

# Výsledky léčby v závislosti na skóre MSKCC se zaměřením na pacienty s metastatickým renálním karcinomem se středním rizikem, kteří byli léčeni v 1. linii sunitinibem – rozsáhlá analýza dat z českého registru RENIS

## Úvod

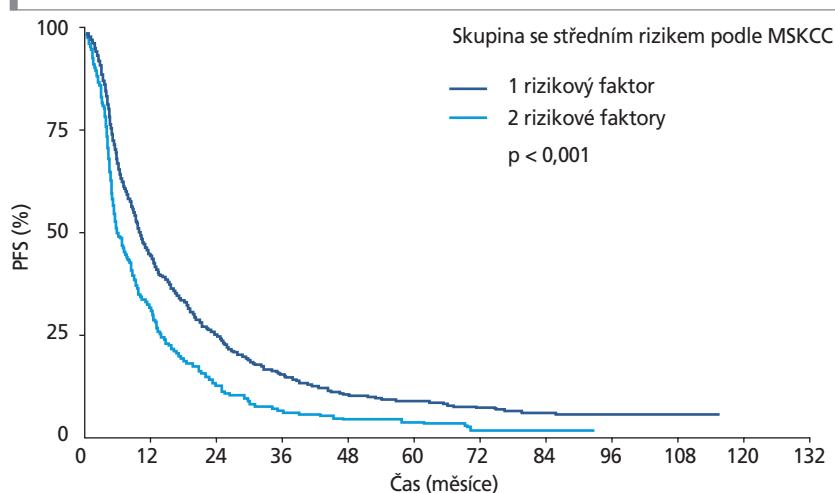
Renální karcinom (RCC) představuje časté nádorové onemocnění, u kterého v současné době narůstá incidence v rozvojových zemích. Zavedení cílených terapií a checkpoint inhibitorů vedlo k významným změnám managementu metastatického RCC (mRCC), a v důsledku toho i k signifikantnímu zlepšení přežití pacientů. Pro predikci výsledků léčby pacientů s mRCC, kteří jsou léčeni systémovými terapiemi, byla navržena řada prognostických modelů. Prognostický model Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), který vyvinuli Motzer a spol., se běžně využívá jak v rámci klinických studií, tak i v běžné klinické praxi. V tomto modelu jsou pacienti na základě počtu rizikových faktorů klasifikováni do 3 prognostických skupin – tj. do skupiny s dobrou prognózou (žádný rizikový faktor), střední prognózou (1 nebo 2 rizikové faktory) a špatnou prognózou (3 a více rizikových faktorů).

Antiangiogenní tyrosinkinázové inhibitory, jako jsou např. sunitinib a pazopanib, již prokázaly svoji bezpečnost a účinnost u pacientů s dobrou nebo střední prognózou dle MSKCC, a staly se proto standardem péče v 1. linii systémové léčby RCC. I když se cílené léky používají na celém světě, existuje jen malý počet rozsáhlých studií porovnávajících jejich účinnost u pacientů s mRCC s ohledem na skóre MSKCC mimo klinické studie. Přitom platí, že asi 50–60 % všech pacientů s mRCC spadá do skupiny se středním rizikem dle MSKCC. Je třeba také brát na vědomí, že tato skupina je s ohledem na typ a počet rizikových faktorů tvořena heterogenní populací pacientů.

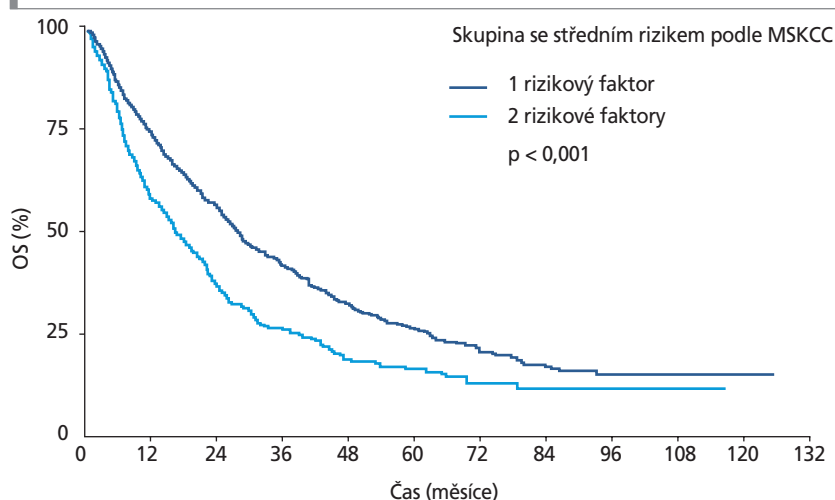
## Cíl studie

Cílem předložené retrospektivní studie, založené na datech z českého registru, bylo analyzovat vliv skóre MSKCC na výsledky léčby v rozsáhlé kohortě pacientů s mRCC,

obrázek 1 Přežití bez progresu (PFS) podle počtu rizikových faktorů ve skupině se středním rizikem podle MSKCC (Podle 1)



obrázek 2 Celkové přežití (OS) podle počtu rizikových faktorů ve skupině se středním rizikem podle MSKCC (Podle 1)



kterí byli v 1. linii léčeni sunitinibem, a to se zaměřením na skupinu se středním rizikem.

