



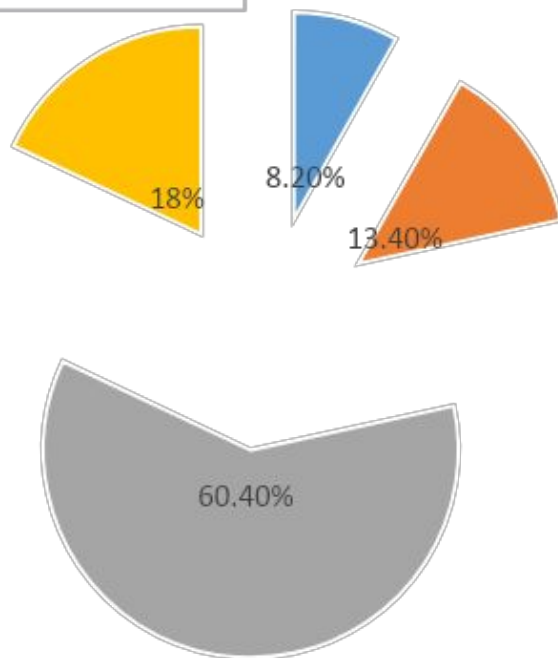
Таргетная и иммунная терапия в онкоурологии. Достижения и перспективы

Подготовила студентка 6 курса РНИМУ им.
Н. И.Пирогова
Арсеньева Евгения Валерьевна

Показания к применению

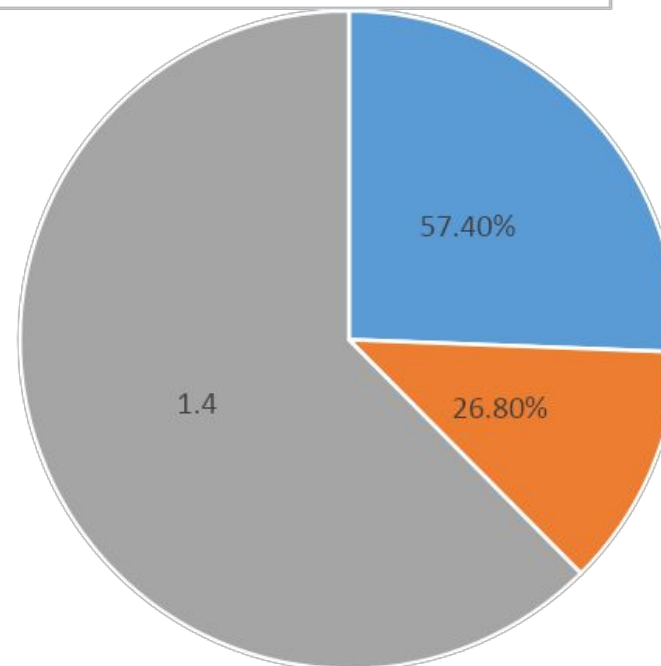
Диссеминированные формы почечноклеточного рака(ПКР), местно распространенные мышечноинвазивные формы рака мочевого пузыря.

Почечноклеточный рак



■ T1 ■ T2 ■ T3 ■ T4

ММИ формы рака мочевого пузыря



■ T1-2 ■ T3 ■ T4

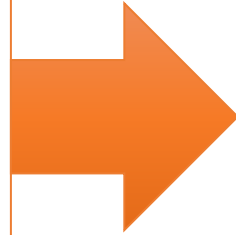
Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с., 2017. 250 p. (In Russ.)

Почему именно таргетная и иммунная терапия?

Лечение
цитотоксическими
препаратами –
безуспешно:

- Ответ- 6%
- СПЖ* -6%

*СПЖ- средняя продолжительность жизни



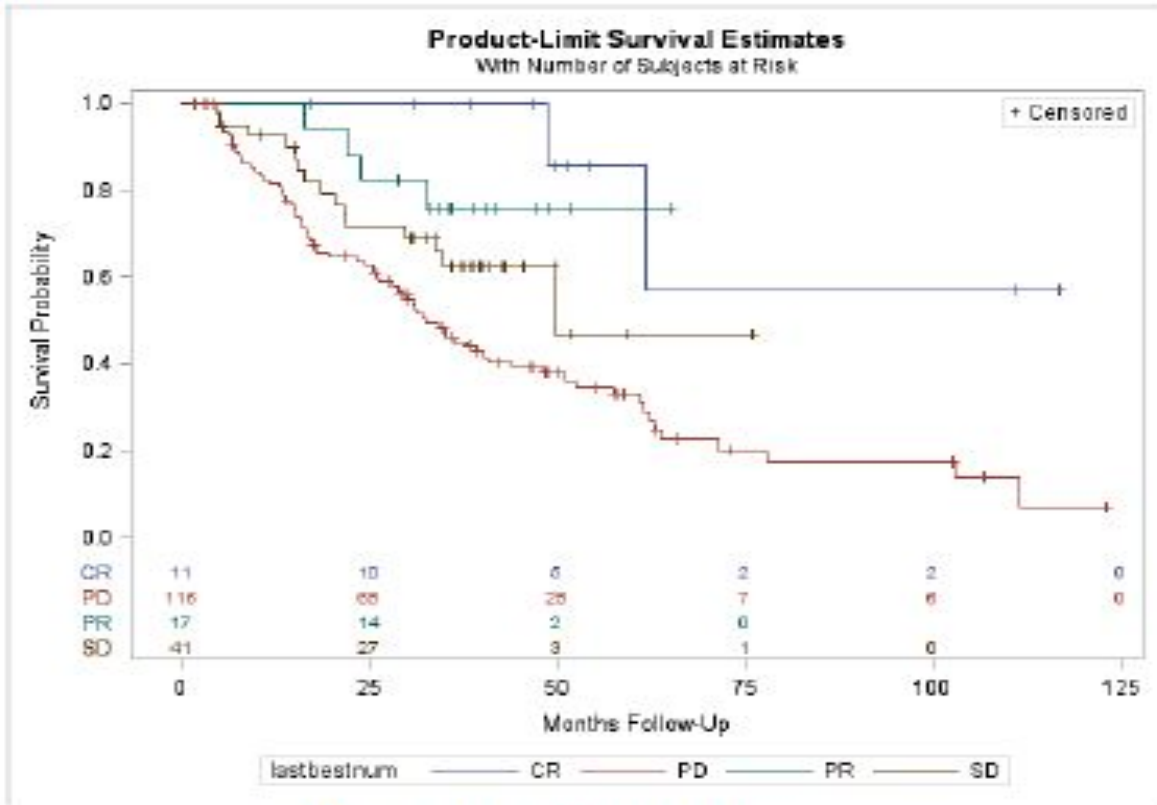
Причина – комбинация
механизмов лекарственной
резистентности:

- Гиперэкспрессия **MDR-1***
- Гиперэксперессия **фактора VCL-2**
- Гиперэкспрессия **глутатиона**

*Даже при блокировке гена множественной лекарственной устойчивости (MDR-1) не удалось увеличить эффективность цитотоксической терапии

