

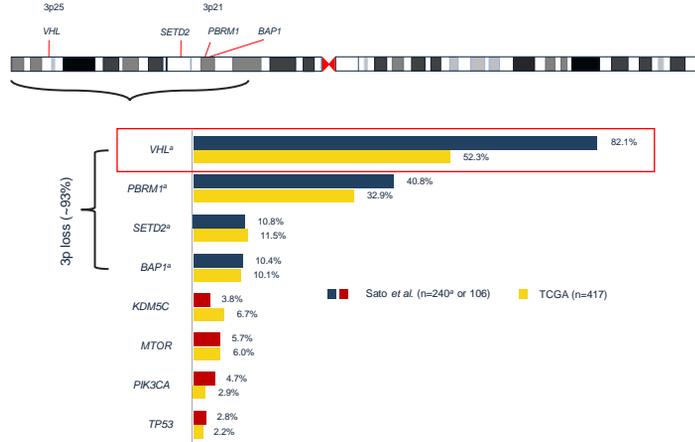
Факторы прогноза при раке ПОЧКИ

Попов Александр Михайлович
Заведующий отделением онкоурологии,
ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ,
кандидат медицинских наук,
Москва

**~ у 25-30% больных ПКР на момент
установления диагноза уже определяются
метастазы**

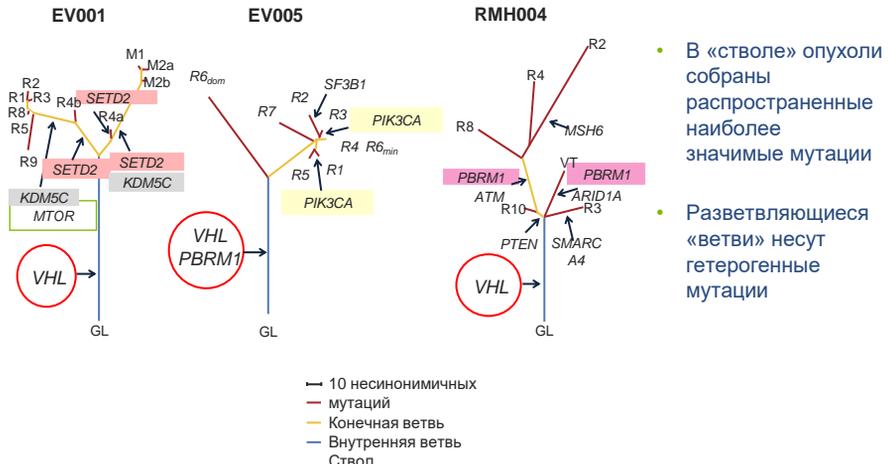
**~ у 20-40% пациентов болезнь
приобретает системный характер
в разные сроки после оперативного
лечения**

Наиболее частые мутации, идентифицированные в образцах при ПКР



Hakimi AA, et al. *Nat Genet* 2013;45:849-50; 2. Sato X, et al. *Nat Genet* 2013;45:860-7; The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2013;499:43-9; Figure adapted from: Hakimi AA, et al. *Nat Genet* 2013;45:849-50.

Метастатический ПКР - VEGF-обусловленное заболевание



ccRCC, clear-cell RCC; PBRM1, polybromo-1; VHL, von Hippel-Lindau.

Gerlinger M, et al. *Nat Genet* 2014;46:225-36; Yap TA, et al. *Sci Transl Med* 2012;4:127ps10.

- В «стволе» опухоли собраны распространенные наиболее значимые мутации
- Разветвляющиеся «ветви» несут гетерогенные мутации

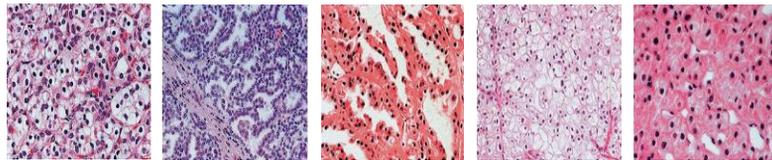
Факторы прогноза

- **Анатомические** (размер опухоли, инвазия капсулы почки, инвазия ЧЛС, вовлечение надпочечника, регионарных л/у, наличие отдаленных метастазов)
- **Гистологические** (степень дифференцировки опухолевых клеток, вариант строения, саркоматоидная дифференцировка, микрососудистая инвазия, некроз опухоли)
- **Клинические** (статус активности, локальные симптомы, кахексия, анемия, тромбоцитоз, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, С-реактивный белок, альбумин)
- **Молекулярные** (CaIX, VEGF, HIF, ki-67, p53, p21, E-kadherin, osteopontin, CD44)

