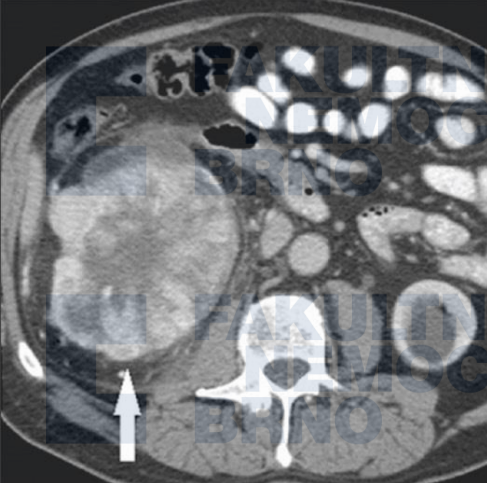
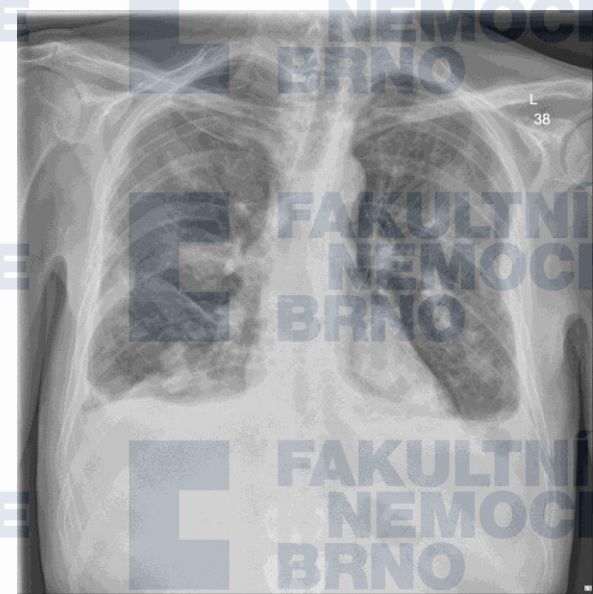




Systemová léčba pokročilého renálního karcinomu

Dr. Michal Eid
IHOK FN BRNO
sekce solidní onkologie
1.9.2018



Interní hematologická
a onkologická klinika
FN Brno a LF MU



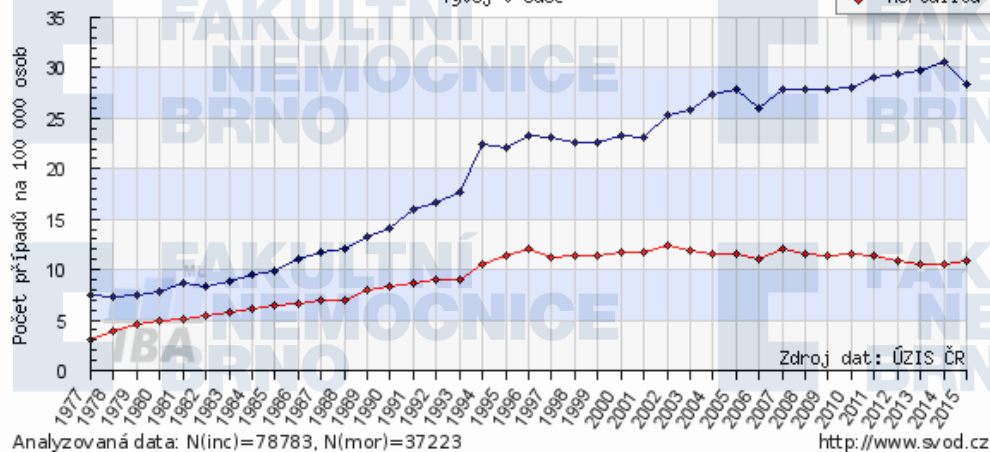
FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

Obsah přednášky

- Epidemiologie
- Klinika
- Stratifikace do rizikových skupin
- Terapeutické přístupy
 - Aktivní sledování
 - Systémová léčba
 - Patofyziologie
 - Cílená léčba
 - Imunoterapie
- Závěr

C64 - ZN ledviny nino páňvičku

Vývoj v čase



Muži x ženy: 2:1

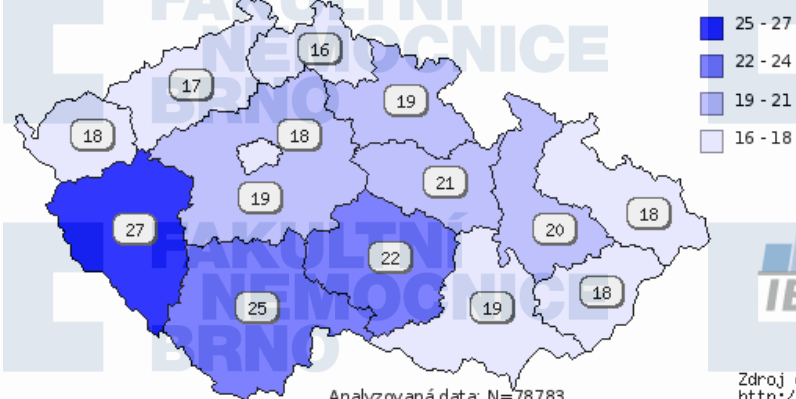
Věkový medián: 64 let

Etiologie:

- tabák (RR 2x), alkohol
- hypertenze
- obezita, fyzická inaktivita
- cystická choroba
- dialýza
- NSAID
- kadmium, azbest
- věk
- dědičnost (VHL sy)

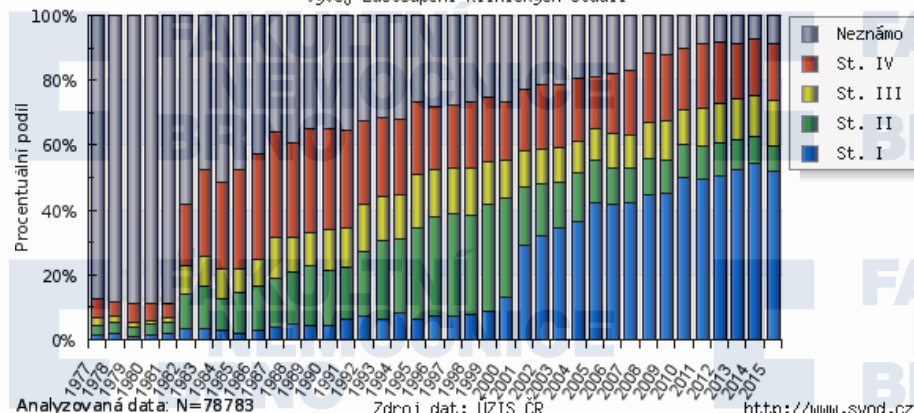
C64 - ZN ledviny nino páňvičku - Incidence

počet případů na 100000 osob v krajích za období 1977-2015



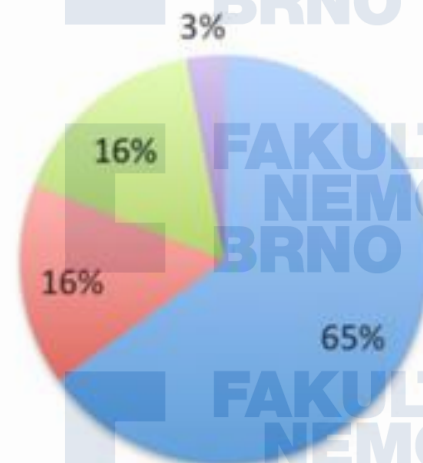
C64 - ZN ledviny nino páňvičku

vývoj zastoupení klinických stadií

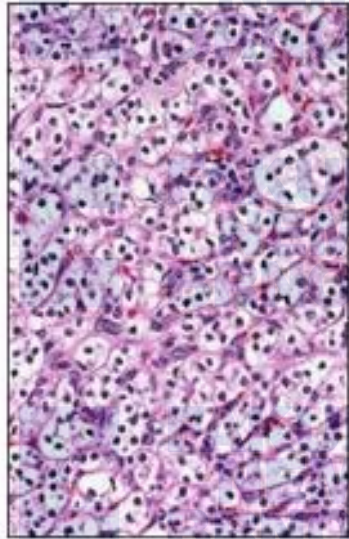


Stage at Diagnosis²

- Localized (confined to primary site)
- Regional (spread to regional lymph nodes)
- Distant (cancer has metastasized)
- Unknown (unstaged)