«Темная» эра лекарственной терапии

d



CR, n=11, mOS=NR
PR, n=17, mOS=NR
SD, n=41, mOS=49.6
PD, n=116, mOS=32.6

$P=.02$ SD vs. PD
 $P>.05$ SD vs. PR

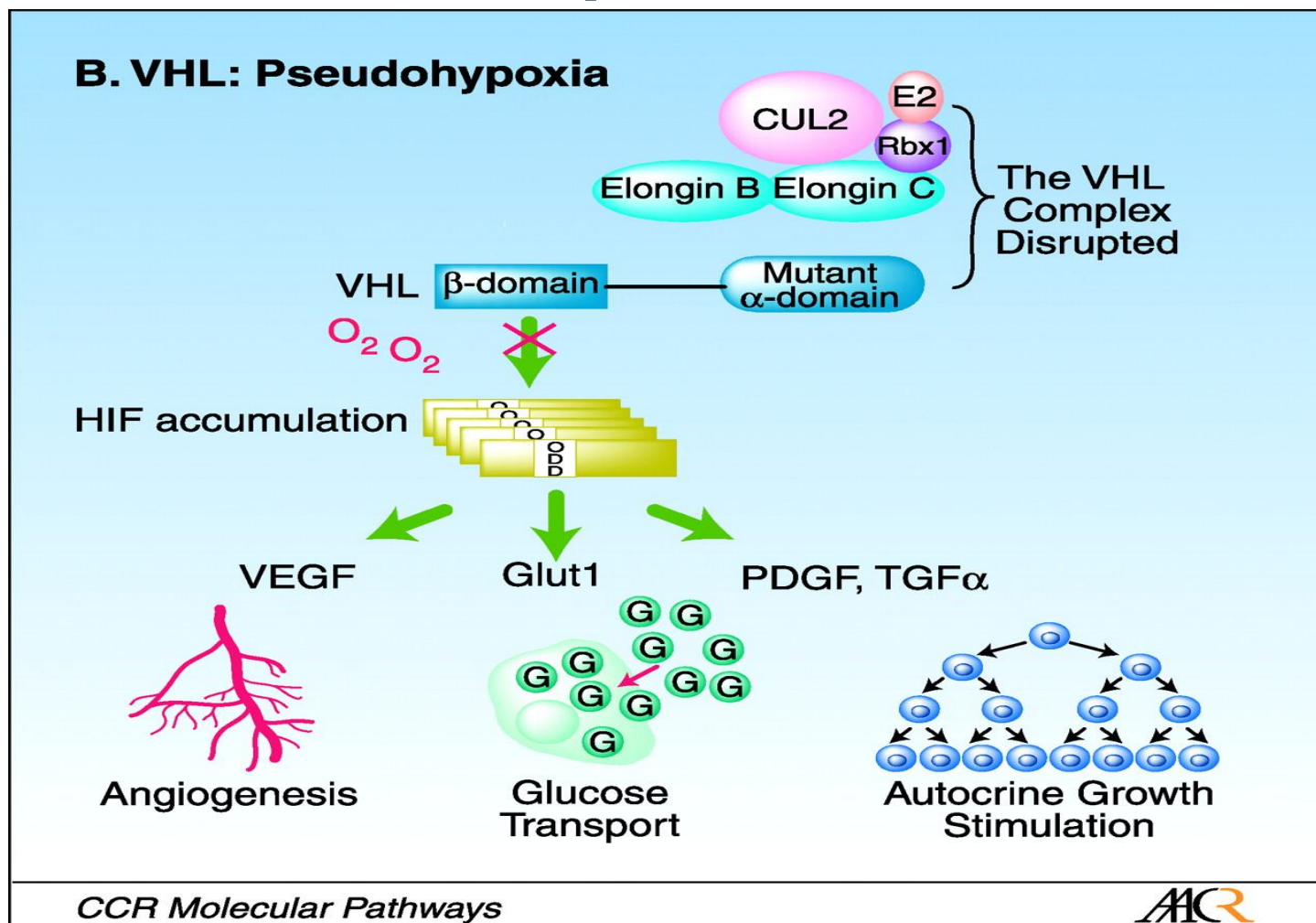
До начала «тёмный» эры лечения МПКР был практически неизлечим, средняя выживаемость составляла 5-10%. Медиана выживаемости около 6 месяцев. На ИЛ-2 средняя медиана общей выживаемости составила 11 месяцев, при ответе на терапию на уровне 15%. Однако, большое количество пациентов не могут получать данную терапию в виду большого количества осложнений.

Siegel R, Naishadham D, and Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 63:11-30

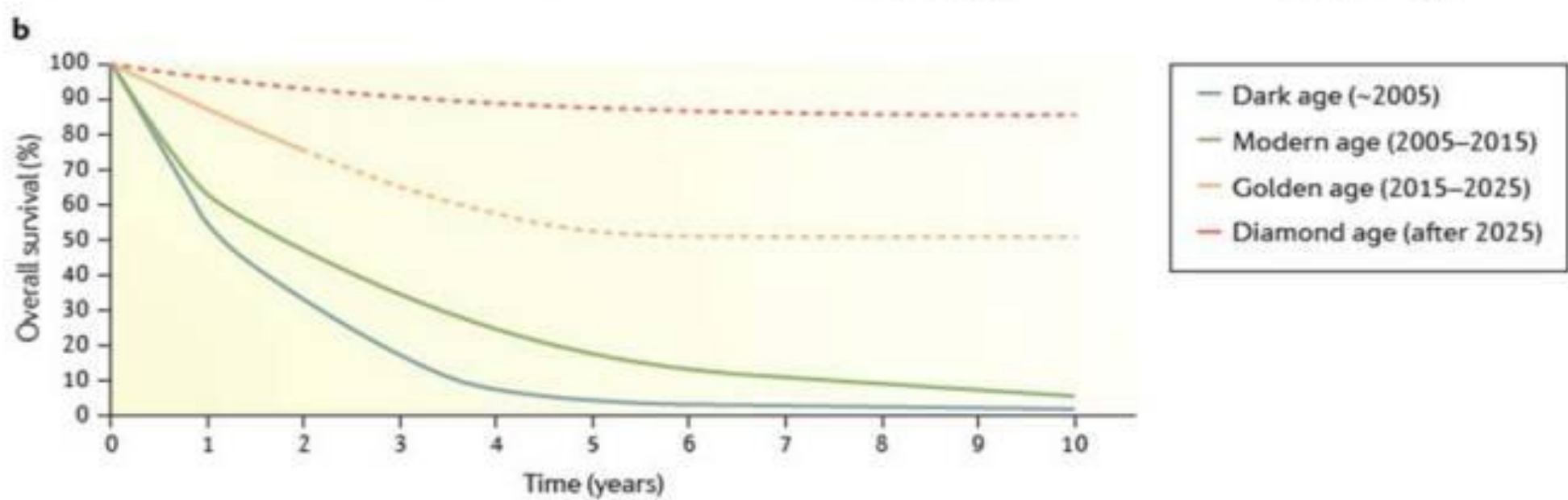
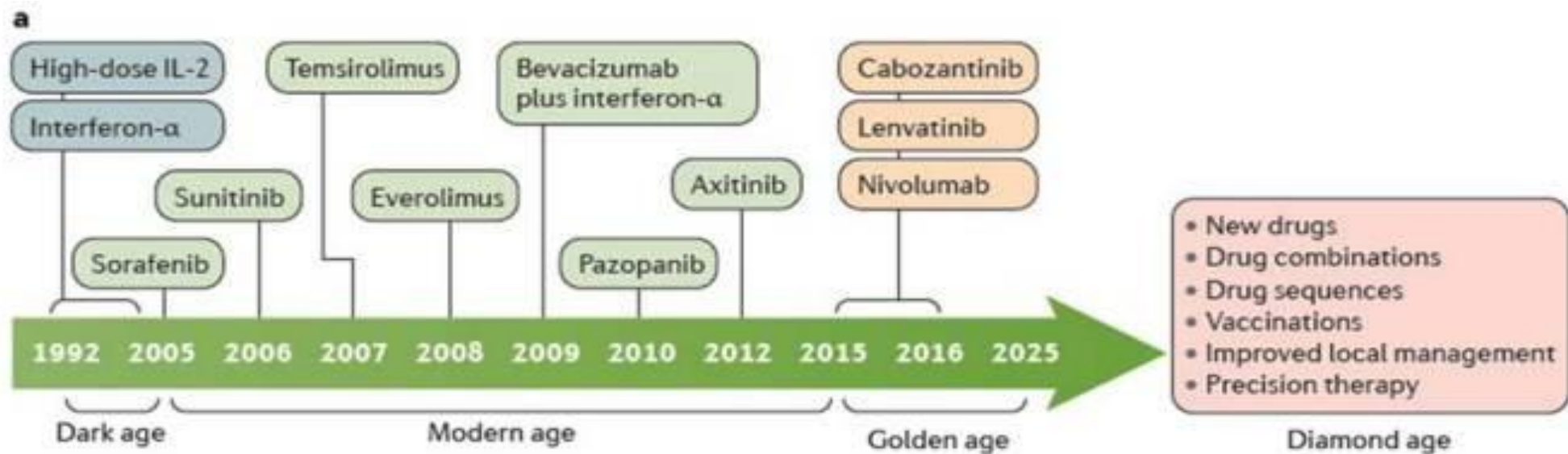
Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, and Louie AC (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 13:688-696.

Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma, Cancer immunology and immunotherapy 65, October 2016

Поиск мишеней для прицельной терапии



Gnarra J.R., Tory K., Weng Y. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994
Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel–Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996



Основные препараты

- › Ингибиторы рецепторов тирозинкиназ : Бевацезумаб, Сунитиниб, Сорафениб, Акситиниб, Левантиниб, Пазопаниб, Кабозантиниб
- › Блокаторы М-TOR 1 рецепторов : Эверолимус, Темсиролимус
- › Блокаторы ингибиторов чекпоинтов: Ниволумаб , Ипилюмаб



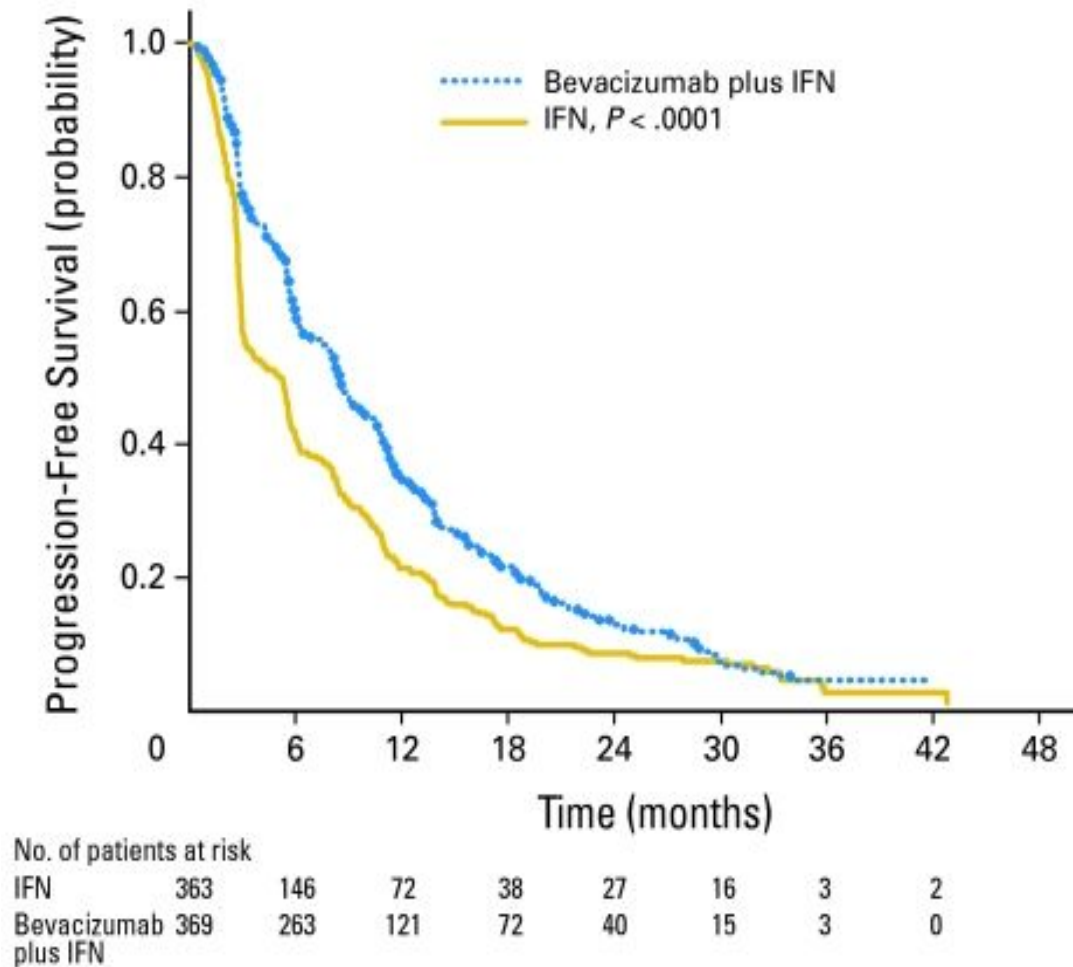
1 линия таргетной химиотерапии

Показатель Characteristic	Сунитиниб Sunitinib	Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha	Пазопаниб Pazopanib
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	11,0	10,2	11,1
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	26,4	23,3	22,9

*Таргетная терапия распространенного почечно-клеточного рака, А.М. Попов,
ОНКОУРОЛОГИЯ 2'2017 ТОМ 13;*

Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370(18):1769–70

Комбинация Бевацизумаба и интерферона альфа



› В исследовании AVOREN участвовало 649 больных метастатическим почечно-клеточным раком. Пациенты получали интерферональфа-2а с Bv или без него. Время до прогрессирования в группе «Bv+интерферон-альфа-2а» составило 10,2 месяца, в группе с интерфероном – 5,4 месяца, $p < 0,0003$. Общий эффект – 31 и 13% соответственно, медиана общей выживаемости – 23,3 и 21,3 месяца

› CALGB90206

Сунитиниб

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у пациентов с метастатическим ПКР, получавших сунитиниб

Автор	Дизайн	Препарат	Число больных	Объект. ответ (%)	Выживаем. без прогрессир. (мес.)	Общая выживаем. (мес.)
Motzer (2006, 2007) [12,13,14]	2 фаза	Сунитиниб	63	40	8,7	16,4
			106	34	8,8	23,9
Motzer (2007) [15,16,17]	3 фаза, рандомиз.	Сунитиниб	375	31 *	11 *	26,4
		Интерферон-α	375	6	5,1	21,8

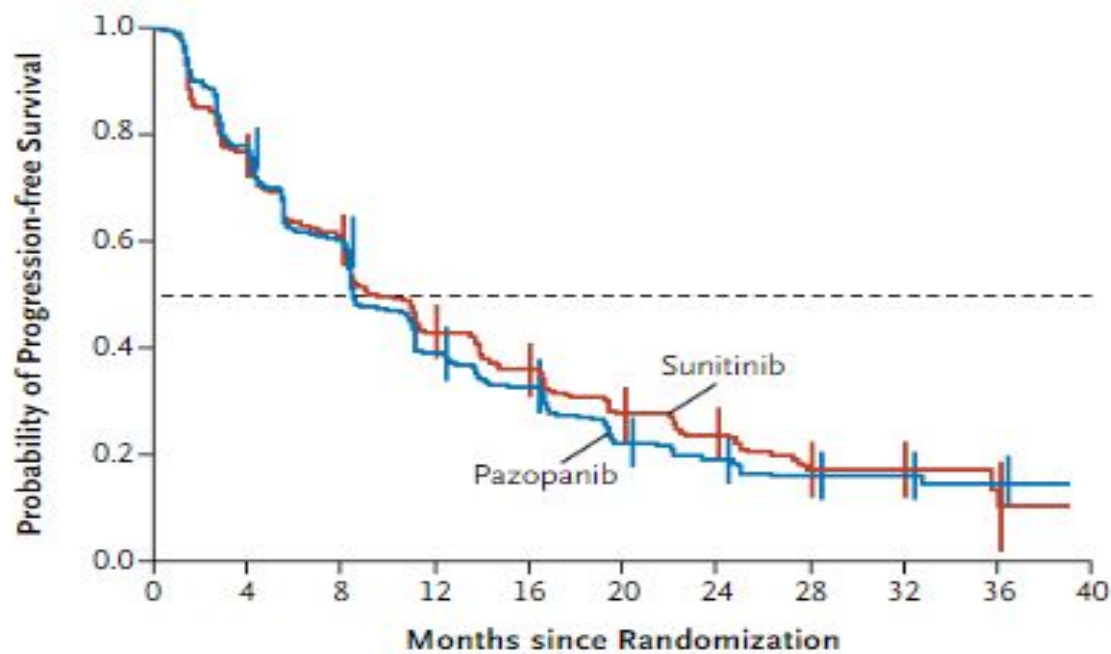
Примечания: *p<0,001

Таблица 2. Уровень ответа (согласно критериям RECIST) после независимой центральной оценки по результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего сунитиниб с ИНФ-α в качестве первой линии у пациентов с метастатическим ПКР [16,17]

Ответ (RECIST)	Число больных (%)	
	Сунитиниб (n=365)	Интерферон-α (n=346)
Объективный ответ	143 (39)	29 (8)
95%-й доверительный интервал	(34–44)	(6–12)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	143 (39)	29 (8)
Стабилизация	146 (40)	165 (48)
Прогрессирование	57 (15)	102 (27)
Нет данных	20 (5)	50 (13)

Таргетная терапия распространенного рака почки сунитинибом, РМЖ № 27, 2008

Пазопаниб



No. at Risk										
Pazopanib	557	361	245	136	105	61	46	19	13	1
Sunitinib	553	351	249	147	111	69	48	18	10	3

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival According to Independent Review.

The median progression-free survival was 8.4 months with pazopanib (95% CI, 8.3 to 10.9) and 9.5 months with sunitinib (95% CI, 8.3 to 11.1). The dotted line represents the median (0.5), and vertical lines represent 95% confidence intervals.

В открытом рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ, посвященном сравнению пазопаниба и сорафениба при лечении распространенного ПКР . R.J. Motzer и соавт. показали, что пазопаниб обладает не меньшей эффективностью чем сунитиниб – медиана ВБП для пазопаниба составила 8,4 мес, для сунитиниба – 9,5 мес. При этом вероятность летального исхода в группе пациентов, получавших пазопаниб, была несколько меньше (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,76–1,08).