## Metodika

Do retrospektivní analýzy byli zařazeni dospělí pacienti s mRCC, kteří byli v období

mezi květnem 2006 a lednem 2018 léčeni v České republice sunitinibem v 1. linii. Vyloučena byla data pacientů, kteří před léčbou sunitinibem absolvovali chemoterapii nebo léčbu cytokiny. V celé kohortě bylo hodnoceno přežití bez progresu (PFS), cel-

tabulka 1 Míra objektivních odpovědí, celkové přežití a přežití bez progresu u pacientů léčených sunitinibem s ohledem na zařazení do rizikové skupiny podle MSKCC (Podle 1)

Výsledky léčby	Skupina rizika podle MSKCC					
	Dobrá prognóza	Střední prognóza	Špatná prognóza	Střední prognóza		Všichni pacienti
				1 rizikový faktor	2 rizikové faktory	
<b>Celková objektivní odpověď</b>						
n	806	1 450	134	969	481	2 390
Míra objektivních odpovědí*	33,0 %	24,1 %	13,4 %	26,7 %	18,7 %	26,5 %
	p < 0,001			p = 0,001		
Kompletní odpověď	7,4 %	4,6 %	0,7 %	5,8 %	2,1 %	5,3 %
Částečná odpověď	25,6 %	19,5 %	12,7 %	20,9 %	16,6 %	21,2 %
Stabilní nemoc	35,1 %	32,9 %	18,7 %	33,7 %	31,2 %	32,8 %
Progrese onemocnění	15,9 %	24,0 %	39,6 %	22,7 %	26,6 %	22,1 %
Nehodnotitelné	16,0 %	19,0 %	28,4 %	16,8 %	23,5 %	18,5 %
<b>Celkové přežití (OS)</b>						
n	806	1 450	134	969	481	2 390
Medián OS (95% CI)	44,7 měs. (40,9–50,5)	24,1 měs. (21,9–26,0)	9,5 měs. (7,2–14,1)	28,2 měs. (25,9–30,7)	16,2 měs. (14,5–20,2)	28,5 měs. (26,3–30,5)
	p < 0,001			p < 0,001		
1leté OS (95% CI)	85,0 % (82,4–87,6)	69,1 % (66,6–71,7)	44,3 % (35,0–53,7)	74,3 % (71,4–77,2)	58,0 % (53,1–62,9)	73,3 % (71,4–75,2)
3leté OS (95% CI)	57,3 % (53,4–61,3)	37,1 % (34,1–40,1)	9,6 % (3,1–16,2)	42,0 % (38,3–45,7)	26,3 % (21,4–31,2)	42,9 % (40,5–45,2)
5leté OS (95% CI)	35,6 % (31,2–40,1)	23,4 % (20,4–26,4)	3,2 % (0,0–8,8)	26,5 % (22,7–30,3)	16,5 % (11,8–21,2)	26,8 % (24,3–29,2)
10leté OS (95% CI)	13,5 % (8,1–18,9)	13,8 % (10,5–17,0)	0 % (0,0–0,0)	15,1 % (11,0–19,1)	0 % (0,0–0,0)	12,7 % (9,8–15,7)
<b>Přežití bez progresu (PFS)</b>						
n	806	1 450	134	969	481	2 390
Medián PFS (95% CI)	17,0 měs. (15,4–18,8)	9,0 měs. (8,3–9,5)	4,5 měs. (3,9–6,1)	10,1 měs. (9,4–11,4)	6,2 měs. (5,5–7,5)	10,6 měs. (9,9–11,5)
	p < 0,001			p < 0,001		
1leté PFS (95% CI)	61,8 % (58,3–65,3)	40,7 % (38,0–43,4)	20,8 % (13,1–28,5)	45,1 % (41,8–48,4)	31,6 % (27,1–36,1)	46,9 % (44,7–49,0)
3leté PFS (95% CI)	25,1 % (21,7–28,5)	13,0 % (11,0–15,1)	1,8 % (0,0–5,1)	15,9 % (13,2–18,6)	7,0 % (4,2–9,7)	16,6 % (14,9–18,4)
5leté PFS (95% CI)	10,4 % (7,7–13,2)	8,0 % (6,2–9,8)	1,8 % (0,0–5,1)	9,7 % (7,3–12,0)	4,5 % (2,1–6,9)	8,4 % (7,0–9,9)
10leté PFS (95% CI)	3,7 % (1,2–6,2)	0 % (0,0–0,0)	0 % (0,0–0,0)	0 % (0,0–0,0)	0 % (0,0–0,0)	3,7 % (2,1–5,3)

\*Kompletní + částečná odpověď dohromady; CI – interval spolehlivosti; MSKCC – skóre modelu Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n = počet zahrnutých pacientů

kové přežití (OS) a dosažená míra objektivních odpovědí (ORR), a to na základě počtu rizikových faktorů ve střední skupině rizika podle MSKCC.

Sunitinib byl podáván perorálně ve standardním schváleném dávkování do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo do odmítnutí léčby pacientem. Dočasné přerušení léčby nebo redukce dávky pro toxicitu byly prováděny v souladu s pokyny pro klinickou praxi. O následné protinádorové terapii po progresi onemocnění rozhodoval ošetřující lékař.

Data byla čerpána z registru RENIS, který vznikl v roce 2007 a dnes zahrnuje asi 95 % pacientů s mRCC, kteří jsou cílenou terapií v České republice léčení. Registr

RENIS poskytoval retrospektivní anonymizovaná data o výchozích klinických charakteristikách pacientů a údaje o předchozí léčbě mRCC, laboratorních parametrech, postupu léčby a jejích výsledcích a údaje o toxicitě, které jsou aktualizovány 2x za rok (<http://renis.registry.cz>).

Klinický stav pacientů byl v průběhu léčby průběžně hodnocen. Fyzické vyšetření a rutinní laboratorní testy byly prováděny alespoň každých 6 týdnů, vyšetření výpočetní tomografií každé 3 až 4 měsíce. Objektivní odpověď nádoru byla hodnocena podle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors v1.1) a byla popsána jako: kompletní odpověď (CR), částečná odpověď (PR), stabilní nemoc (SD) nebo

progrese onemocnění (PD). Do parametru ORR byli zahrnuti pacienti, kteří dosáhli CR a PR.

### Výsledky

Sunitinibem bylo v 1. linii léčeno celkem 2 390 pacientů s mRCC. Podle skóre MSKCC spadalo do skupiny s dobrou prognózou 806 (33,7 %) pacientů, do skupiny se středním rizikem 1 450 (60,7 %) pacientů a špatnou prognózu mělo 134 (5,6 %) pacientů. V rámci skupiny se středním rizikem mělo 969 pacientů jeden rizikový faktor a 481 pacientů mělo dva rizikové faktory.

Z 2 390 nemocných bylo 1 723 (72,1 %) mužů a 667 (27,9 %) žen. Medián věku v době stanovení diagnózy byl 60,3 roku.

Světlobuněčný karcinom byl diagnostikován u 94,6 % nemocných a papilární karcinom u 4,5 % nemocných (každá z ostatních variant u < 1 % pacientů). V době stanovení diagnózy bylo onemocnění zachyceno v následujících stadiích: stadium I (14,6 %), stadium II (12,9 %), stadium III (18,7 %), stadium IV (42,4 %) a neznámé stadium (11,5 %).

V rámci celé kohorty činil medián PFS 10,6 měsíce (95% CI: 9,9–11,5) a medián OS 28,5 měsíce (95% CI: 26,3–30,5). Dosažená ORR byla 26,5 %. Každý z individuálních rizikových faktorů podle MSKCC vykazoval v rámci statistické analýzy (Coxův model proporcionálních rizik) signifikantní asociaci s PFS a OS. Délky PFS a OS se tak u pacientů lišily podle toho, do jaké rizikové skupiny patřili (tabulka 1). Ve skupině s dobrou prognózou byl medián PFS 17,0 měsíců (95% CI: 15,4–18,8), ve skupině se středním rizikem 9,0 měsíců (95% CI: 8,3–9,5) a ve skupině se špatnou prognózou 4,5 měsíce (95% CI: 3,9–6,1). Podobný trend platil i v případě OS: mediány OS byly 44,7 měsíce (95% CI: 40,9–50,5) při dobré prognóze, 24,1 měsíce (95% CI: 21,9–26,0)

při středním riziku a 9,5 měsíce (95% CI: 7,2–14,1) u pacientů se špatnou prognózou. U pacientů se středním rizikem činila míra 1letého OS 69,1 % (95% CI: 66,6–71,7), 3letého OS 37,1 % (95% CI: 34,1–40,1), 5letého OS 23,4 % (95% CI: 20,4–26,4) a 10letého OS 13,8 % (95% CI: 10,5–17,0).

Pacienti s dobrou prognózou dosahovali ORR 33,0 %, u pacientů se středním rizikem to bylo 24,1 % a u pacientů se špatnou prognózou 13,4 % ( $p < 0,001$ ).

Pokud byly hodnoceny mediány PFS a OS pouze u pacientů se středním rizikem podle MSKCC, dosažené výsledky se lišily podle toho, zda byl přítomen jeden, nebo dva rizikové faktory. U pacientů s jedním rizikovým faktorem byl dosažen medián PFS 10,1 měsíce (95% CI: 9,4–11,4) a medián OS 28,2 měsíce (95% CI: 25,9–30,7). U pacientů se dvěma rizikovými faktory byl medián PFS 6,2 měsíce (95% CI: 5,5–7,5) a medián OS 16,2 měsíce (95% CI: 14,5–20,2) (obrázek 1 a 2). Obdobný rozdíl byl pozorován i v případě ORR: u pacientů s jedním rizikovým faktorem byla ORR 26,7 % vs. 18,7 % u pacientů se dvěma rizikovými faktory ( $p = 0,001$ ).

## Závěr

Výsledky této retrospektivní studie demonstrovaly vhodnost modelu MSKCC pro prognostickou stratifikaci pacientů s mRCC léčených v 1. linii sunitinibem. V rámci skupiny se středním rizikem dle MSKCC byly popsány signifikantní rozdíly ve výsledcích mezi pacienty s jedním a dvěma rizikovými faktory. Zdá se tedy, že další dělení této velké a heterogenní skupiny má význam a pacienti s jedním a dvěma rizikovými faktory tvoří rozdílné populace. Počet rizikových faktorů by proto měl být brán do úvahy, a to jak při navrhování budoucích klinických studií, tak i při interpretaci jejich dat. Jedná se o jednu z dosud nejrozsáhlejších studií popisujících výsledky léčby sunitinibem s ohledem na rizikové skupiny podle MSKCC.

■ Zpracovala Mgr. Jana Hodačová

## Literatura

1 Fiala O, Finek J, Poprach A, et al. Outcomes according to MSKCC risk score with focus on the intermediate-risk group in metastatic renal cell carcinoma patients treated with first-line sunitinib: a retrospective analysis of 2390 patients. *Cancers (Basel)* 2020;12(4). doi: 10.3390/cancers12040808.

## Komentář ke studii

doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D. | Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN, Plzeň

Rozsáhlá retrospektivní analýza dat pacientů s metastatickým renálním karcinomem z registru RENIS ukazuje využitelnost modelu MSKCC ke stanovení prognózy pacientů léčených sunitinibem v 1. linii. Celkovým počtem 2 390 pacientů se jedná o dosud největší provedenou studii podobného zaměření. Její výsledky týkající se četnosti léčebných odpovědí, celkového přežití a přežití bez progresu pro jednotlivé prognostické podskupiny lze dobře využít pro případné budoucí studie jako „benchmark data“ vycházející z reálné klinické praxe. Dále výsledky této studie ukazují rozdílnou prognózu mezi pacienty s jedním a dvěma rizikovými faktory v rámci střední prognostické skupiny. Toto zjištění na velkém souboru pacientů potvrzuje význam stratifikace této početné heterogenní prognostické podskupiny.

Model MSKCC byl původně navržen a validován u pacientů s mRCC léčených cytokiny před příchodem cílené léčby. Dalším rozšířeným prognostickým modelem je IMDC, který byl následně navržen a ověřen u pacientů léčených kinázovými inhibitory. V obou případech se jedná o složené prognostické modely kombinující laboratorní a klinické parametry, přičemž se oba dva modely do značné míry shodují a převážná většina pacientů spadá do stejné rizikové skupiny. Oba modely jsou používány v běžné klinické praxi, jakož i při navrhování a interpretaci výsledků klinických studií. Některé studie ukázaly, že model IMDC je o něco vhodnější u pacientů léčených cílenou léčbou. Tento model je často využíván v recentních klinických studiích s moderními kinázovými inhibitory a imunoterapií.

Faktem je, že s významným nástupem imunoterapie v podobě checkpoint inhibitorů a různých kombinovaných léčebných modalit bude nezbytné znovu přehodnotit využití stávajících prognostických modelů, včetně zjevně heterogenní skupiny středního rizika, ať už dle modelu MSKCC, nebo IMDC. Velkou otázkou je, zda se časem nepodaří sestavit model s vyšším prediktivním potenciálem, který by byl více založen na molekulárně-genetické charakterizaci nádoru. Za tímto účelem v současné době probíhá poměrně intenzivní výzkum, který sice již přinesl některé dílčí výsledky, ale k zavedení konceptu reálného prediktivního modelu v klinické praxi je zatím stále ještě dlouhá cesta.