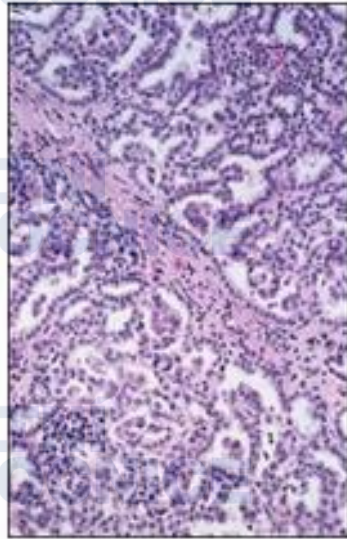


Renal Cell Carcinoma - Pathologic Subtypes



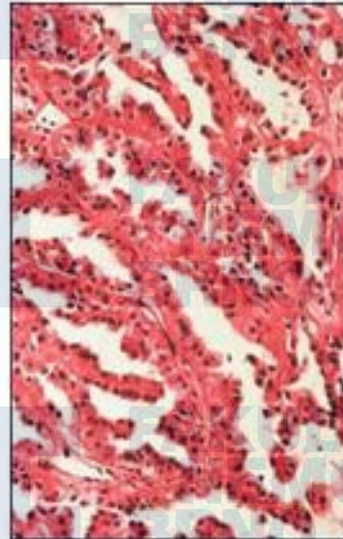
Clear Cell

75%



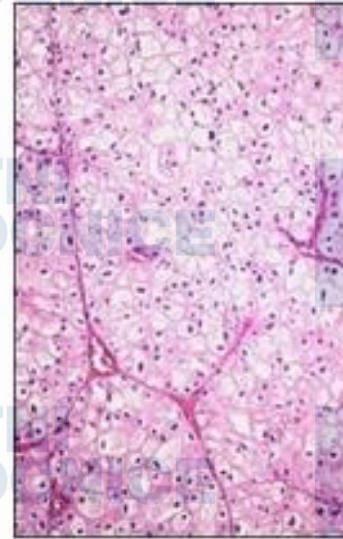
Papillary Type 1

5%



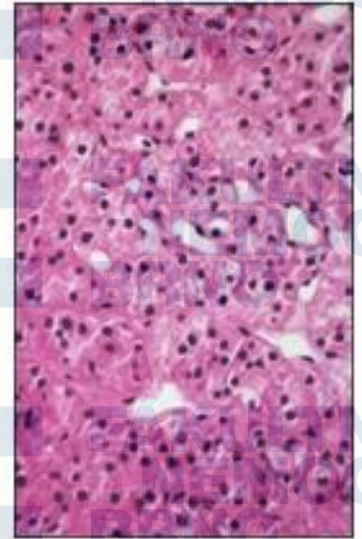
Papillary Type 2

10%



Chromophobe

5%



Oncocytoma

5%

Other malignant subtypes: medullary, small cell, lymphoma, sarcomas of the kidney

Clinical Presentation - Signs and Symptoms, Paraneoplastic Syndromes

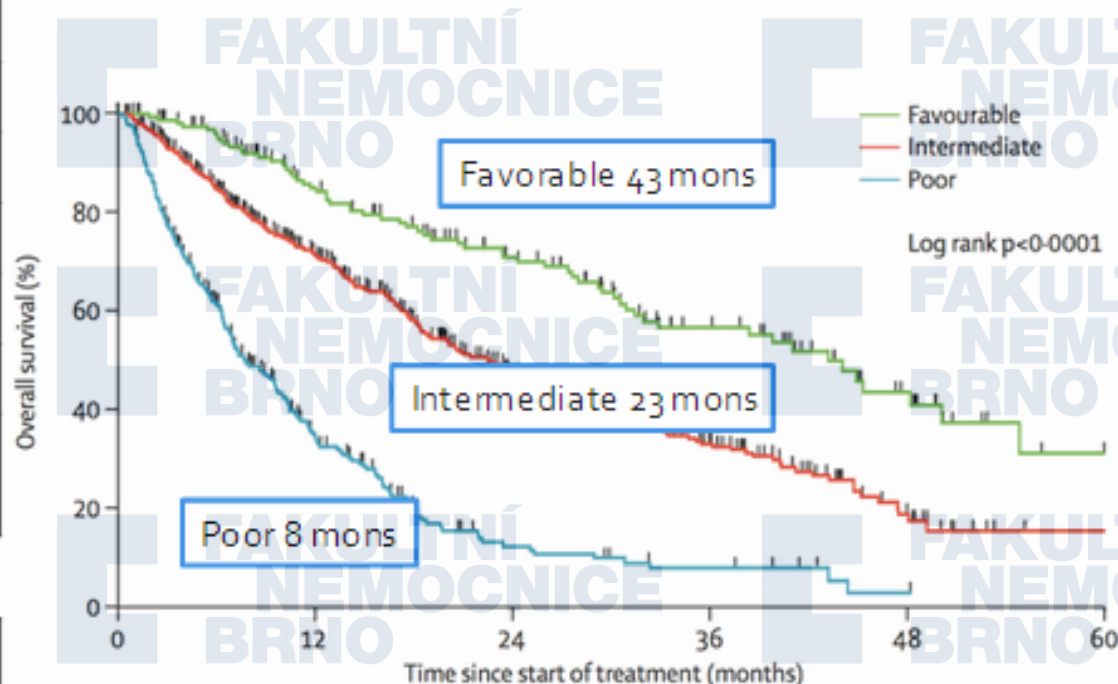
Classic Triad

Finding	Frequency, %
Flank pain	40
Hematuria	40
Palpable mass	35
Hypertension	33
Hypercalcemia	10
Erythrocytosis	4
Gynecomastia	Rare
Sedimentation rate elevation	50
Anemia	33
Fever	18
Amyloidosis	3
Hepatic dysfunction	Uncommon

Risk stratification for first-line therapy in mRCC: IMDC Criteria

IMDC Criteria	Risk Factors
KPS	< 80%
Time from diagnosis	< 12 mos
Hemoglobin	< LLN
Neutrophil count	>ULN
Platelet count	>ULN
Corrected serum calcium	>ULN

Risk Group by No. of Risk Factors	
Favorable (n=133)	0
Intermediate (n=301)	1-2
Poor (n=152)	3-6



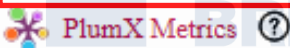
- >500 patients with mRCC treated with VEGF-targeted therapy: Sunitinib (61%); sorafenib (31%); bevacizumab (8%)

Jak tedy léčit pacienty s nově dg. mRCC?

Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial

Prof Brian I Rini, MD , Tanya B Dorff, MD, Paul Elson, ScD, Cristina Suarez Rodriguez, MD, Dale Shepard, MD, Laura Wood, MSN, Jordi Humbert, BSc, Linda Pyle, RN, Yu-Ning Wong, MD, Prof James H Finke, PhD, Patricia A Rayman, MS, James M G Larkin, FRCP, Jorge A Garcia, MD, Elizabeth R Plimack, MD

Published: 03 August 2016



PlumX Metrics



DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6) |  CrossMark



Background

A subset of patients with metastatic renal-cell carcinoma show indolent growth of metastases. Because of the toxicity and non-curative nature of systemic therapy, some of these patients could benefit from initial active surveillance. We aimed to characterise the time to initiation of systemic therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma under active surveillance.

Methods

In this prospective phase 2 trial, we enrolled patients with treatment-naïve, asymptomatic, metastatic renal-cell carcinoma from five hospitals in the USA, Spain, and the UK. Patients were radiographically assessed at baseline, every 3 months for year 1, every 4 months for year 2, then every 6 months thereafter. Patients continued on observation until initiation of systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma; a decision that was made at the discretion of the treating physician and patient. The primary endpoint of the study was time to initiation of systemic therapy in the per-protocol population. The follow-up of patients is ongoing.

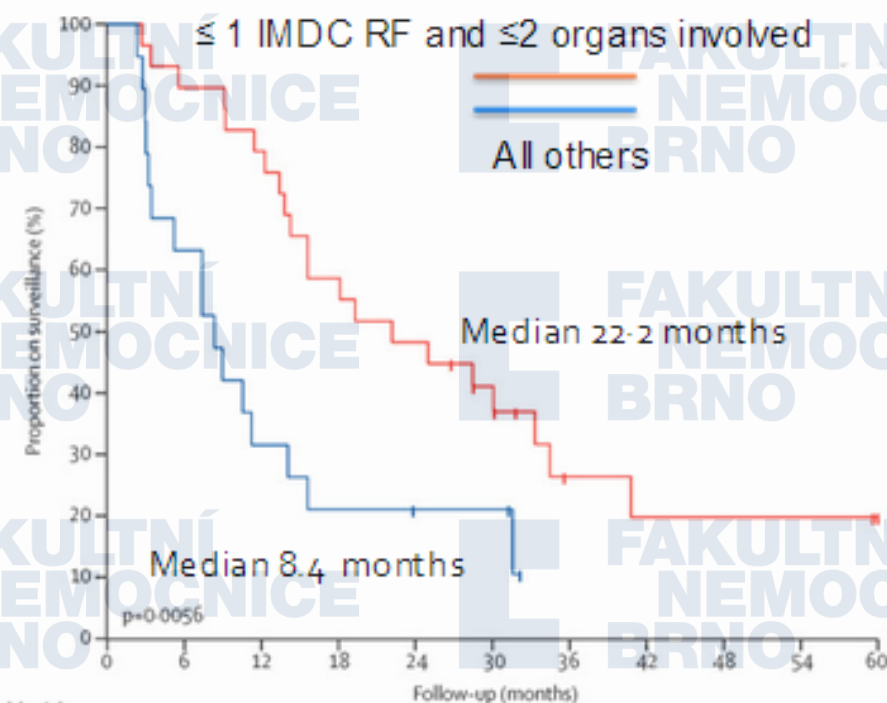
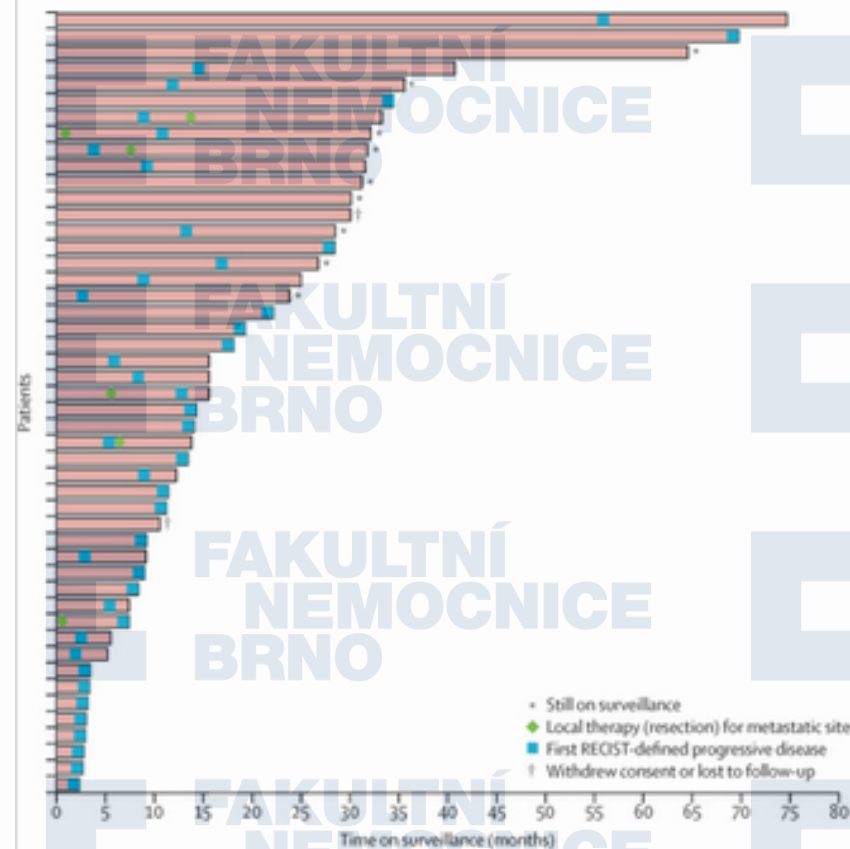
Findings