First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, European journal of cancer, 65:102 · August 2016

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1-4 нед., 2 нед. перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1-2 нед., 1 нед. перерыв ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, c-KIT	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Темсиролимус	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3	5 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно
Бевацизумаб + ИНФ-α	Анти-VEGFR МКА	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ИНФ-α 3-6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед.
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед.
Ниволумаб + ипилимумаб ³	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	Ниволумаб 3 мг/кг в/в + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. 4 введения, далее — монотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА, RUSSCO, 2018



NCCN Guidelines Version 3.2019

Kidney Cancer

RELAPSE OR STAGE IV: FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY

	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable risk ^j	• Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1)	• Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (category 2B)	• Active surveillance^k • Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2^l
Poor/ intermediate risk ^j	• Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Cabozantinib	• Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1)	• Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2^l • Temsirolimus (category 1)^m

RELAPSE OR STAGE IV: SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGYⁿ

Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
• Cabozantinib (category 1) • Nivolumab (category 1) • Ipilimumab + nivolumab	• Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib	• Bevacizumab (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^l (category 2B) • Temsirolimus (category 2B)^m



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2019

Kidney Cancer

RELAPSE OR STAGE IV: SYSTEMIC THERAPY NON-CLEAR CELL HISTOLOGY^{n,o}

Preferred regimens

- Clinical trial
- Sunitinib

Other recommended regimens

- Cabozantinib
- Everolimus

Useful under certain circumstances

- Axitinib
- Bevacizumab
- Erlotinib
- Lenvatinib + everolimus
- Nivolumab
- Pazopanib
- Bevacizumab + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including HLRCC
- Bevacizumab + everolimus
- Temsirolimus (category 1 for poor-prognosis risk group;^m category 2A for other risk groups)

RISK MODELS TO DIRECT TREATMENT

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Prognostic Model^a

Prognostic factors

- Interval from diagnosis to treatment of less than 1 year
- Karnofsky performance status less than 80%
- Serum lactate dehydrogenase (LDH) greater than 1.5 times the upper limit of normal (ULN)
- Corrected serum calcium greater than the ULN
- Serum hemoglobin less than the lower limit of normal (LLN)

Prognostic risk groups

- Low-risk group: no prognostic factors
- Intermediate-risk group: one or two prognostic factors
- Poor-risk group: three or more prognostic factors

Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus^b

- Lactate dehydrogenase level >1.5 times upper limit of normal
- Hemoglobin level < lower limit of normal
- Corrected serum calcium level >10 mg/dL (2.5 mmol/liter)
- Interval of less than a year from original diagnosis to the start of systemic therapy
- Karnofsky performance score ≤70
- ≥2 sites of organ metastasis
- Poor-prognosis group: ≥3 predictors of short survival

International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) Criteria^c

Prognostic factors

1. Less than one year from time of diagnosis to systemic therapy
2. Performance status <80% (Karnofsky)
3. Hemoglobin < lower limit of normal (Normal: 120 g/L or 12 g/dL)
4. Calcium > upper limit of normal (Normal: 8.5–10.2 mg/dL)
5. Neutrophil > upper limit of normal (Normal: $2.0\text{--}7.0 \times 10^3/\text{L}$)
6. Platelets > upper limit of normal (Normal: 150,000–400,000)

Prognostic risk groups

- Favorable-risk group: no prognostic factors
- Intermediate-risk group: one or two prognostic factors
- Poor-risk group: three to six prognostic factors

Препараты второй линии

Table Trials Evaluating Second-Line Treatment in Metastatic RCC					
Study	Population Characteristics	Number of Patients	Drugs	PFS	OS
TARGET[6,16]	Second line: previous cytokine-based therapy (IL-2 and/or IFN)	903	Placebo vs sorafenib	2.8 mo ^a vs 5.5 mo	15.2 mo ^b vs 17.9 mo
RECORD-1[7,17]	Later line: up to 2 previous TKIs or cytokine-based therapy; previous sorafenib and/or sunitinib	410	Placebo vs everolimus	4.0 mo ^c vs 1.7 mo	14.4 mo vs 14.9 mo
AXIS[9]	Second line: previous sunitinib, bevacizumab plus IFN, temsirolimus or cytokines	723	Sorafenib vs axitinib	4.7 mo ^a vs 6.7 mo	19.2 mo vs 20.1 mo
RECORD-3[8]	First line	471	Sunitinib → everolimus vs everolimus → sunitinib	10.7 mo ^a vs 7.9 mo	32.0 mo ^d vs 22.4 mo
INTORSECT[11]	Second line: previous sunitinib	512	Sorafenib vs temsirolimus	3.9 mo vs 4.3 mo	16.6 mo ^a vs 12.3 mo

^aStatistical significance reached.

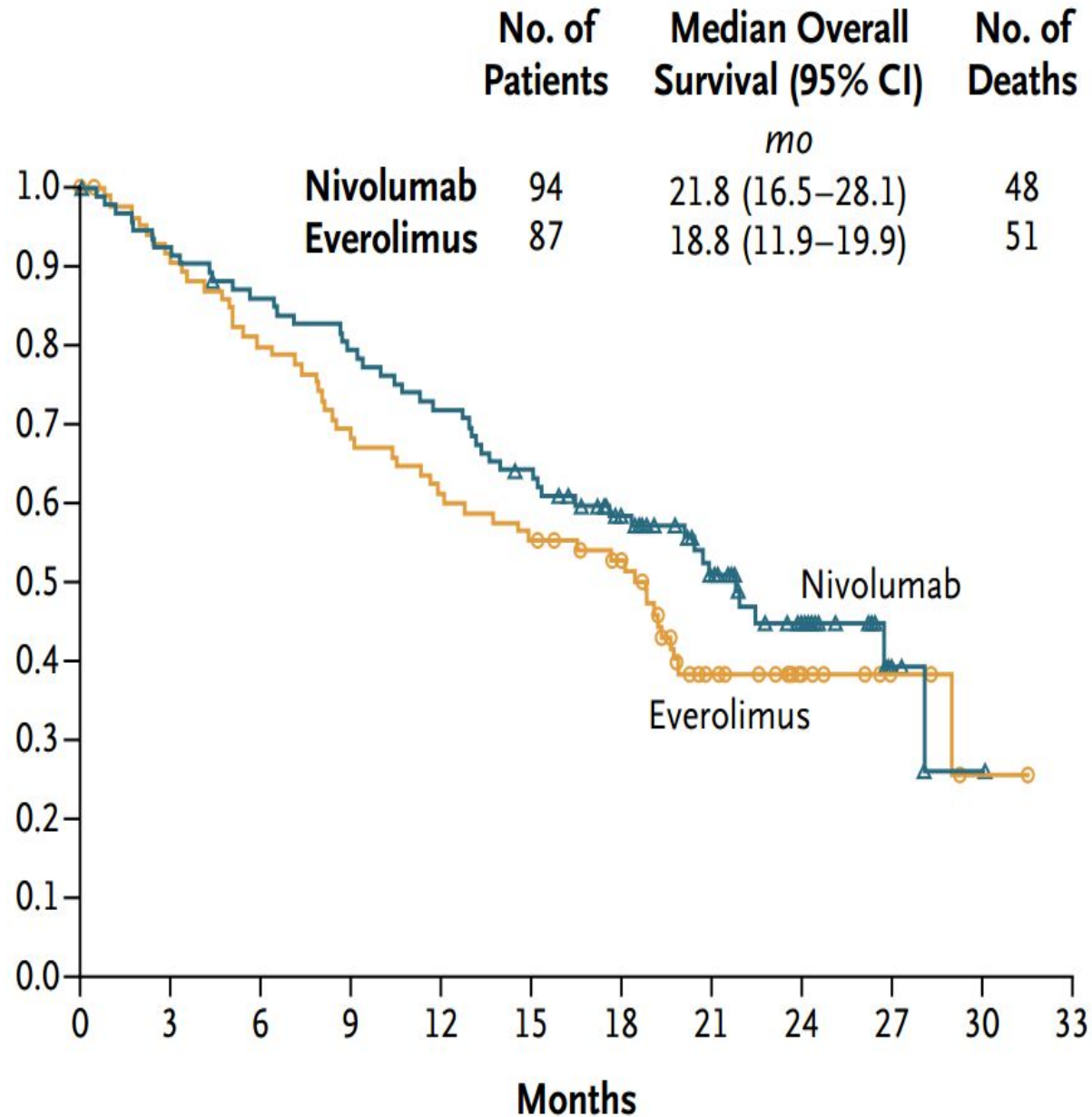
^bSignificant only after post-crossover placebo survival data were censored.

^cNoninferiority hypothesis of everolimus vs sunitinib rejected.