EAU Guidelines 2017

Морфологические варианты ПКР

Классификация ВОЗ 2004 г включает более 50 различных типов рака почки (Саркоматоидный вариант может сочетаться с разными типами)
Недифференцированный тип и карцинома собирательных канальцев составляет 2 других типа РП, приведенных в классификации AJCC



Тип	Светло-клеточный	Папиллярный тип 1	Папиллярный тип 2	Хромобный	Онкоцитомы
Случаи (%)	75%	5%	10%	5%	5%
Ассоциированные мутации	<i>VHL</i>	<i>c-Met</i>	<i>FH</i>	<i>BHD</i>	<i>BHD</i>

BHD=Birt-Hogg-Dubé; FH=fumarate hydratase; VHL= von Hippel-Lindau.

Linehan WM et al. *J Urol*. 2003;170:2163-2172.

Прогноз в зависимости от гистологического варианта ПКР

- Проведен ретроспективный анализ данных 1984 – 2011г.г.
- Включено 1943 больных папиллярным ПКР и 5600 больных светлоклеточным ПКР, после хирургического лечения
- Участвовали 11 центров Европы и Северной Америки
- Медиана наблюдения – 64,6 месяца

Резюме: у неметастатических больных пПКР тип I по сравнению с пациентами свПКР риск смерти ниже на 69% ($p = 0,044$), риски смерти больных пПКР тип II и свПКР не отличаются ($p = 0,722$)

пПКР – папиллярный почечно-клеточный рак
свПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак

Wagener N и соавт. PLOS one, 2017

Системная терапия больных распространенным ПКР

- Проведен ретроспективный мета-анализ 49 исследований
- Включено 7771 больных ПКР, из них свПКР – 6300 (83,1%), несвПКР – 1244 (16%), с саркоматоидным компонентом – 227 (2,9%)
- Ответ на таргетную терапию несвПКР – 10,5%, что достоверно ниже по сравнению с больными свПКР ($p < 0,001$);

Vera-Badillo F и соавт. Eur Urol, 2015

Выживаемость больных распространенным ПКР

	несвПКР	свПКР
ВБП	7,4 мес	10,5 мес.
ОВ	13,4 мес.	15,7 мес.

различия статистически достоверны

Vera-Badillo F и соавт. Eur Urol, 2015

Влияние на прогноз саркоматоидного компонента (регистр клиники Мейо)

- 411 больных ПКР, Фурман IV, из них 204 с саркоматоидным компонентом
- Всем проведено хирургическое лечение
- Изучено влияние анатомических, гистологических и клинических факторов на прогноз

Zhang BY и соавт. BJUI, 2014

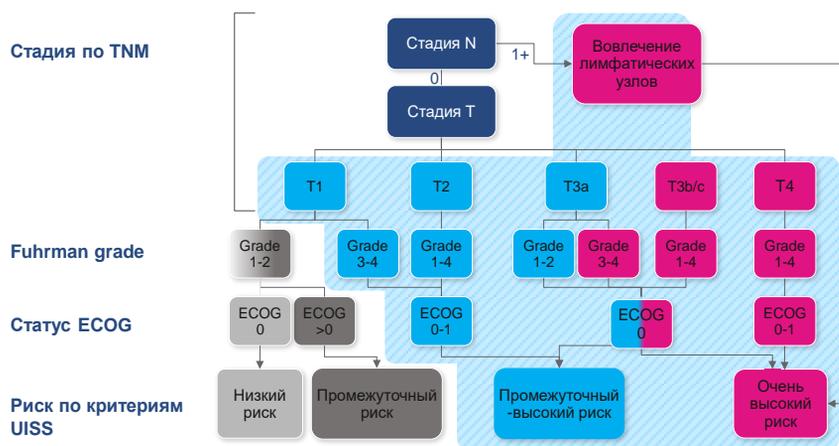
Данные многофакторного анализа для больных с саркоматоидным компонентом

Вероятность смерти выше:

- В два раза при наличии стадии pT2-4, по сравнению со стадией pT1
- В 1,5 раза при поражении регионарных л/у (pN+)
- в два раза при наличии отдаленных метастазов (M+)
- В два раза при наличии в опухоли коагуляционного некроза
- Каждые 10% содержания саркоматоидного компонента повышают риск смерти на 6%

Zhang BY и соавт. BJUI, 2014

Модифицированные критерии UISS



Zisman A et al. *J Clin Oncol.* 2002;20:4559-4566.

Исследования адъювантных режимов у больных ПКР

- ASSURE: сунитниб vs сорафениб
- S-TRAC: сунитниб vs плацебо
- PROTECT: пазопаниб vs плацебо
- ATLAS: акситиниб vs плацебо
- SORCE: сорафениб 1 год vs сорафениб 3 года vs плацебо

Подбор лекарственного лечения рака почки осуществляется на основании определенных критериев неблагоприятного прогноза:

Критерии Моцера (эра до-таргетной-терапии):

- соматический статус по шкале Карнофски < 80%,
- уровень ЛДГ в 1,5 раза выше нормы,
- высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл),
- уровень гемоглобина < 130 г/л
- время от постановки диагноза до начала лечения < 1год

Критерии Хенга (эра таргетной терапии):

- соматический статус по шкале Карнофски < 80%
- время от постановки диагноза до начала лечения < 1год
- анемия
- повышение уровня нейтрофилов
- повышения уровня тромбоцитов
- гиперкальциемия

Heng DY 2009, Motzer R. 2002

Прогностические группы коррелируют с выживаемостью больных раком почки

- ✓ Группа **благоприятного** прогноза (0 критериев)
- ✓ Группа **промежуточного** прогноза (1 или 2 критерия)
- ✓ Группа **неблагоприятного** прогноза (3 и более критериев)

Общая выживаемость (мес.)	Прогностическая модель	
	Motzer	Heng
Благоприятный прогноз	30	37
Промежуточный прогноз	14	27
Неблагоприятный прогноз	5	8,8

Паллиативная нефрэктомия

Количество больных	Паллиативная нефрэктомия	Медиана общей выживаемости
3245	Да	20,6 мес.
	982 (59%)	
исключены		p < 0.0001
1587 (49%)	Нет	
метакхронное метастазирование	676 (41%)	9,5 мес.

Heng DY et al. *Eur Urol.* 2014;66:704-710

Паллиативная нефрэктомия

Количество факторов прогноза	Паллиативная нефрэктомия, (медиана общей выживаемости)		p
	да	нет	
1	30,4 мес.	22,5 мес.	0.002
2	20,2 мес.	10,2 мес.	< 0.001
3	15,9 мес.	10,0 мес.	< 0.001
4	6,0 мес.	5,4 мес.	0.166
5	2,8 мес.	3,6 мес.	0.504

Heng DY et al. *Eur Urol.* 2014;66:704-710

Для чего нужна диагностика прогноза у пациентов с метастатическим ПКР

- ПКР – гетерогенное заболевание с различными вариантами течения ¹
- Установлены факторы риска, коррелирующие с прогнозом течения мПКР и эффективностью хирургических и медикаментозных методов лечения
- Определение прогноза позволяет сформировать гомогенные когорты для стандартизации подходов к лечению ² и грамотного расходования ресурсов здравоохранения
- Определение факторов риска и прогноза позволяет принять обоснованное решение в отношении конкретного пациента:
 - целесообразность циторедуктивной нефрэктомии
 - выбор системной терапии ³

1. A. Volpe, J.J. Patard. Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma. *World J Urology* 2010, 28 (3): 319-327.

2. G. Procopio, E. Verzoni, R. Iacovelli et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *British Journal of Cancer* (2012) 107, 1227-1232

3. M. Santoni, M. de Tursi, A. Felici et al. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2013; 13 (6): 697-709