Between Aug 21, 2008, and June 7, 2013, we enrolled 52 patients. Median follow-up of patients in the study was 38.1 months (IQR 29.4–48.9). In the 48 patients included in analysis, median time on surveillance from registration on study until initiation of systemic therapy was 14.9 months (95% CI 10.6–25.0). Multivariate analysis showed that higher numbers of International Metastatic Database Consortium (IMDC) adverse risk factors ($p=0.0403$) and higher numbers of metastatic disease sites ($p=0.0414$) were associated with a shorter surveillance period. 22 (46%) patients died during the study period, all from metastatic renal-cell carcinoma.

Interpretation

A subset of patients with metastatic renal-cell carcinoma can safely undergo surveillance before starting systemic therapy. Additional investigation is required to further define the benefits and risks of this approach.

Active surveillance for metastatic RCC – Phase II data (n=48)



Follow-up (months)											
Favourable risk											
Number at risk	29	26	23	17	14	10	4	3	3	3	3
Number censored	0	0	0	0	2	5	5	5	5	5	6
Unfavourable risk											
Number at risk	19	12	6	4	3	3	0	0	0	0	0
Number censored	0	0	0	1	1	3	3	3	3	3	3

Format: Abstract Send to 

Anticancer Res. 1999 Mar-Apr;19(2C):1541-3.

Chemotherapy for renal cell carcinoma.Hartmann JT¹, Bokemeyer C. Author information**Abstract**

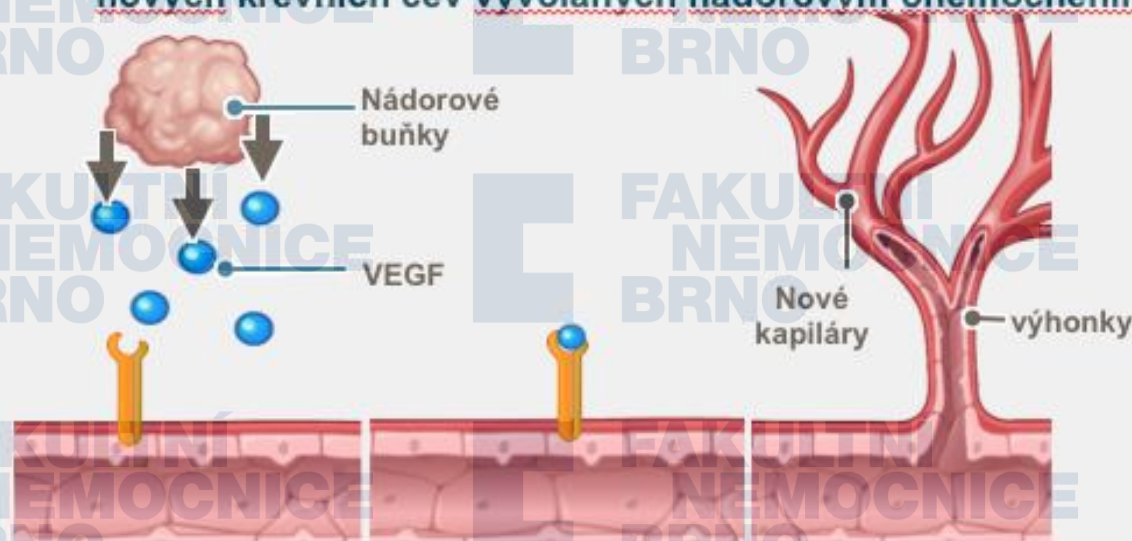
Renal cell carcinoma is a chemotherapy-resistant tumor, which, with commonly used cytotoxic agents, exhibit a only marginal response rate when modern objective response criteria are applied. No clear survival benefit for patients treated with chemotherapy has yet been demonstrated, although most trials indicate that responding patients survive longer. Among the more commonly available cytotoxic agents, **vinblastine** has been repeatedly reported to achieve a **6-9% objective response rate** irrespective of the mode of application. 5-fluorouracil- and Floxuridin (FUDR)-based chemotherapy appear to achieve response rates in the range of 5-8%, with slightly better results when applied by chronomodulation schedules. Trials evaluating the recently licensed newer cytotoxic agents have shown no major improvement for the treatment of metastatic renal cell cancer. Studies including the topoisomerase I inhibitors irinotecan and topotecan are ongoing. The taxanes (paclitaxel, docetaxel) have demonstrated no significant activity and gemcitabine has been reported with responses in single patients. Recent treatment approaches based on the biology of renal cell carcinoma with an increased expression of the multiple drug resistance (MDR) phenotype (pgp 170) have used chemotherapy in combination with verapamil or cyclosporine derivatives as inhibitors of the MDR-mechanism. The disappointing results of these trials indicate that MDR is not the only mechanism of chemotherapy-resistance in renal cell carcinoma. In conclusion, chemotherapy has a limited role in metastatic renal cell carcinoma and vinblastine is considered the standard treatment. Strict evaluation of new agents acting independently from the MDR-mechanism is necessary in order to identify drugs with an impact in the palliative treatment of advanced renal cell carcinoma.

PMID: 10365141

[Indexed for MEDLINE]

Úloha VEGF u RCC

- U RCC byla zjištěna zvýšená exprese VEGF, která koreluje s hustotou cévního mikrořečiště, a je tak měřítkem rozsahu angiogeneze¹
- Po aktivaci HIF je VEGF upregulován na jeho receptor (VEGFR) na povrchu endotelových buněk^{2,3}
- Podporuje migraci a proliferaci endoteliálních buněk – zásadní prvek pro vývoj nových krevních cév vyvolaných nádorovým onemocněním krve¹⁻³