^dHazard ratio of 1.2 (95% confidence interval, 0.9–1.6). A trend in favor of sunitinib followed by everolimus was observed; final analysis is planned at 3-year follow-up.

IFN = interferon; IL-2 = interleukin-2; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RCC = renal cell carcinoma; TKIs = tyrosine kinase inhibitors.

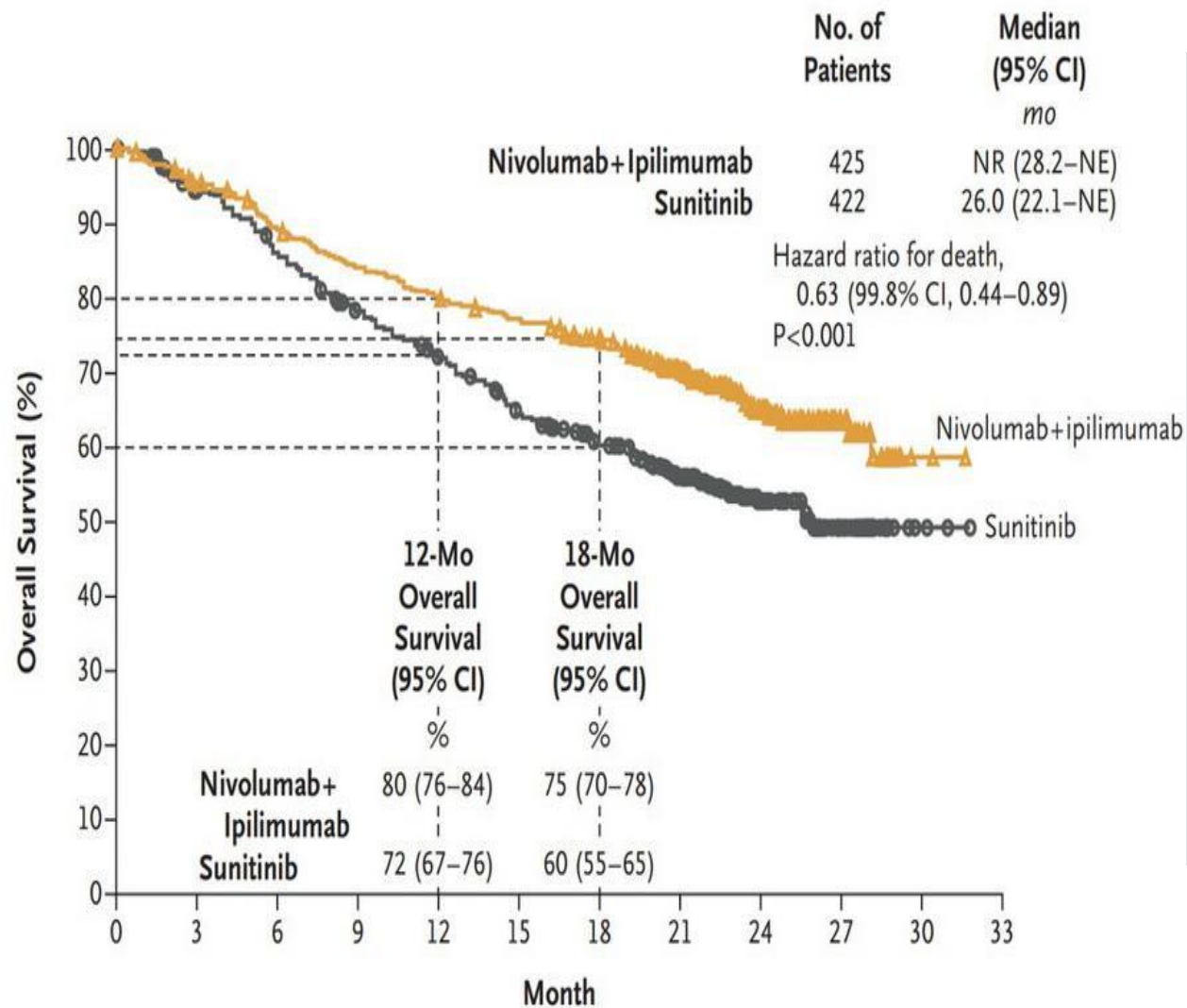
Checkmate 025



Медиана ВБП в первой линии составила:
 для сунитиниба – 10,7 мес.;
 для эверолимуса – 7,9 мес.
 Медиана общей ВБП (первая и вторая
 линии) составила 25,8 мес. для
 последовательности сунитиниб-
 эверолимус, что в обеих группах более 40%
 пациентов смогли получить вторую линию
 терапии. Медиана ОВ оказалась весьма
 впечатляющая: 32 мес. в группе
 «сунитиниб-эверолимус».

*R. Motzer et al. JCO September 1 2014, vol.32, no.25,
 pp.2765-2772
 Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma:
 Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study*

Checkmate 214

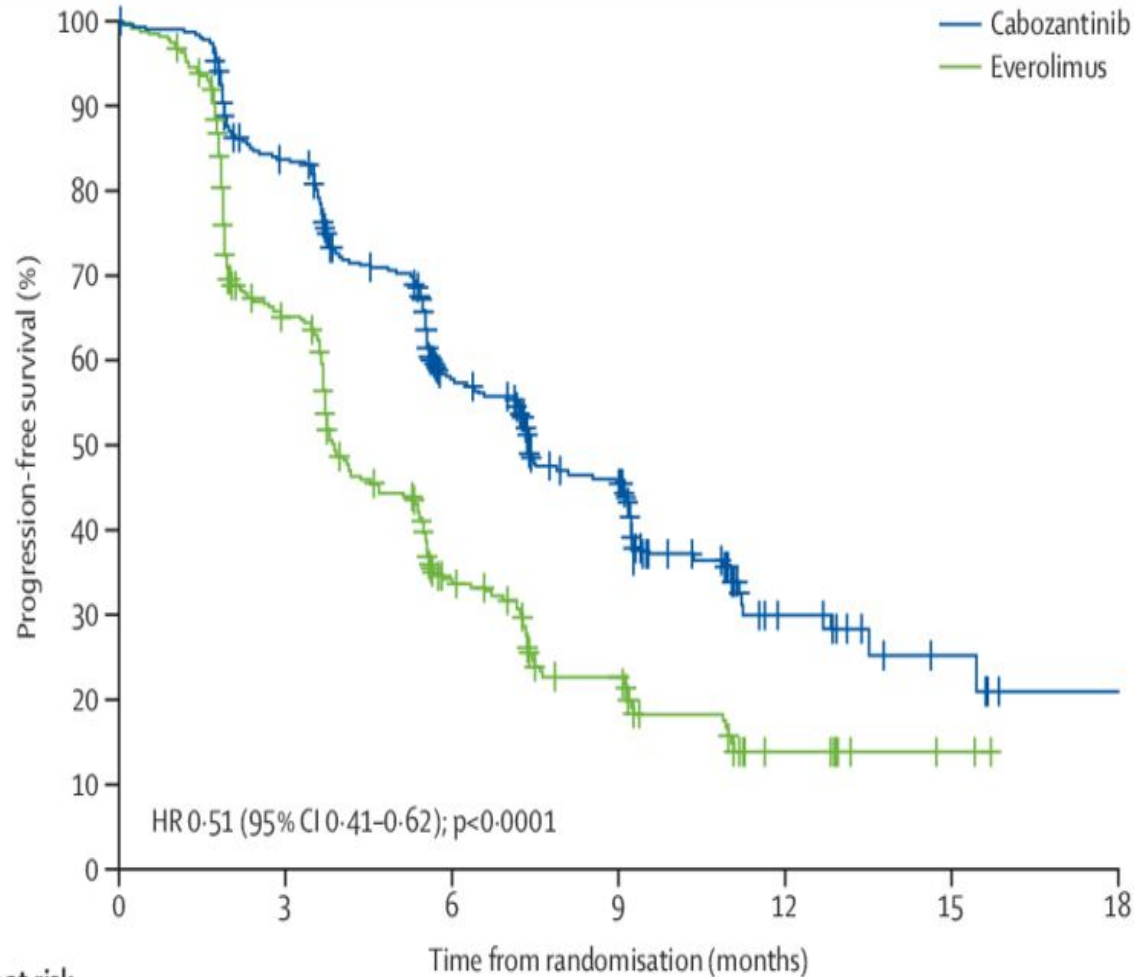


Исследования III фазы. – NCT02231749,.
Ипилиумаб и ниволумаб относятся к
знаменитому классу ингибиторов
иммунных контрольных точек, первый –
это антитело против CTLA4, а второй –
против PD-1.

