr 5043); Barbastefano. *ASCO.* 2009 (abstr 5095); Smith. *ASCO GU.* 2009 (abstr 289); van der Veldt. *ASCO.* 2009 (abstr 5044).

Событие	Sunitinib (%)		IFN- α (%)	
	Все Стадии	Стадия 3/4	Все стадии	Стадия 3/4
Нейтропения	72	11/1	46	7
Анемия	71	3/<1	64	4/<1
Тромбоцитопения	65	8	21	0
Лимфопения	59	12	63	22
Гиперлипидемия	52	13/3	43	5/1
Гипофосфатэмия	36	4/<1	32	6
Гиперамилаземия	31	4/1	28	2/<1

Лабораторные отклонения

Событие	Sunitinib (%)		IFN- α (%)	
	Все стадии	Стадия 3/4	Все стадии	Стадия 3/4
Утомляемость	51	7	51	11/<1
Диарея	53	5	13	0
Тошнота	44	3	33	1
Стоматит	25	1	2	<1
Гипертензия	24	8	1	<1
Дерматит	20	5	1	0
Лихорадка	7	1	34	0
Озноб	6	1	29	0
Мышечные боли	5	<1	16	<1
Простудоподобный синдром	1	0	8	<1

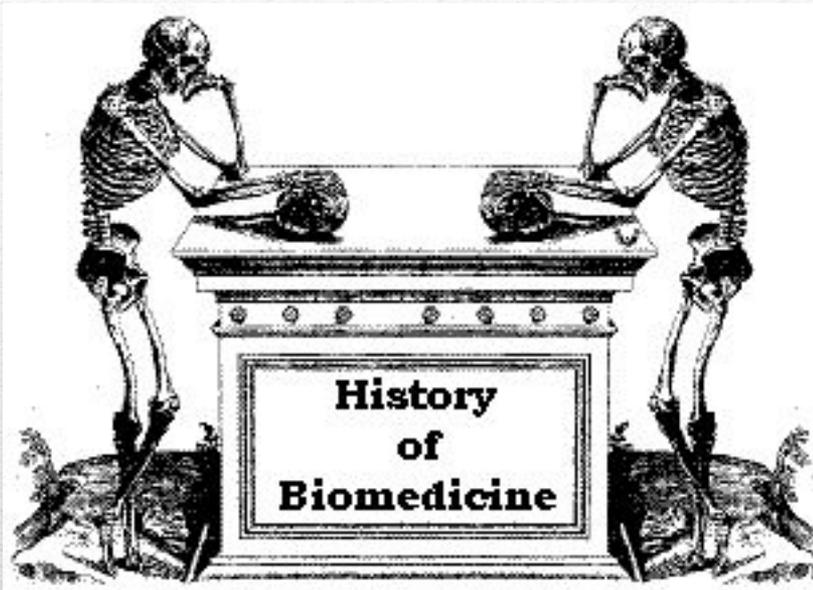
Побочные эффекты связанные с лечением

- Кожный синдром ладонь-ступня с образованием волдырей и изъязвлений
- Гипотиреозидизм, адреналовая недостаточность
- Снижение сердечной функции??
- Гипертензия
- Легочные кровотечения у больных с поражением легких
- Гипофосфатэмия

Необычные побочные эффекты Сутента

**Стоит ли его
применять?**

**Кто Ответственен за
Принятие Решения**



Сколько Стоит Сулент?

- Показатели продолжительности жизни и продолжительности качественной жизни чаще всего смоделированы
- Подход строится на предположении о том, что положительный исход (продление жизни) имеет одинаковое значение, независимо от того, кому он достался
- На практике имеет значение не только величина полученного результата, но и то, кто получает пользу

Недостатки подобного подхода к принятию решений

СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ УПАКОВКИ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОНКОЛОГИИ В РОССИИ



- ПОТОМУ ЧТО НА ЭТИ ДЕНЬГИ МОЖНО СДЕЛАТЬ ЧТО-ТО ДРУГОЕ, ВОЗМОЖНО БОЛЕЕ ПОЛЕЗНОЕ (концепция упущенных возможностей)
- Игнорируя экономический фактор, врач действует неэтично по отношению к больным
- Чтобы не взваливать на врача это бремя, государство должно заниматься рационализацией

А ПОЧЕМУ ЭТО НАС ВОЛНУЕТ?

- В Великобритании в ответ на предварительное отрицательное решение по поводу финансирования 4 новых средств для лечения рака почки в Sunday Times опубликовано письмо 26 онкологов, в котором они возмущены тем, что Англия не может себе позволить того, что позволяют себе другие страны с аналогичным уровнем благосостояния: «... не может весь остальной мир ошибаться...»
 - В Канаде авастин для лечения колоректального рака, сутент для рака почки, гливек для хронического миелолейкоза и еще ряд лекарств не финансируются в 6 из 8 провинций...
-

- Одинаково ли ценен в общественном сознании год сохраненной жизни ребенка или трудоспособного мужчины по сравнению с годом жизни пожилого человека?
- Равна ли прибавка небольшого числа лет жизни для большого числа людей и прибавка большого числа лет жизни для небольшого числа больных?
 - $1000 \text{ человек} \times 1 \text{ год} = 100 \text{ человек} \times 10 \text{ лет}$

А Сколько Стоит Жизнь?

Первый	Второй	Первый ++	Первый +	Не могу выбрать	Второй +	Второй ++
5-летний	70-летний	57	23	14	5	2
35-летний	60-летний	29	42	27	1	0
2-х летний	8-летний	4	5	70	16	5
Одинокий	Женатый	3	3	69	20	15
Курящий	Некурящий	6	8	43	30	12
Пьяница	Мало пьющий	5	6	25	41	23
Женщина	Мужчина	4	4	90	1	0
Безработный	Работающий	3	3	81	10	2
Директор	Рабочий	5	8	83	3	0
Водитель	Учитель	2	2	86	8	3
Имеющий детей	Бездетный	7	38	31	3	1

Кого предпочесть?

(результаты опроса, 684 чел.)

- Сужение показаний вместо полного отказа в финансировании
- Принятие временного решения до получения более точных данных (с обязательным планированием исследования)
- Привлечение общественности к принятию решений
- Разделение риска между государством и производителем

Творческие Решения

- Австралия: 33 схемы разделения риска между государством и производителем с 2003 г. (например, оплата расходов, превышающих ранее запланированное бремя для бюджета; содержание регистра пациентов)
- Канада: появление частных клиник, где пациенты за счет собственных средств (или иных дополнительных источников) могут получать химиотерапию новыми препаратами против рака; развитие схем дополнительного страхования (в т.ч. страхование от тяжелого заболевания)
- Великобритания: рассматривается вопрос о возможности оплаты лекарств против рака из частных средств, не теряя права использовать в остальном общественную систему здравоохранения

Другие Примеры

- Уверенность в том, что это не попытка напрямую сэкономить на здоровье
- Объяснение, что будет сделано полезного на «сэкономленные» деньги

**Ограничительные Решения
Становятся Психологически
Приемлемыми**

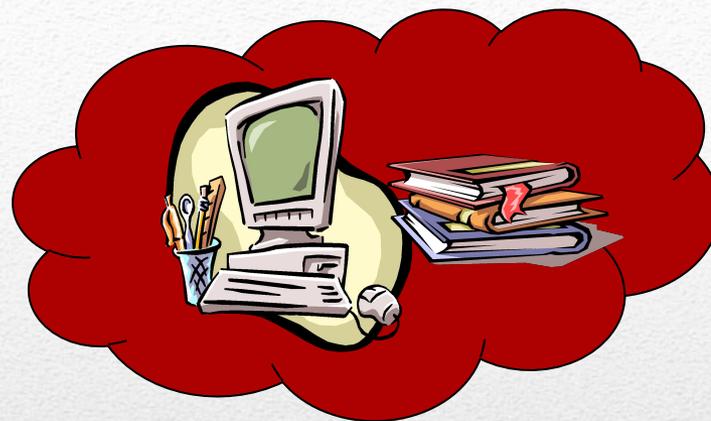
КАК В МЕДИЦИНЕ ПРИНИМАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ?

Недавно был подобный
случай...

Так написано в учебнике...
В больнице все так делают...

Я слышал что...

Шеф так требует...



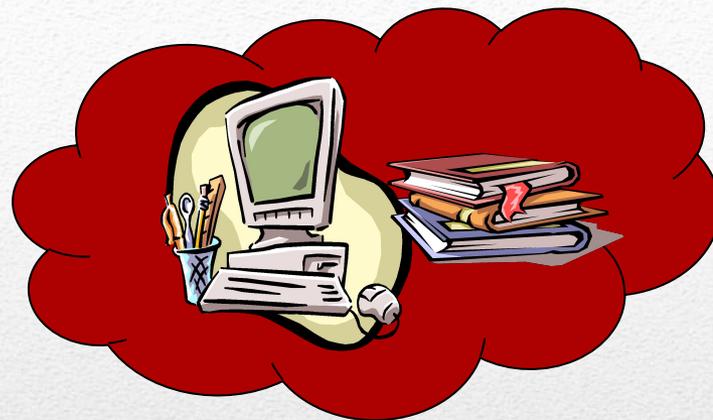
Когда появляется вопрос,
медицинский специалист
ИЩЕТ ОТВЕТ
в научных исследованиях и
КРИТИЧЕСКИ
ОЦЕНИВАЕТ
ИНФОРМАЦИЮ



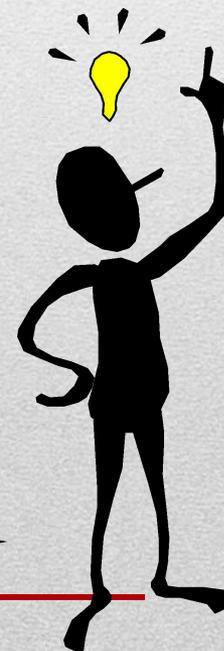
КАК В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ПРИНИМАЮТСЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ?

Я считаю, знаю, уверен...
Так делают в США, Англии,
Зимбабве...
Так считает министр...
Так сказал президент...

Я ТАК ХОЧУ!!!



Когда появляется проблема,
управленец
ИЩЕТ ОТВЕТ
в научных исследованиях и
КРИТИЧЕСКИ
ОЦЕНИВАЕТ
ИНФОРМАЦИЮ
(ИЛИ ЭТО ДЕЛАЮТ ПРИГЛАШЕННЫЕ
ЭКСПЕРТЫ)



- НЕЛЬЗЯ ВЕРИТЬ СТЕРЕОТИПАМ
- РЕШЕНИЯ ПРИНИМАЮТСЯ С УЧЕТОМ МНОЖЕСТВА ФАКТОРОВ, СРЕДИ КОТОРЫХ ВАЖНАЯ РОЛЬ ДОЛЖНА ОТВОДИТЬСЯ СОВРЕМЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ
- ДОВОДЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ МАКСИМАЛЬНО ПОНЯТНЫ:
 - выбрана адекватная альтернатива для сравнения;
 - известно, как и кто считает затраты;
 - результаты представлены в виде: стоимости, эффективности, соотношения «затраты/эффективность» и приращения эффективности затрат

ВЫВОДЫ