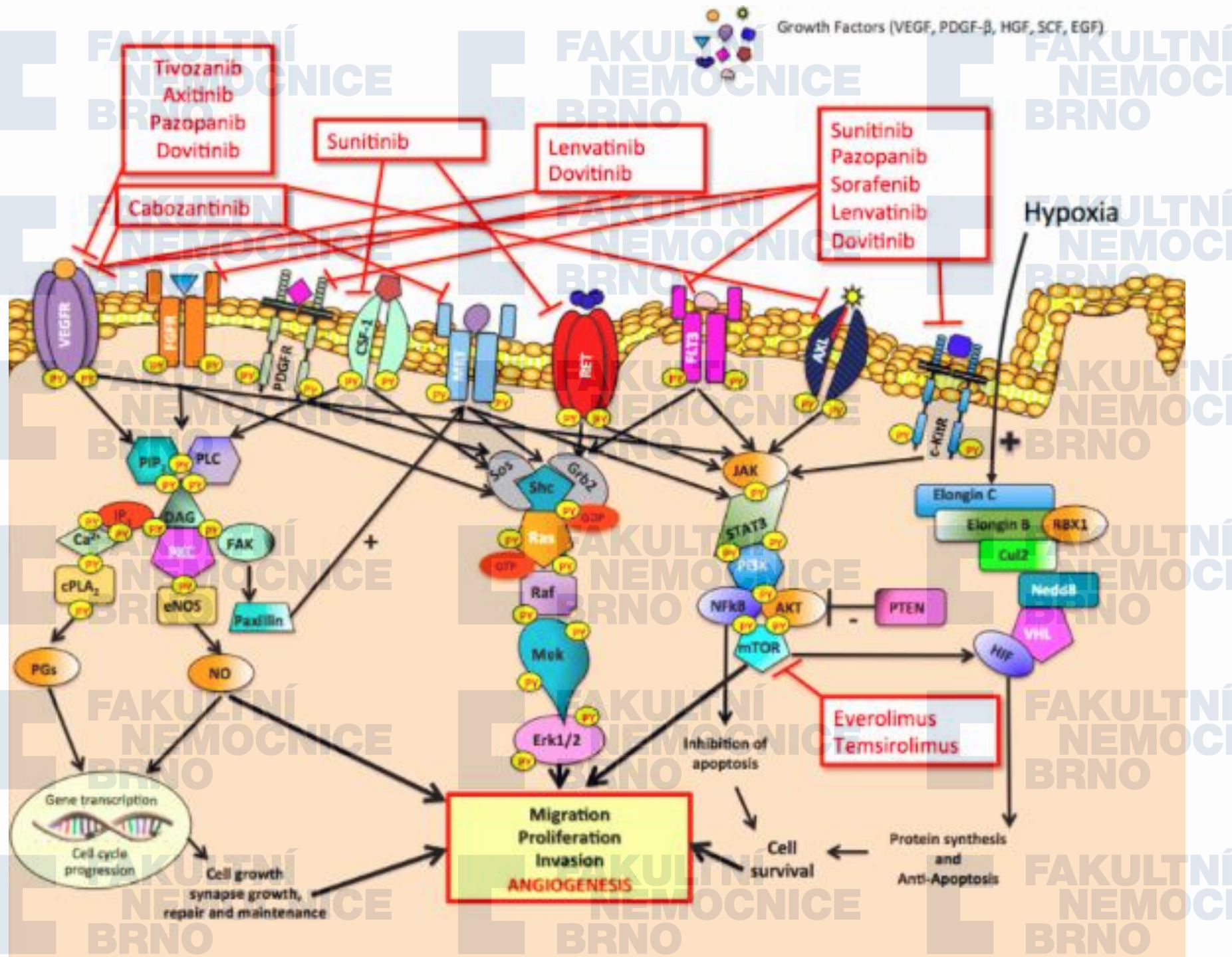


1. Banumathy G, Cairns P. nádor Biol Ther 2010;10:658–64;

2. Pili R, et al. nádor of the Kidney. In: Niederhuber JE, et al, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. 2014:1416–44.e5:Ch 82;

3. Rini BI, et al. Lancet 2009;373:1119–32;

4. Linehan WM, et al. nádor of the Kidney: Introduction. In: DeVita VT, et al, eds. DeVita, Hellman, a Rosenberg's nádor: Principles a Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, PA. Lippincott, Williams & Watkins; 2011:1161–82: Ch 93



IMUNOTERAPIE

APRIL 4, 2013
What if your immune system could be taught to kill cancer?

Inside the brutally selective, hugely expensive, lifesaving trials of immunotherapy.

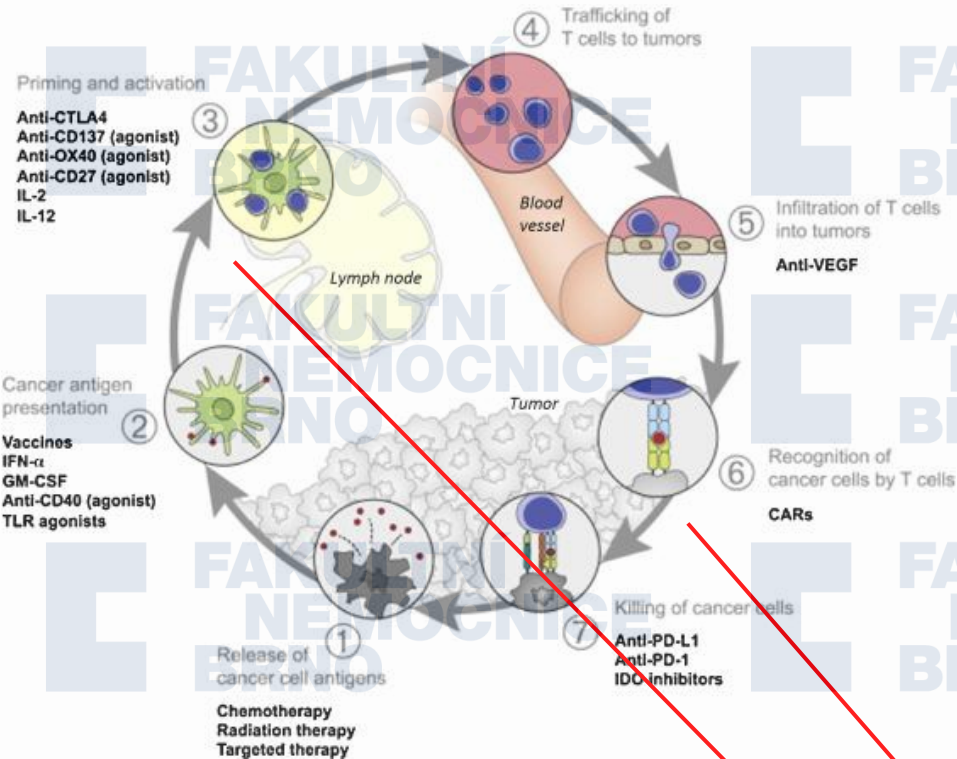
By Alice Park

Science

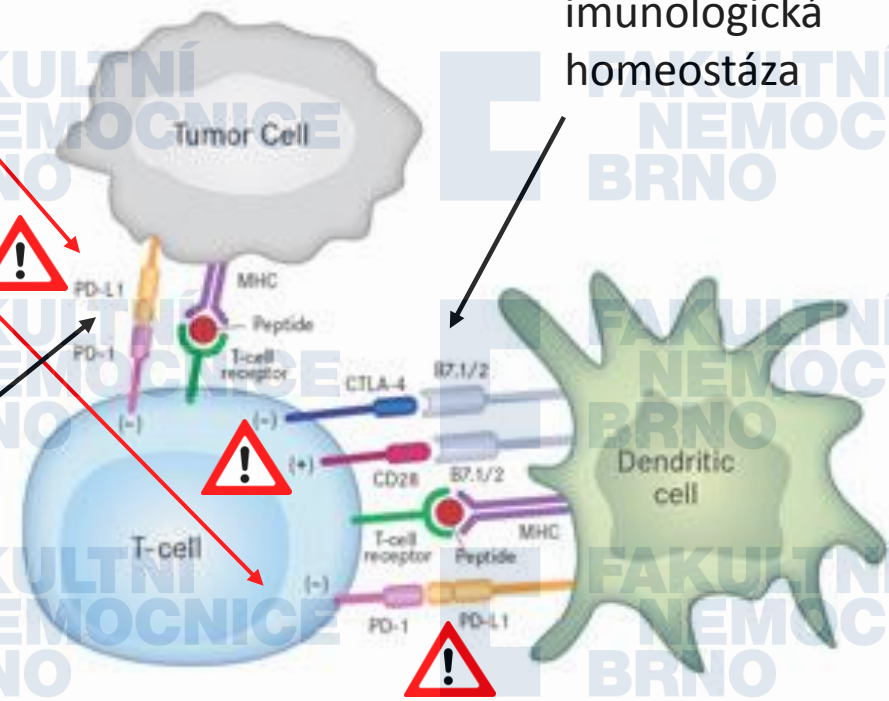
Breakthrough of the Year
Cancer Immunotherapy
T cells on the attack



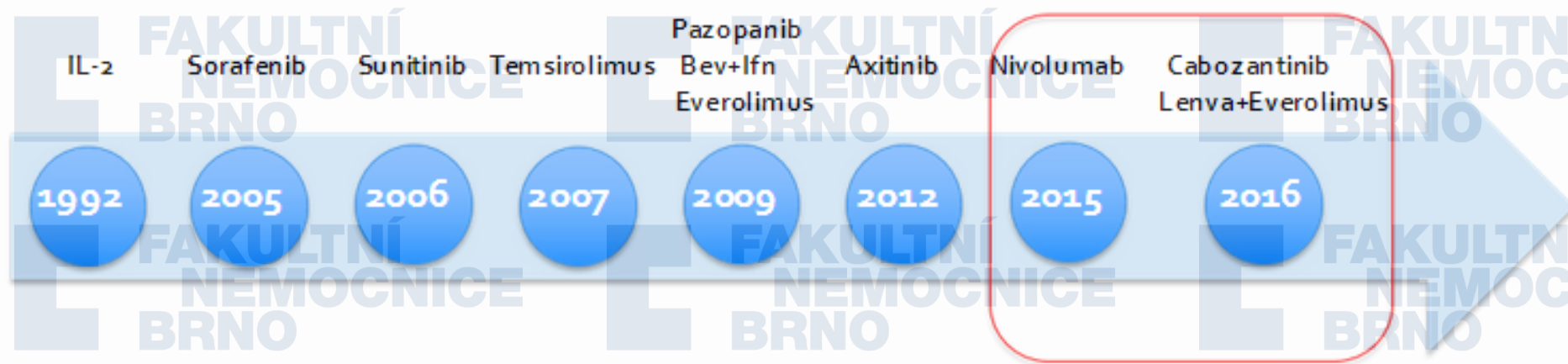
IMMUNOTHERAPY:
Using the Body To Fight Cancer



Patologická obrana nádoru
před imunitním systémem



FDA approved regimen for advanced RCC



FIRST-LINE THERAPY
(alphabetical by category and preference)