Участников рандомизировали в две
группы:

Ипилиумаб + ниволумаб раз в три
недели, в течение четырех циклов, затем
монотерапия ниволумабом раз две недели
Сунитиниб перорально, раз в день, в
течение четырех недель, потом двух-
недельный перерыв, затем следующий
цикл.

МЕТЕОР



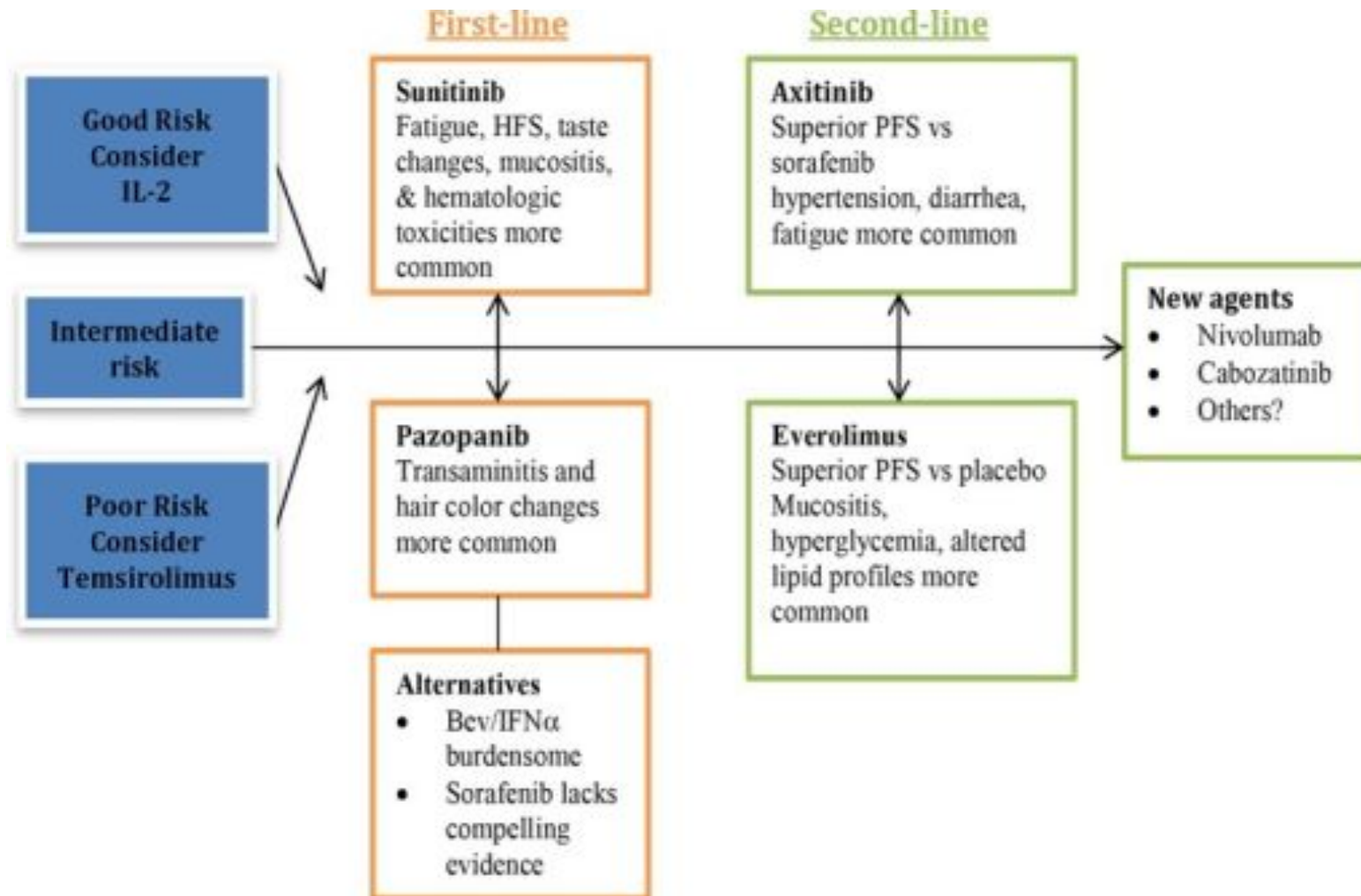
Number at risk

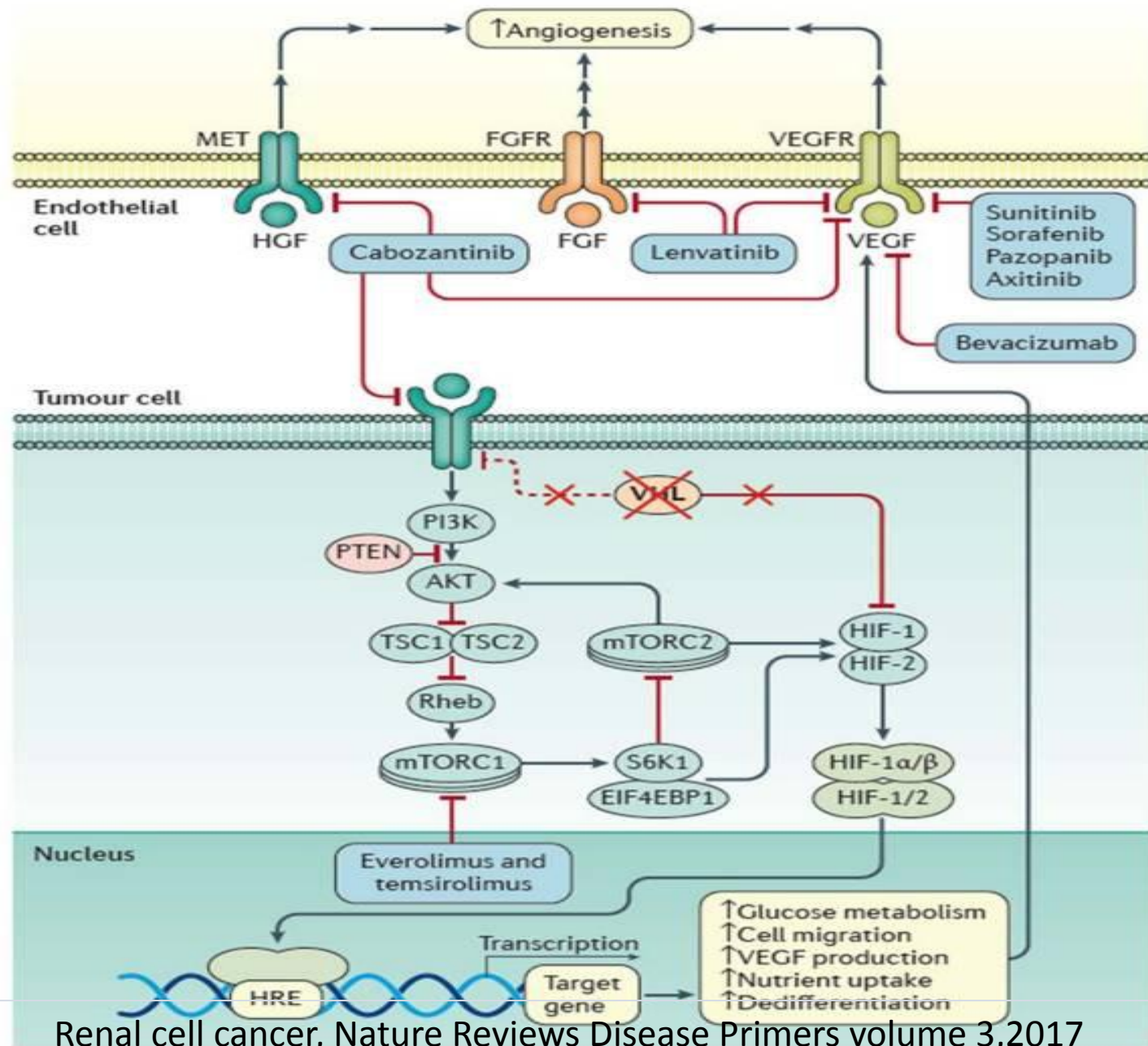
Cabozantinib	330	261	148	88	20	6	2
Everolimus	328	174	72	37	10	2	0

