

Klinický registr RENIS

Poprach A.¹, Büchler T.², Bortlíček Z.³, Dušek L.³, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Onkologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PřF MU Brno

Incidence a mortalita zhoubných nádorů ledvin jsou v České republice jedny z nejvyšších na světě. V roce 2009 byla incidence v České republice 26,94/100 000 obyvatel a mortalita 10,9/100 000 obyvatel. Téměř 40 % pacientů má onemocnění zjištěno v metastatickém či lokálně pokročilém stadiu.

Přibližně 70–75 % pacientů s renálním karcinomem má světlobuněčný typ karcinomu, 10 % papilární typ, chromofobní karcinom najdeme u 5 % pacientů, zbytek tvoří další histologické podtypy. Základem systémové léčby metastatického či lokálně pokročilého inoperabilního renálního karcinomu (MRC) byla do nedávné doby imunoterapie (interferon alfa a/nebo interleukin-2), někdy v kombinaci s cytostatiky (režim dle Atzpodiena či jeho různé modifikace). Samotná cytostatická léčba (5-fluorouracil, gemcitabin či vinblastin) měla marginální efekt. V současné době máme pro léčbu MRC preparáty, které více či méně cíleně zasahují do nitrobuněčných signálních drah či vážou extracelulární signální molekuly důležité v procesu kancerogeneze

(cílená terapie). V červnu 2012 je v České republice k dispozici celkem 6 preparátů s prokázanou účinností u MRC: sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus a everolimus. Jejich indikace a podávání je vázáno na 20 pracovišť se statutem komplexního onkologického centra. O podání preparátu pacientovi rozhoduje klinický onkolog na základě doporučených postupů, indikačních omezení a způsobu úhrady z prostředků veřejného pojištění.

Klinický registr RENIS byl založen v červnu 2007. Jeho posláním je sběr klinických a epidemiologických dat o pacientech s MRC či lokálně pokročilým inoperabilním karcinomem ledviny léčených cílenou léčbou v České republice. Anonymní data umožňují monitoraci nejen demografických parametrů pacientů, ale i způsobu léčby, nežádoucích účinků jednotlivých preparátů, léčebné odpovědi a parametrů přežití. Registr slouží k vědeckým a klinickým účelům a umožňuje nejen retrospektivní analýzy (např. studium možných prediktivních či prognostických faktorů karcinomu led-



MUDr. Alexandr Poprach

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: poprach@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 7. 2012

viny, efekt různých sekvencí cílené terapie atd.), ale je i účinným nástrojem pro plánovače a plátce zdravotní péče, protože umožňuje predikci počtu pacientů s MRC v blízké budoucnosti.

Ke dni 26. 3. 2012 bylo do databáze registru zařazeno 1 736 pacientů. Toto číslo neodráží všechny pacienty s MRC léčené v České republice od roku 2007 (část pacientů je léčena v různých studiích, další nejsou k cílené terapii vhodné z nejrůznějších důvodů, nelze opomenout, že část pacientů není vůbec k léčbě do komplexního onkologického centra odeslána). Počty pacientů dle roku za-

Tab. 1. Počty pacientů dle roku zahájení léčby jednotlivými preparáty.