- Clinical trial
- Pazopanib (category 1, preferred)
- Sunitinib (category 1, preferred)
- Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1)
- Temsirolimus (category 1 for poor-prognosis patients,^f category 2B for selected patients of other risk groups)
- Axitinib
- Cabozantinib (for poor- and intermediate-risk groups)^g
- High-dose IL-2 for selected patients^h
- Active surveillance for select, asymptomatic patientsⁱ

and
Best supportive care:^j
[See NCCN Guidelines for Palliative Care](#)
[See Evidence Blocks on KID-3A](#)

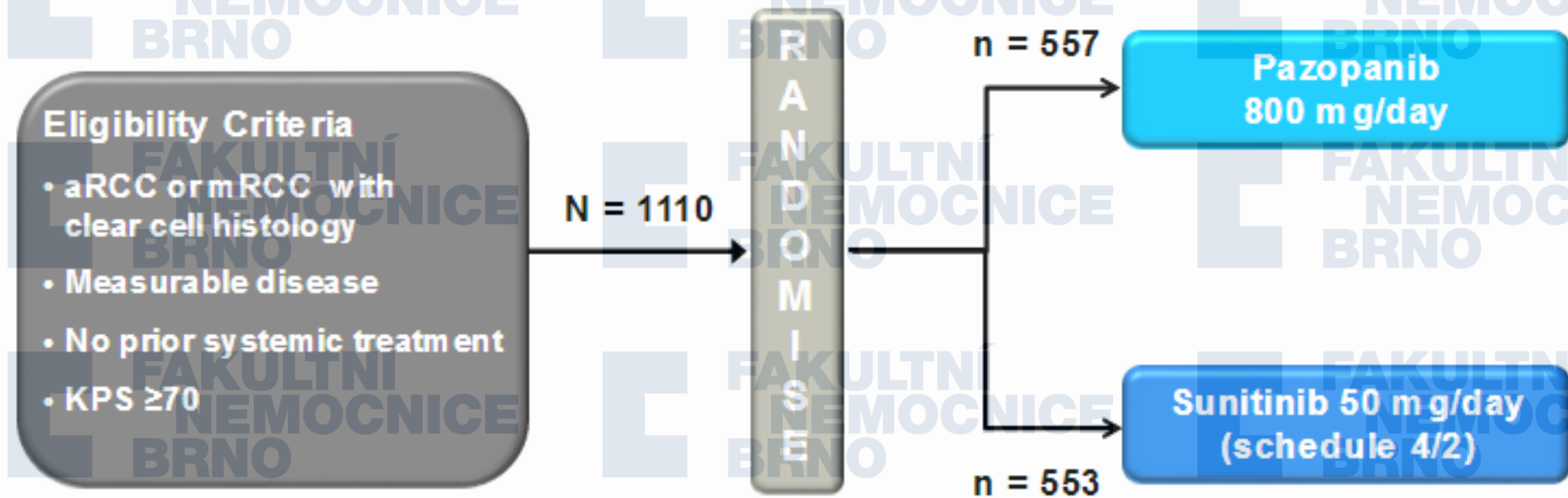
Relapse or
Stage IV and
surgically
unresectable

Predominant
clear cell
histology

Non-clear cell
histology

[See Systemic Therapy \(KID-5\)](#)

COMPARZ: Phase III Non-Inferiority Trial of Pazopanib vs Sunitinib: Study Design



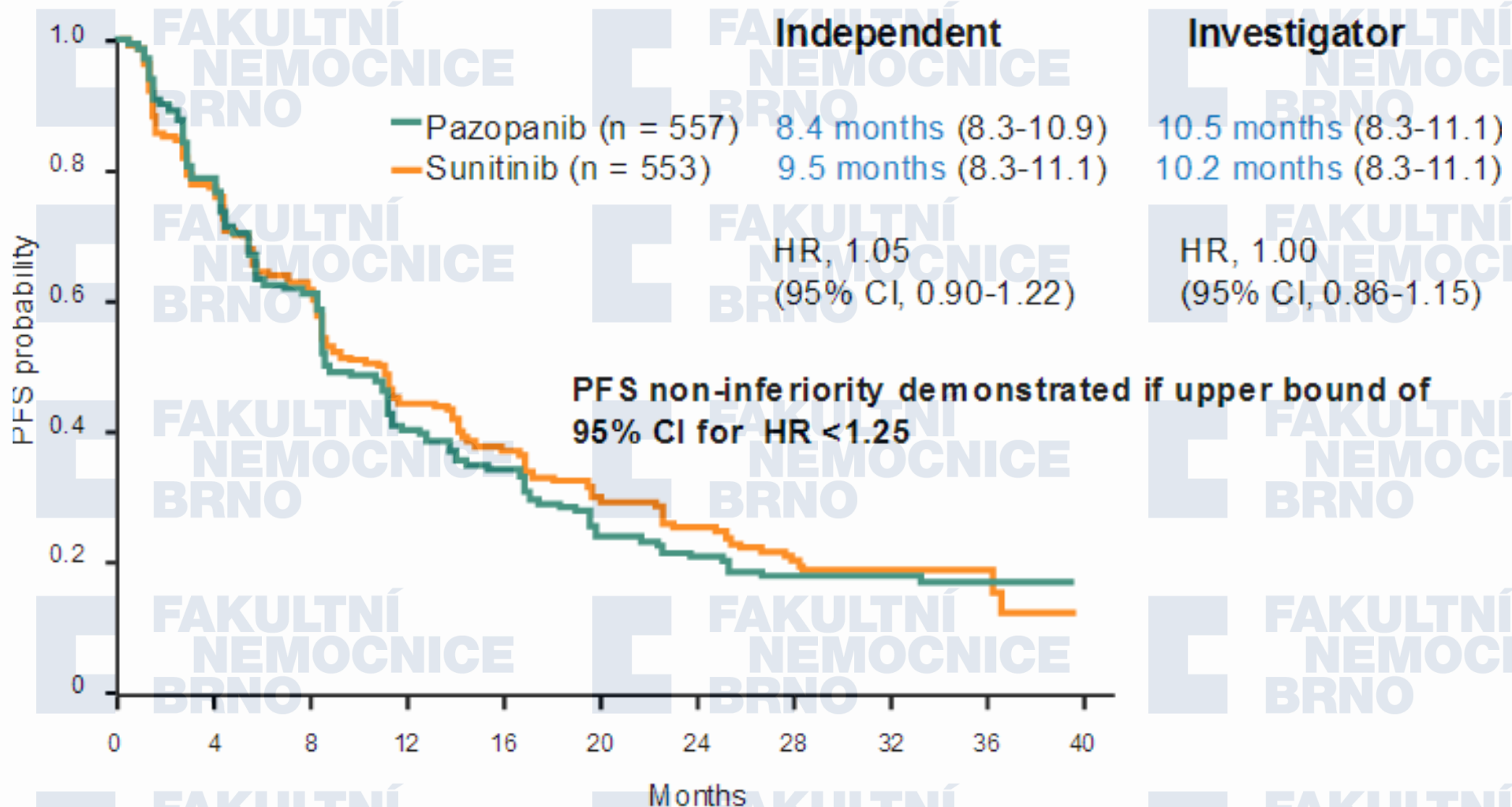
Primary endpoint: PFS for non-inferiority (independent review)

Secondary endpoints: OS, ORR, PRO, safety, QoL, and medical resource utilization

KPS, Karnofsky performance status; QoL, quality of life.

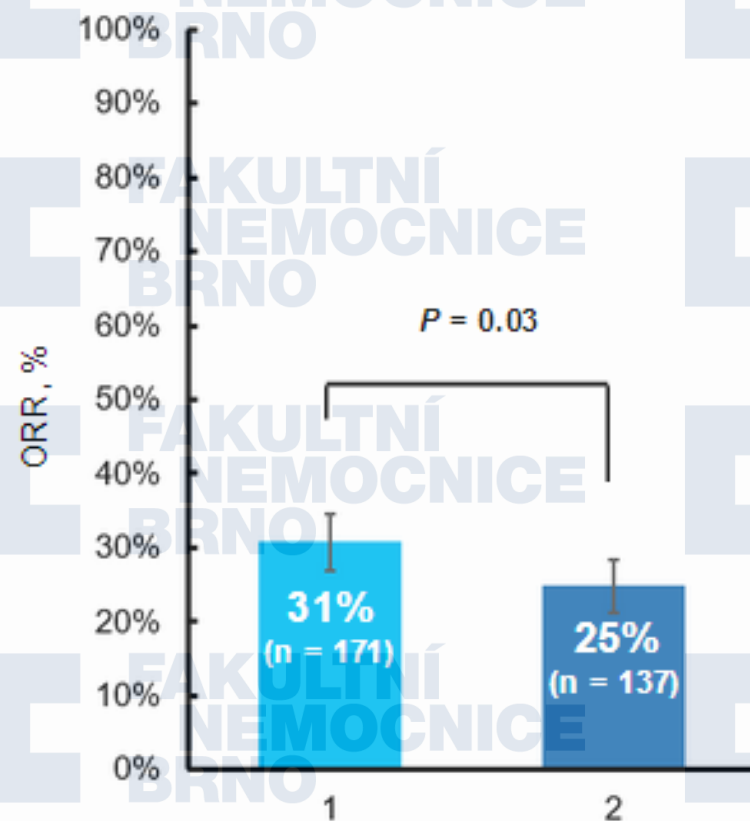
COMPARZ: Primary Efficacy Analysis (PFS ITT*)

PFS Assessment

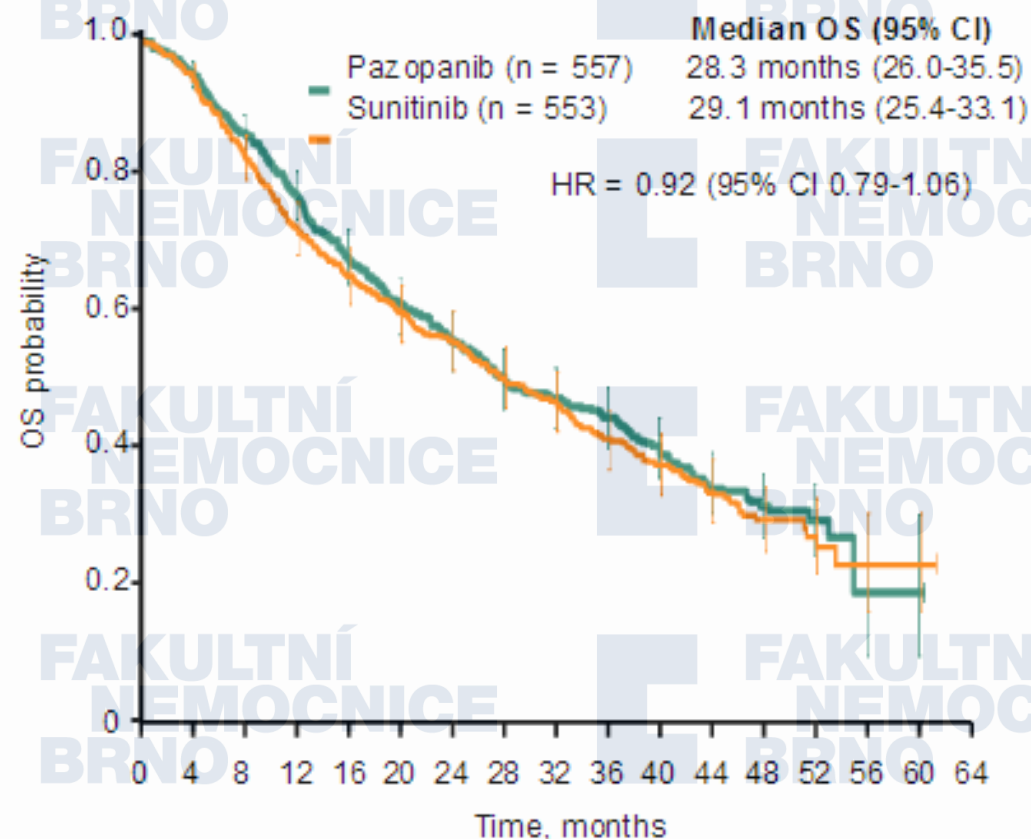


COMPARZ: Secondary Efficacy Analyses – ORR and OS

ORR^{1,a,b}



OS²



1. Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2013;369:722-731

2. Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2014;370:1769-1770.



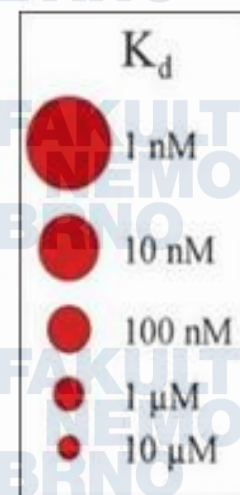
Kinase Selectivity of VEGFR TKIs Varies



Pazopanib



Sunitinib



- Sunitinib binds to 5 times more kinases than pazopanib with $K_d < 100$ nM.

COMPARZ: AEs Affecting $\geq 30\%$ of Patients in Either Group¹

	Pazopanib (n=554), %			Sunitinib (n=548), %		
	All grades	Grade 3/4		All grades	Grade 3/4	
Any event*	>99	59	15	>99	57	17
Diarrhoea	63	9	0	57	7	<1
Fatigue	55	10	<1	63	17	<1
Thrombocytopaenia	41	3	<1	78	6	0
Hypertension	46	15	<1	41	15	<1
Nausea	45	2	0	46	2	0
Decreased appetite	37	1	0	37	3	0
ALT increased	31	10	2	18	2	<1
Hair colour changes	30	0	0	10	<1	0
Hand-foot syndrome	29	6	0	50	11	<1
Taste alteration	26	<1	0	36	0	0

*2% of patients on pazopanib and 3% of patients on sunitinib had grade 5 AEs

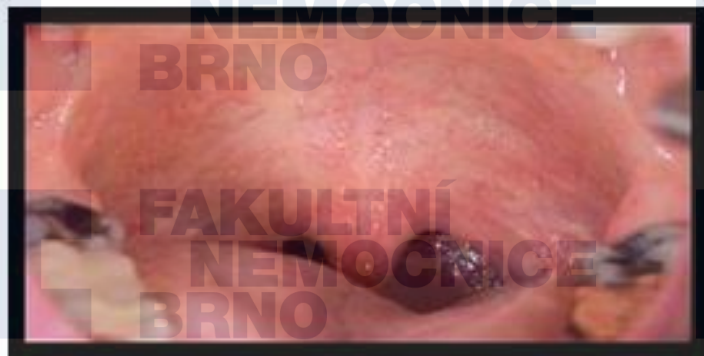
 Risk greater for sunitinib and 95% CI for relative risk does not cross 1

 Risk greater for pazopanib and 95% CI for relative risk does not cross 1

1. Motzer et al. *New Engl J Med* 2013;369:722-31 (supplementary mate

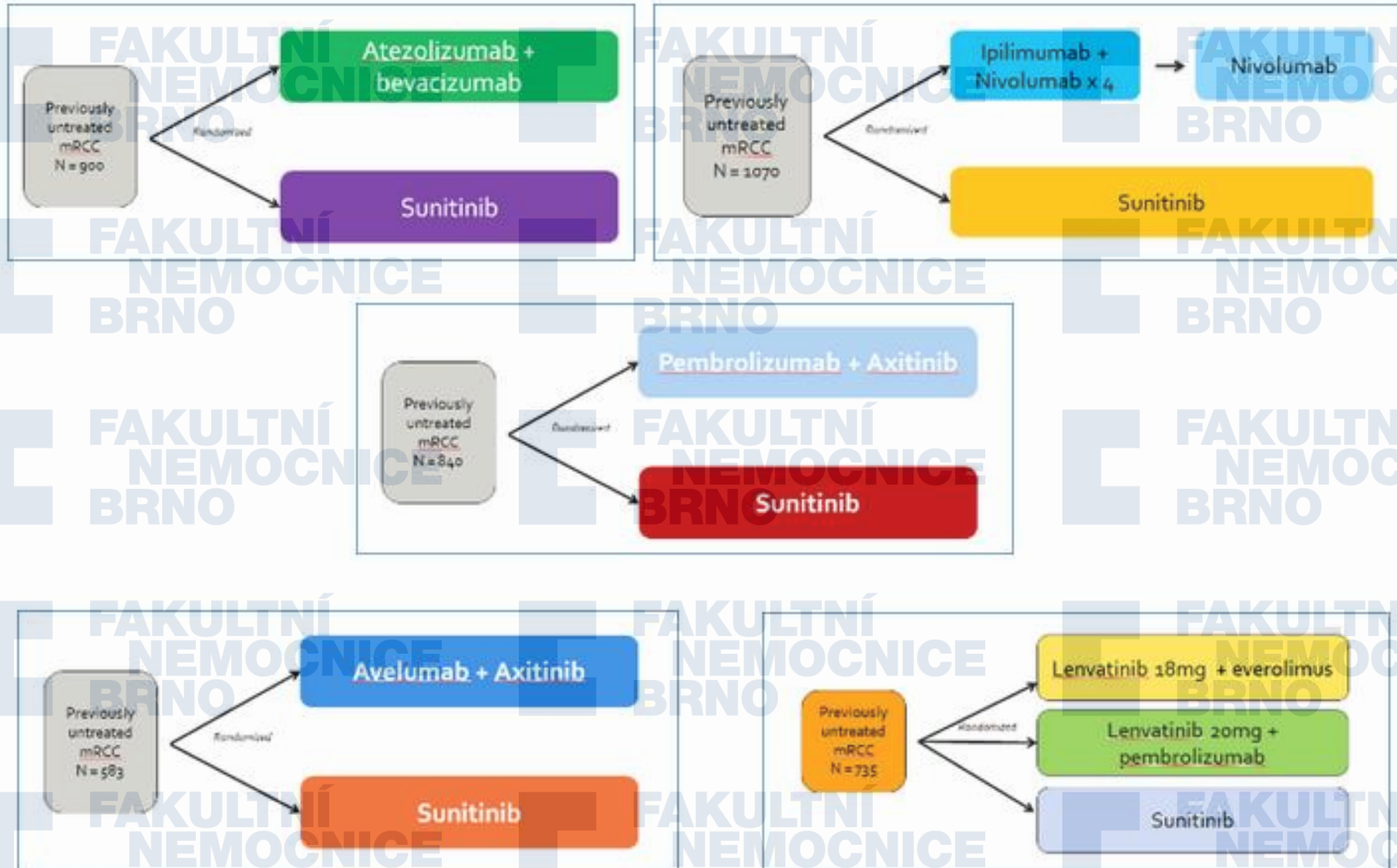


VEGF TKI – Common Toxicities:



- Hypertension
- Cardiomyopathy
- Fatigue
- Anorexia
- Diarrhea
- Mucositis
- Palmar - Plantar Erythrodysesthesia
- Cytopenias
- Transaminitis
- Thyroid dysfunction

Ongoing Phase III trials of IO combinations vs TKI in the first line setting





National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018 Kidney Cancer

NCCN Evidence Blocks™

SUBSEQUENT THERAPY^k
(alphabetical by category and preference)

- Clinical trial
- Cabozantinib (category 1, preferred)^l
- Nivolumab (category 1, preferred)^l
- Axitinib (category 1)
- Lenvatinib + everolimus (category 1)
- Everolimus
- Pazopanib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Bevacizumab (category 2B)
- High-dose IL-2 for selected patients^h (category 2B)
- Temsirolimus (category 2B)

2. linii zahájí asi 50%
pacientů

Relapse or
Stage IV and
surgically
unresectable

Predominant
clear cell
histology

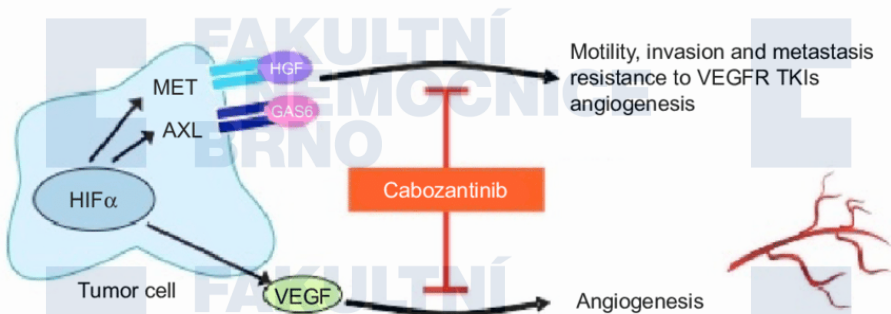
and

Best supportive care:^j

[See NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

[See Evidence Blocks on KID-4A](#)

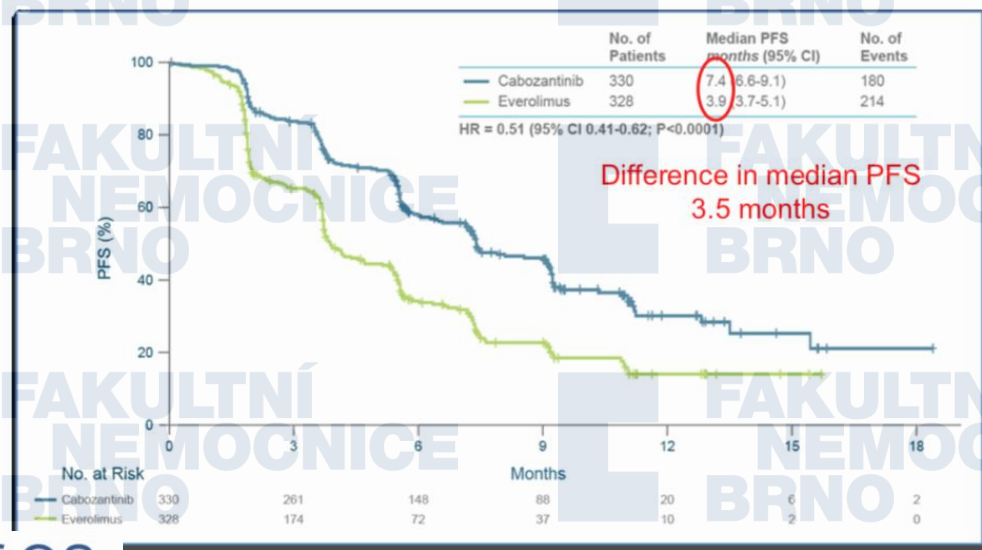
Cabozantinib ve 2. linii



researchgate.org

METEOR Kaplan Meier estimates of PFS

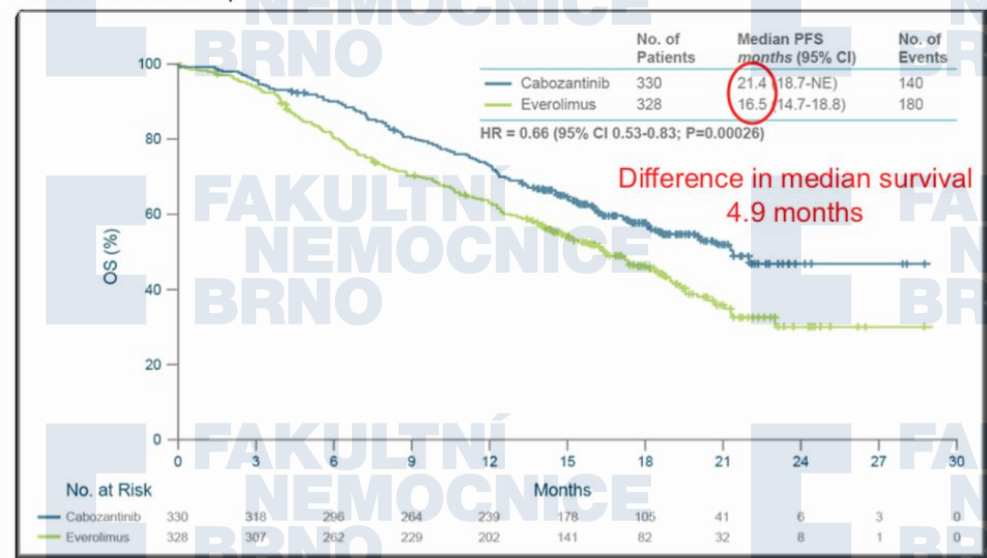
Cabozantinib significantly increases PFS (ITT)



METEOR Kaplan Meier estimates of OS

Cabozantinib significantly lowers risk of death (ITT)

Median follow-up = 18.7 months



nice.org.uk

Nivolumab ve 2. linii



Nivolumab vs Everolimus Beyond Progression CheckMate 025 Trial

- Randomized, open-label, phase 3 trial

- Patients with mRCC (N = 821)
- 1 or 2 prior antiangiogenic therapies
- KPS $\geq 70\%$
- Progression ≤ 6 months before enrollment

R

Nivolumab 3 mg/kg IV
every 2 weeks
(n = 410)

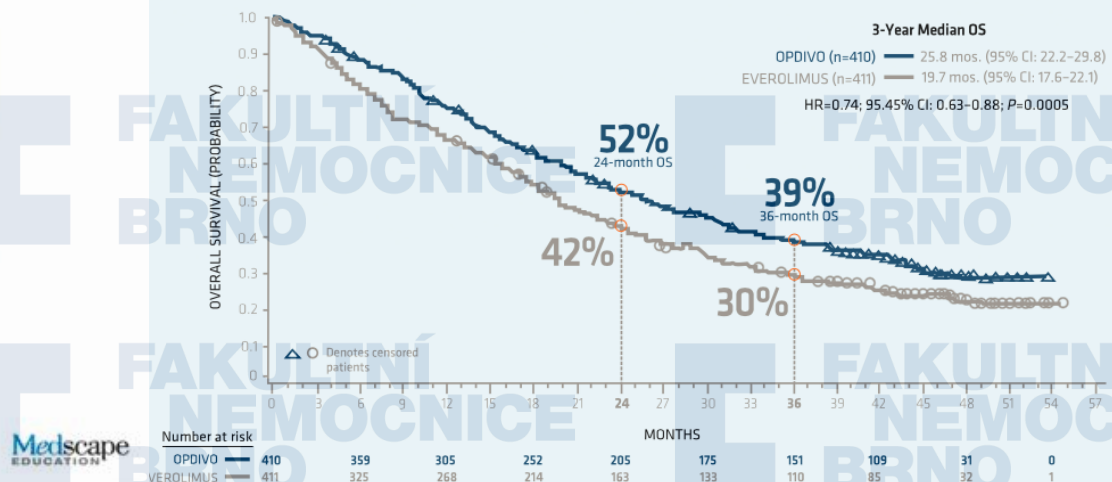
Everolimus 10 mg/day
(n = 411)

- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: ORR, PFS, safety, HRQoL

Motzer RJ, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.

In a Long-Term Follow-Up, Over 50% of Patients on OPDIVO Were Alive at 2 Years,¹¹ and Nearly 40% Were Alive at 3 Years³

Checkmate 025: Overall Survival Rates in a Long-Term Follow-Up³



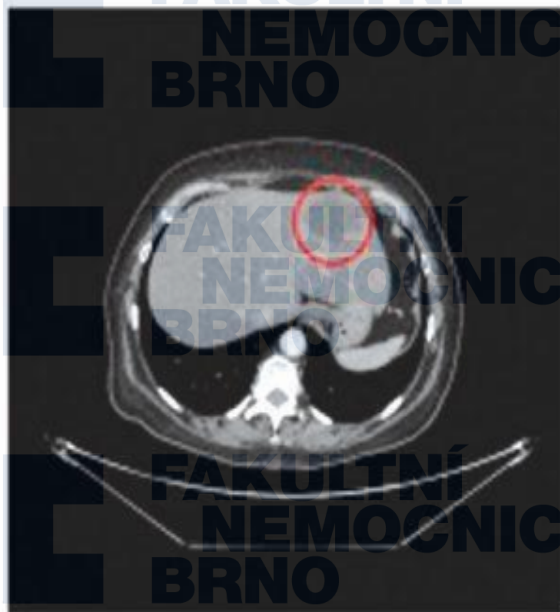
opdivohcp.com

Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Renal Cell Carcinoma

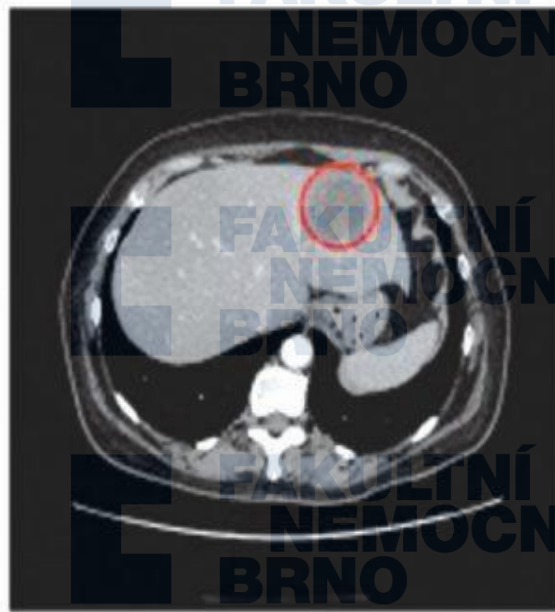
- In the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma, nivolumab reduced mortality by 27% compared with everolimus in the phase III CheckMate 025 trial.
- Median overall survival was 25 months with nivolumab and 19.6 months with everolimus.
- The benefit was seen regardless of PD-L1 expression.

ascopost.com

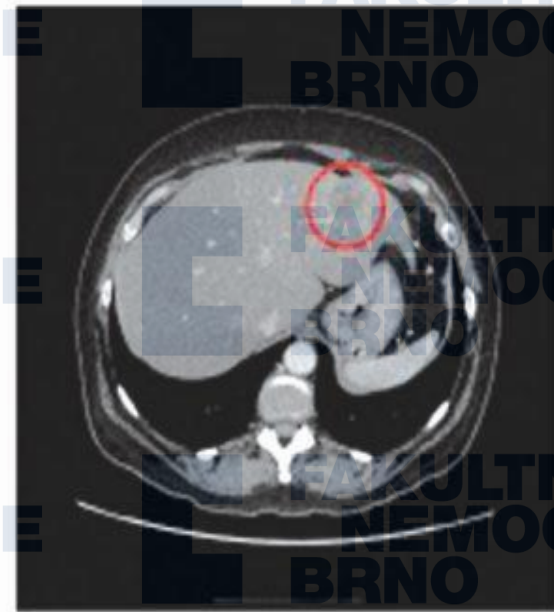
Baseline



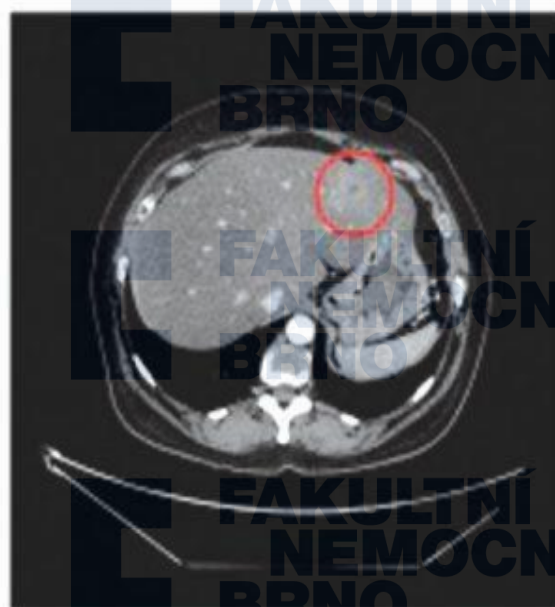
Week 12



Week 24

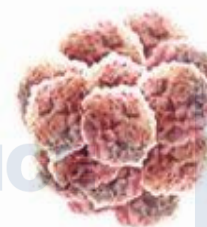


Week 52

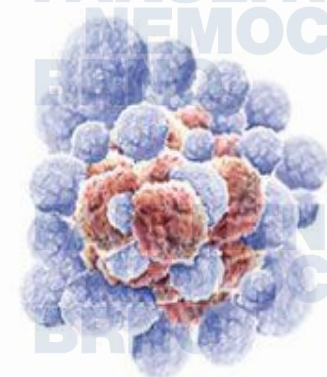


Pseudoprogrese:

- 7-10% pacientů s checkpoint inhibitory
- Infiltrace T-lymfocyty
- Zopakovat přeshetření za 4-8 týdnů



Tumor site



T-cell infiltration

Cena je počítána dle úhrady stanovené SÚKLeM, včetně 15 % DPH, částka nezahrnuje cenu chemoterapie. Dávka je počítána na průměrnou hmotnost 80kg a BSA 2m².

Kalkulace nejčastěji používaných režimů léčby.

Diagnóza	Režim	Cena za 1 cyklus	Cena za 3 měsíce léčby (84 dnů)
Kolorektální karcinom	Bevacizumab 5 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	31102,43	186614,58
	Cetuximab 500 mg/m ² /CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	58793,7	352762,20
	Panitumumab 6 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	56029,87	336179,23
	Bevacizumab 7,5 mg/kg/CHT à 3 týdny (např. XELOX)	466453,64	186614,58
	Aflibercept 4 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	31219,072	187314,43
Renální karcinom	Bevacizumab 10 mg/kg à 2 týdny do progresse/Roferon 9 MU 3× týdně	62204,86 3923,88/týden	373229,16 47086,56 420315,72
	Sutent 50 mg/den 4 týdny Interval opakování 6 týdnů	117465,06	234930,12
	Votrient 800 mg/den	2392,412den	200962,608
	Afinitor 5 mg/den	2992,825den	251397,3
	Axitinib 10 mg/den	5349,86den	449388,24
	Nexavar 800 mg/den	3261,62/den	273976,17
	Temsirolimus 25 mg 1× týdně do PD	21892,28	262707,36

Indikační omezení úhrady ?

Sunitinib je indikován v léčbě pacientů: 1) s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) po selhání léčby imatinibem pro neúčinnost nebo intoleranci, kteří vykazují ECOG performance status 0-1. 2) s metastatickým karcinomem ledvin, kteří vykazují ECOG performance status 0-1, a) jako lék první volby u pacientů s nízkým a středním rizikem v 1.linii mRCC, b) jako lék volby indikovaný v 2.linii mRCC pro všechny rizikové skupiny. Kontrola účinnosti léčby u metastatického karcinomu ledviny u pacientů se provádí 1x za 3 cykly jakoukoliv dostupnou zobrazovací metodou. Indikací k ukončení léčby je progresse onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 4 (závažná toxicita) jsou indikací k přerušení nebo ukončení léčby.

Indikační omezení úhrady ?

Pazopanib je hrazen k léčbě pacientů s pokročilým nemetastatickým nebo metastatickým karcinomem ledvin: 1. v první linii u nemetastatického karcinomu ledviny T4 , N0 - 1, M 0 inoperabilního či s ponechaným pooperačním nádorovým reziduem nebo u metastatického karcinomu ledviny s jakýmkoliv T i N a M 1, 2. ve druhé linii po selhání cytokinů. Pacienti musejí být ve výkonnostním stavu ECOG 0 -1, bez CNS metastáz, mají nízké až střední riziko dle MSKCC kritérií. Kontrola léčby se provádí jakoukoli dostupnou zobrazovací technikou v tříměsíčních intervalech. Léčba je u obou linií hrazena do progresse onemocnění.

Indikační omezení úhrady ?

Kabozantinib je hrazen ve druhé linii terapie pokročilého světlebuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčeny (stabilní a asymptomatické). Léčba je hrazena do progresse onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Indikační omezení úhrady ?

Axitinib je hrazen ve druhé linii terapie pokročilého karcinomu ledviny v léčbě pacientů, u kterých při předcházející léčbě cytokiny nebo sunitinibem došlo k progresi onemocnění. Pacienti musí být ve výkonnostním stavu ECOG 0-1, bez symptomatických CNS metastáz. Léčivý přípravek je hrazen do progresse onemocnění dle RECIST kritérií.

Indikační omezení úhrady ?

Nivolumab je v monoterapii hrazen: 1) k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění; 2) k léčbě pokročilého světlebuněčného renálního karcinomu po vyčerpání jedné až dvou linií terapie inhibitory tyrozinkinázy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni mTOR inhibitory; 3) k léčbě lokálně pokročilého (stádium IIIB) nebo

Indikační omezení úhrady ?

Everolimus je hrazen: 1) maximálně ve 3. linii terapie (včetně terapie cytokiny) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (předlčených sunitinibem nebo pazopanibem, případně též axitinibem či sorafenibem), u kterých došlo k progresi podle RECIST kritérií během VEGF-cílené terapie nebo po ní. 2) v kombinaci s exemestanem v léčbě postmenopauzálních žen

Závěr

- Každý rok 340 tisíc nových případů RCC celosvětově
- ČR dlouhodobě 1. místo v incidenci (27/100tis)
- Stratifikace do rizikových skupin (odhad prognózy, výběr léčby)
- Chemoterapie nefunguje
- Cílená léčba – **antiangiogenní** – nádorové mikroprostředí
- Imunoterapie – **obnovení protinádorové funkce** imunitního systému (nežádoucí účinky – autoimunitní poruchy)
 - 1. linie – sunitinib, pazopanib
 - 2. linie – cabozantinib, nivolumab, axitinib
 - 3. linie – everolimus, sorafenib
- Léčba dobře tolerovaná, paliativní, dlouhodobá a drahá