Number censored

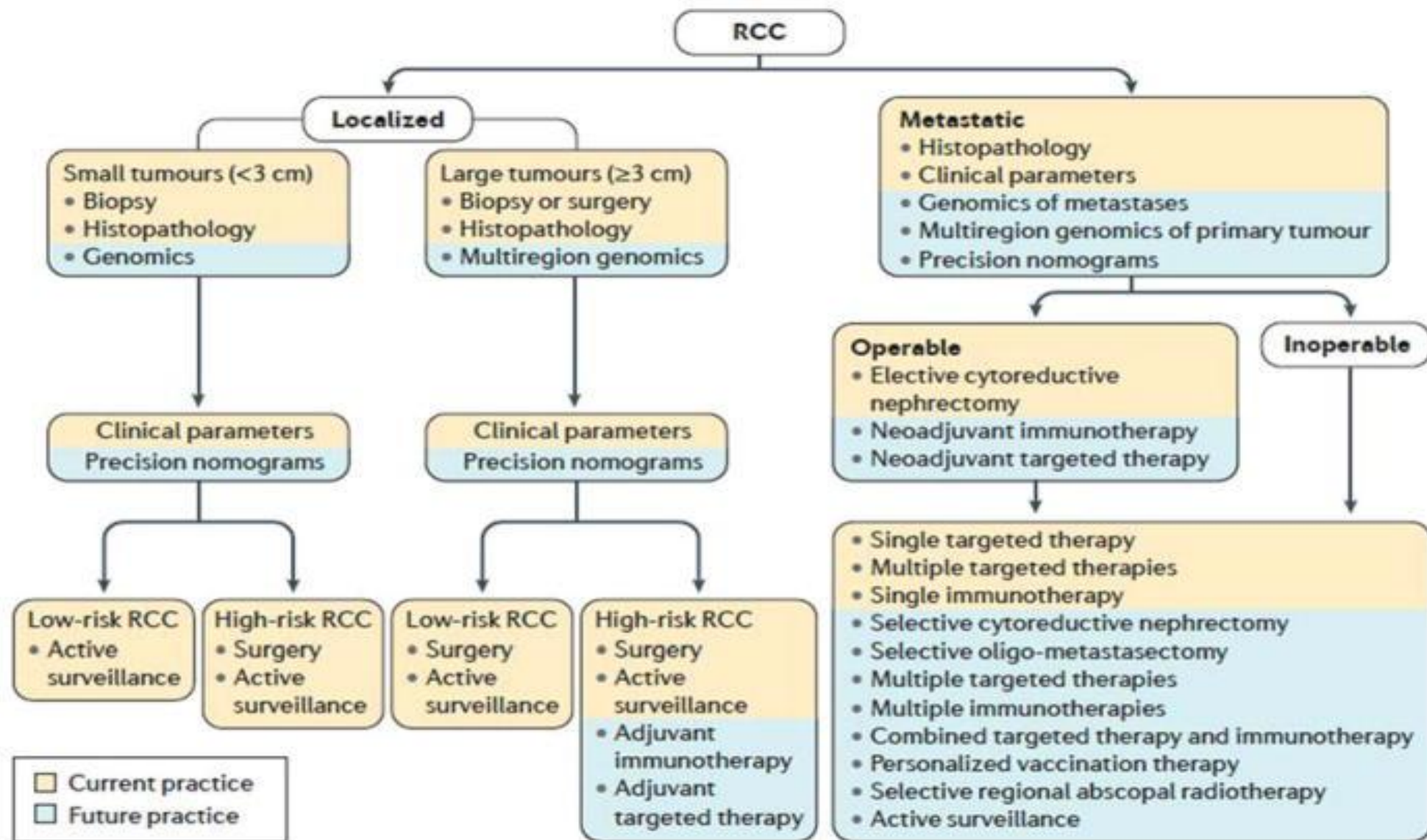
Cabozantinib	0	17	37	32	47	12	3
Everolimus	0	51	24	13	16	8	2

ВБП 7.4 месяцев, и 3.8 месяцев для эверолимус ЧОП или летального исхода была на 42 процента меньше в группе с Кабозантинибом. Относительно сунитиниба ВБП 8,2 мес., — 5,6 мес. ЧОО в первой группе составила 46%, во второй — 18%. Профили безопасности были сходными в обеих группах.





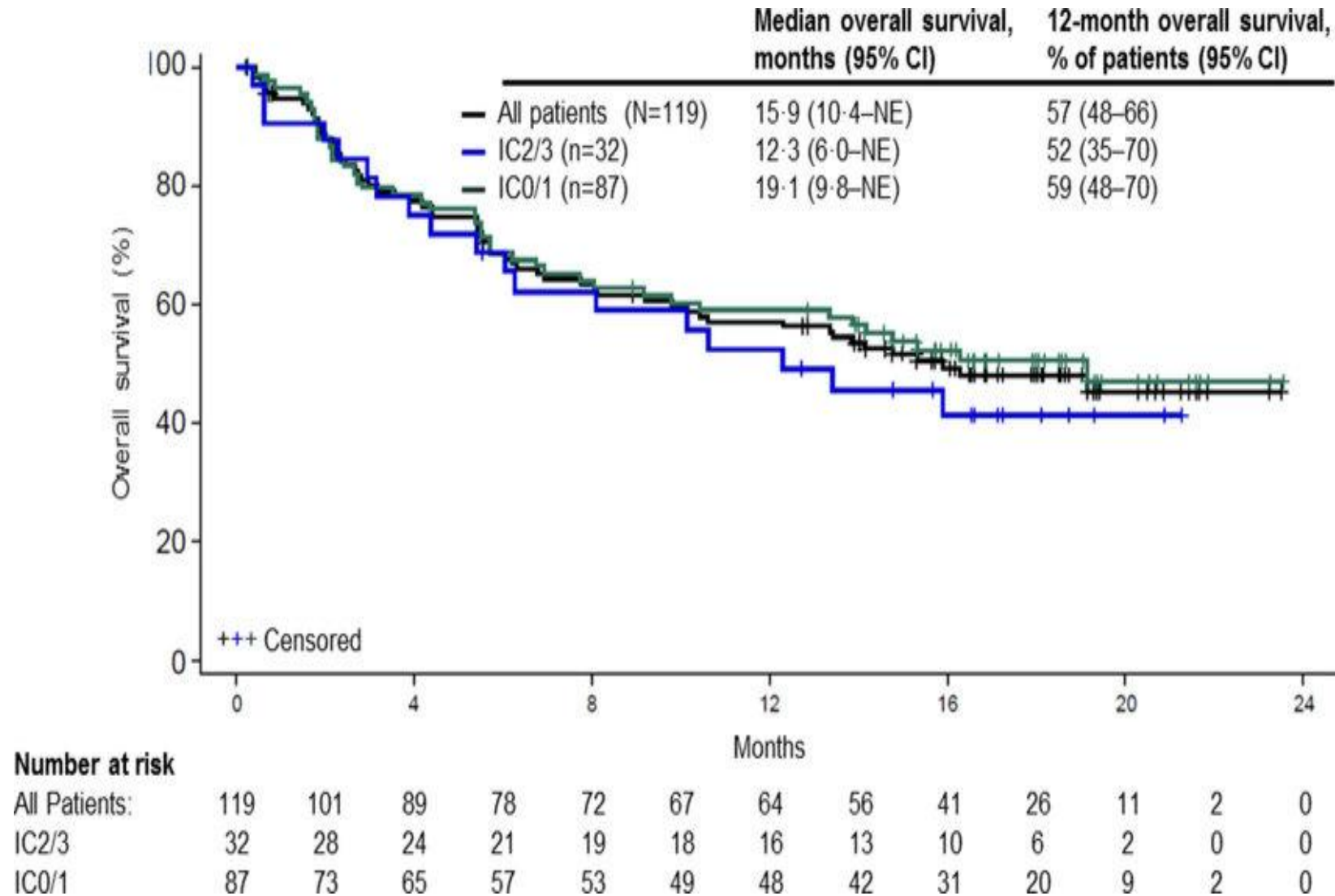
Прогноз формирования новых подходов к лечению



МЫШЕЧНОИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

- 11 место среди заболеваемости у мужчин
- Мужчины болеют в 4 раза чаще женщин
- Более чем у 50 % развивается рецидив после оперативных вмешательств с переходом в мышечноинвазивную форму
- 5-летняя выживаемость при наличии метастазов около 15%
- Основное лечение – цитотоксическая терапия !