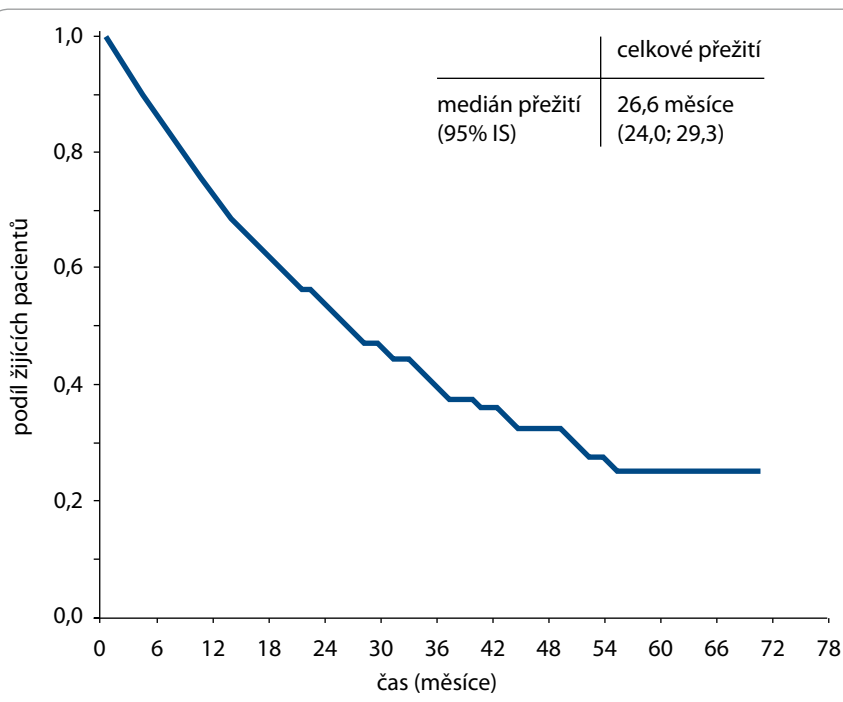
Rok zahájení léčby	sunitinib	sorafenib	everolimus	temsirolimus	pazopanib	bevacizumab	celkem
2006	15	2	0	0	0	0	17
2007	125	107	0	0	0	0	219
2008	213	168	0	0	0	1	304
2009	266	180	15	12	0	13	364
2010	327	168	36	27	0	11	364
2011	313	110	184	11	24	17	388
2012*	54	14	35	1	22	3	80
celkem#	1 313	749	270	51	46	45	1 736

*Jedná se o údaj aktuální k 26. 3. 2012.

#Součet v rámci jednoho řádku se nerovná počtu pacientů ve sloupci „celkem“. Pacienti mohli být léčeni již v předchozích letech jiným ze sledovaných preparátů a/nebo v rámci jednoho roku zahájili léčbu více preparáty.

Tab. 2. Základní charakteristiky pacientů a onemocnění.

Charakteristiky pacientů a onemocnění	Hodnoty
celkem, n (%)	1 736 (100,0)
muži, n (%)	1 233 (71,0)
věk při diagnóze (roky)	
medián, (min–max)	59 (21–83)
věk při zahájení léčby prvním preparátem (roky)	
medián, (min–max)	63 (23–87)
karcinom ze světlých buněk, n (%)	1 649 (95,0)
předchozí nefrektomie, n (%)	1 523 (87,7)
předchozí léčba imunoterapií, n (%)	987 (56,9)
performance status při zahájení léčby, n (%)	
0	517 (29,8)
1	1 001 (57,7)
2 nebo 3	189 (10,9)
neuveдено	29 (1,7)



Graf 1. Celkové přežití od data zahájení léčby prvním ze sledovaných preparátů.

hájení léčby jednotlivými preparáty ukazuje tab. 1. Nejvíce údajů je k dispozici o léčbě sunitinibem a sorafenibem (oba preparáty jsou u pacientů s MRC v České republice nejdéle používané). Další léky se u nás používají kratší dobu a/nebo s indikačním či úhradovým omezením, a počet jimi léčených nemocných v registru je proto podstatně nižší. Pro hodnocení léčby pazopanibem zatím nejsou k dispozici dostatečná data (hlavně délka sledování), a proto tento lék v souhrnných tabulkách uvádějících přežití a výskyt toxicity neuvádíme.

Při zkoumání charakteristik pacientů a jejich onemocnění je patrné, že 70 % pacientů tvoří muži, medián věku při diagnóze je 59 let, medián věku při podání prvního cíleného léku je 63 let. Zajímavý údaj pak představuje vysoký počet nefrektomií před zahájením cílené terapie – tento výkon absolvovalo 87,7 % pacientů. Předchozí léčbu imunoterapií registrujeme u 56,9 % pacientů (tab. 2).

Medián celkového přežití (overall survival – OS) všech pacientů v registru je 26,6 měsíce od prvního podání první linie cílené léčby pacientovi (graf 1). Dobu do progresu (progression-free survival – PFS) u jednotlivých preparátů přehledně ukazuje tab. 3. Při hodnocení PFS a OS nemocných léčených jednotlivými léky je nutné mít na paměti, že u řady pacientů bylo podáno více preparátů v různých sekvencích (více než 28 % pacientů dostalo dva nebo více různých preparátů cílené terapie). Dlužno podotknout, že výsledky PFS získané z analýzy registru k 26. 3. 2012 jsou srovnatelné s výsledky ze studií III. fáze daných preparátů, ale i s výsledky jiných retrospektivních analýz.

Součástí klinického registru RENIS je taktéž monitorace možných nežádou-

Tab. 3. Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby daným preparátem.

Preparát	PFS – RenIS		PFS – registrační studie	Reference
	počet pacientů	medián (95% IS)		
bevacizumab (+ INF)	45	10,8 měsíce (7,7; 14,0)	10,2 měsíce	Escudier et al, 2007 [1]
everolimus	270	5,8 měsíce (4,5; 7,0)	4,9 měsíce	Motzer et al, 2010 [2]
sorafenib	749	7,3 měsíce (6,5; 8,1)	5,5 měsíce	Escudier et al, 2007 [3]
sunitinib	1 313	9,7 měsíce (8,9; 10,6)	11,0 měsíce	Motzer et al, 2007 [4]
temsirolimus	51	4,4 měsíce (3,1; 5,7)	5,5 měsíce	Hudes et al, 2007 [5]

Tab. 4. Výskyt nežádoucích účinků – grade I + II / grade III + IV (v procentech).

Typ nežádoucího účinku*	sunitinib (n = 1 313)	sorafenib (n = 749)	everolimus (n = 270)	temsirolimus (n = 51)	bevacizumab (n = 45)
hematologický	12,3/3,8	3,2/1,1	4,8/0	3,9/2,0	4,4/0
gastrointestinální	13,6/3,1	19,1/3,9	4,8/1,1	5,9/2,0	2,2/0
kardiovaskulární	5,3/2,1	5,6/2,4	1,5/0,4	3,9/3,9	2,2/2,2
kožní	11,6/1,8	29,6/6,0	7,0/0	9,8/2,0	4,4/2,2
metabolický	3,7/1,6	2,7/1,7	3,3/0,7	3,9/0	0/0
dýchací	1,3/0,8	1,6/0,3	3,0/1,1	2,0/2,0	0/0
hypertenze	2,4/0,5	1,3/0,1	0,4/0	0/0	4,4/0
muskuloskeletární	1,8/0,5	1,6/0,5	0/0	0/0	0/0
únava	2,7/0,5	1,2/0,3	1,9/0,7	0/0	2,2/0
neurologický	0,9/0,4	2,3/0,5	0,4/0	0/0	0/0
jiný	6,0/1,7	5,2/1,3	3,7/2,2	3,9/3,9	15,6/6,7

*Pazopanib není v tabulce zahrnut z důvodu velmi nízkého podílu pacientů s již ukončenou léčbou (n = 3; 6,5 %). U zbylých 43 (93,5 %) pacientů léčba pazopanibem stále probíhá.

cích účinků, tyto jsou přehledně ukázány v tab. 4. Při hlubším zkoumání tabulek je u jednotlivých preparátů patrný nižší výskyt některých nežádoucích účinků (například kožní toxicity či arteriální hypertenze), než jak je známe ze studií fáze II či III. Toto může být částečně způsobeno podhlášeností těchto dat v registru, i když samozřejmě nelze vyloučit i jiné vlivy (odlišný metabolismus preparátů v české populaci atd.).

Klinický registr RENIS představuje unikátní nástroj k monitoraci cílené léčby

u pacientů s metastatickými zhoubnými nádory ledvin. V současné době probíhá nebo proběhla řada retrospektivních analýz, z nichž některé byly zveřejněny v zahraničních nebo českých odborných publikacích. Jeho praktické využití slouží jak klinikům a epidemiologům, tak i ekonomům, ale v konečném důsledku především pacientům.

Literatura

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for

treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111.

2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer* 2010; 116(18): 4256–4265.

3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.

4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124.

5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281.