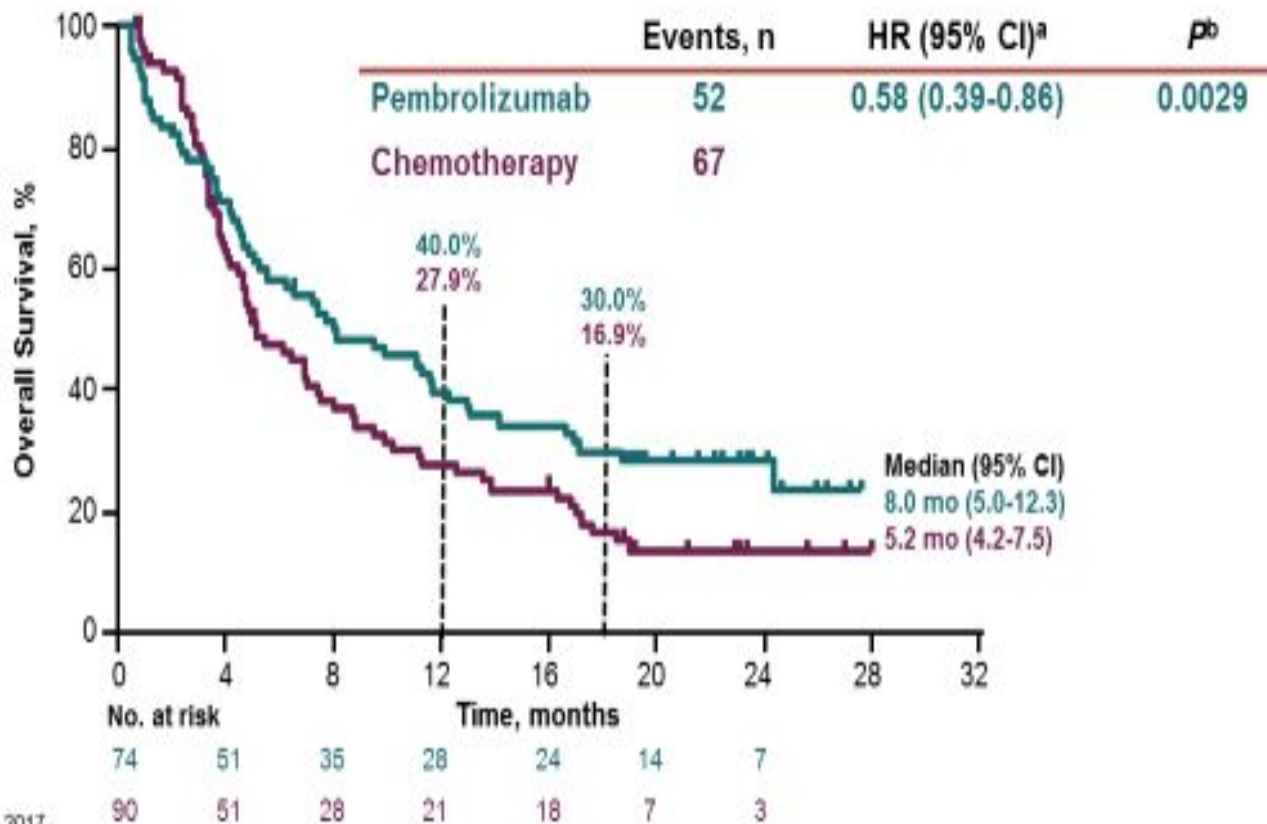
IMvigor211



Powles T., Duran I., van der Heijden M. S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial // Lancet. Epub. 2017. Vol. 391 (10122). P.748–757.

ASCO 2018: First-Line Pembrolizumab in Cisplatin Ineligible Advanced Urothelial Cancer-KEYNOTE-052

Overall Survival: CPS ≥ 10



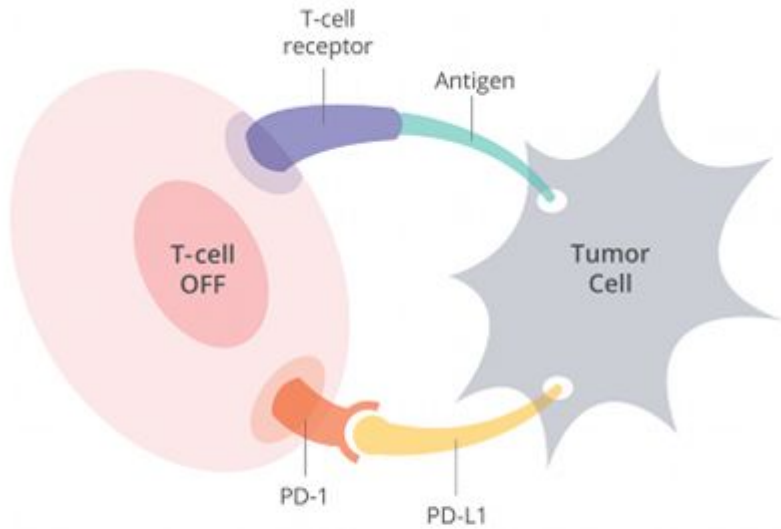
Data cutoff: May 19, 2017.

^aBased on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status (0/1 vs 2), liver metastases (yes vs no), hemoglobin (<10 vs ≥ 10 g/dL), and time from completion of chemotherapy (<3 vs ≥ 3 mo).

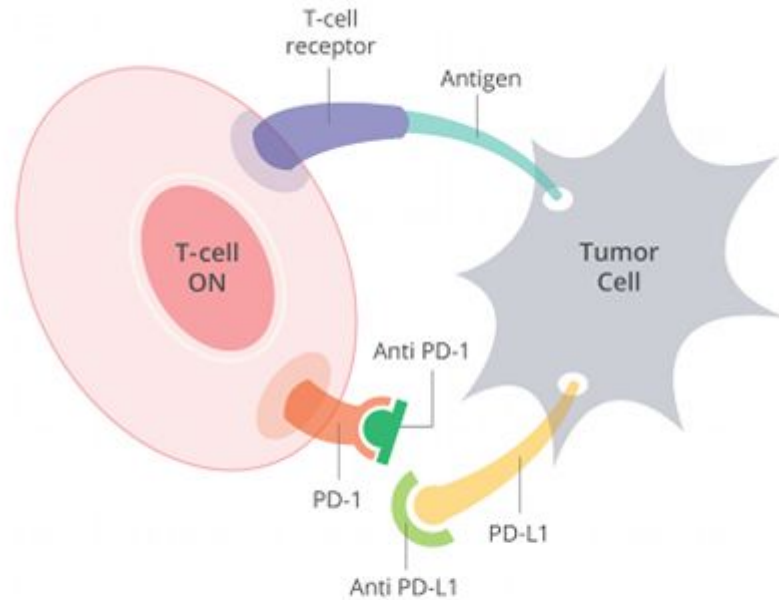
^bOne-sided *P* value based on stratified log-rank test.

Результаты KEYNOTE-052 предоставили высокоуровневые данные для ингибиторов иммунных контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, подтвердив увеличение общей выживаемости почти на 3 мес. по сравнению с химиотерапией при лучшей переносимости.

Ниволума б



Опухолевые клетки имеют на своей поверхности большое число PDL 1 и 2 и могут успешно инактивировать Т-лимфоциты, воздействуя на рецептор PD-1.



Блокирование PD-1, а также его лигандов показало высокую эффективность при меланоме, немелкоклеточном раке легких и других опухолях.

Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 8,7 мес., а ОВ для уровней PD-L1 ниже и выше 1% составила 6,0 и 11,3 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и усталость, токсичность III–IV степени отмечалась у 17,8% пациентов.

Sharma P., Callahan M. K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P.1590–1598.

Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. P.312–322.

Таргетная терапия при распространенном или метастатическом раке мочевого пузыря

Для уротелиальной карциномы высокий уровень VEGF коррелирует с худшими результатами выживаемости, а ингибирование этого пути приводит к снижению пролиферации и инвазии опухоли. К сожалению, попытки использовать ингибиторы тирозинкиназы семейства VEGF не показали убедительного успеха с сунитинибом, пазопанибом и кабазантинибом.



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

<u>Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-platinum)^c</u> Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
<u>Preferred regimen</u> • Pembrolizumab (category 1)¹⁸	<u>Other recommended regimens</u> • Albumin-bound paclitaxel²⁶ • Paclitaxel or docetaxel²⁴ • Gemcitabine¹⁴ • Pemetrexed²⁵
<u>Alternative preferred regimens</u> • Atezolizumab¹⁹ • Nivolumab²⁰ • Durvalumab²¹ • Avelumab^{22,23}	<u>Useful in certain circumstances based on prior medical therapy</u> • Ifosfamide²⁷ • Methotrexate • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁶ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁵ • Gemcitabine and cisplatin⁴ • DDMVAC with growth factor support²

<u>Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor)</u> Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
<u>Preferred regimen for cisplatin ineligible, chemotherapy naïve</u> • Gemcitabine/carboplatin	<u>Other recommended regimens</u> • Albumin-bound paclitaxel²⁶ • Paclitaxel or docetaxel²⁴ • Gemcitabine¹⁴ • Pemetrexed²⁵
<u>Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naïve</u> • Gemcitabine and cisplatin⁴ • DDMVAC with growth factor support²	<u>Useful in certain circumstances based on prior medical therapy</u> • Ifosfamide²⁷ • Methotrexate • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁶ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁵