

Kabozantinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny – finální analýza dat ze čtyř onkologických center v České republice

Cabozantinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma – final data analysis from four oncology centers in the Czech Republic

Richter I.¹⁻³, Poprach A.⁴, Zemánková A.⁵, Büchler T.², Bartoš J.¹, Šámal V.⁶, Študentová H.⁵, Rozsypalová A.², Dvořák J.², Brom O.⁷, Melichar B.⁵

¹ Onkologické oddělení, KN Liberec, a.s.,

² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Fakulta zdravotnických studií, TU Liberec

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOU Brno

⁵ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Urologické oddělení, KN Liberec, a.s.

⁷ ACREA Česká republika

Souhrn

Východiska: K aktuálním standardům léčby pacientů s metastatickým karcinomem ledviny (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) patří tyrozinkinázové inhibitory (TKI), které inhibují angiogenezi. Kabozantinib je multi-TKI používaný v léčbě první a druhé linie mRCC. **Cíl:** Cílem studie byla finální analýza léčebných výsledků u pacientů s mRCC léčených kabozantinibem po předchozí cílené léčbě. **Pacienti a metody:** Celkem 54 pacientů ze čtyř onkologických center v ČR s mRCC bylo retrospektivně hodnoceno při mediánu sledování 18,5 měsíce. Kabozantinib byl podáván v úvodní dávce 60 mg/den, u části pacientů byla zahájena léčba dávkou 40 mg/den. Léčba probíhala do progresu. Přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly hodnoceny podle Kaplan-Meierovy analýzy. Provedli jsme regresní analýzu vlivu vybraných faktorů na léčebné výsledky (PFS, OS). Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. **Výsledky:** Medián PFS u všech pacientů byl 9,3 měsíce (95% CI 7,2–11,4). Medián OS u všech pacientů byl 21,9 měsíce (95% CI 15,5–28,4). Medián PFS u pacientů s kostními metastázami nebyl statisticky významně odlišný od pacientů bez kostních metastáz (9,3 vs. 8,7 měsíce; $p = 0,53$). Medián OS byl významně kratší u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání s pacienty bez kostních metastáz (17,7 vs. 26,8 měsíce; $p = 0,021$). Celková léčebná odpověď byla zjištěna u 40,7 % pacientů, včetně jedné kompletní remise. Regresní analýza demonstrovala významný vliv na OS u pacientů léčených další linií léčby ($p = 0,001$), u pacientů s délkou trvání první linie léčby ≥ 6 měsíců ($p = 0,019$) a ≥ 12 měsíců ($p = 0,003$) a u pacientů bez kostních metastáz ($p = 0,021$). **Závěr:** Naše finální analýza potvrdila účinnost kabozantinibu u pacientů s mRCC po předchozí cílené léčbě.

Klíčová slova

karcinom ledviny – metastázy – cílená léčba – kabozantinib – léčebné výsledky

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 8. 2021
Přijato/Accepted: 6. 9. 2021

doi: 10.48095/ccko2021392

Summary

Background: Current standard treatments for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) involve tyrosine kinase inhibitors (TKI) that inhibit angiogenesis. Cabozantinib is a multi TKI used for the treatment of mRCC in the first- and second-line setting. **Purpose:** The aim of this study was the final analysis of treatment outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with cabozantinib after previous targeted therapy. **Patients and methods:** A total of 54 patients with mRCC from four oncology centers in the Czech Republic were evaluated retrospectively; the median follow-up was 18.5 months. Cabozantinib was administered in a dose of 60 mg/day, a subset of patients received an initial dose of 40 mg/day. The treatment was administered until the progression. The Kaplan-Meier analysis was used to calculate progression free survival (PFS) and overall survival (OS). We performed a multivariate analysis of risk factors for treatment outcomes (PFS, OS) by regression analysis. All statistics were evaluated at the significance level $\alpha = 0.05$. **Results:** The median PFS in all patients was 9.3 months (95% CI 7.2 – 11.4). The median OS in all patients was 21.9 months (95% CI 15.5 – 28.4). The median PFS in patients with bone metastases was not statistically significantly different compared with patients without bone metastases (9.3 vs 8.7 months, $P = 0.53$). The median OS in patients with bone metastases was statistically significantly shorter compared with patients without bone metastases (17.7 vs 26.8 months, $P = 0.021$). A treatment response was observed in 40.7 % of cases, including one complete remission. The regression analysis demonstrated a significant effect on OS in patients with the presence of subsequent treatment ($P = 0.001$), patients with treatment duration of first line therapy ≥ 6 months ($P = 0.019$) and ≥ 12 months ($P = 0.003$) and in patients without bone metastases ($P = 0.021$). **Conclusion:** Our final analysis of patients with mRCC treated with cabozantinib after previous targeted therapy confirmed its effectiveness.

Key words

renal carcinoma – metastases – targeted treatment – cabozantinib – treatment results

Úvod

Incidence karcinomu ledviny (renal cell carcinoma – RCC) v ČR patří dlouhodobě mezi nejvyšší na světě. V roce 2018 byla incidence tohoto onemoc-

nění v ČR 29,3/100 000 obyvatel a mortalita 9,68/100 000 obyvatel. Nejvyšší incidence je regionálně zaznamenána v Plzeňském kraji [1]. V léčbě metastatického RCC (mRCC) lze individuálně

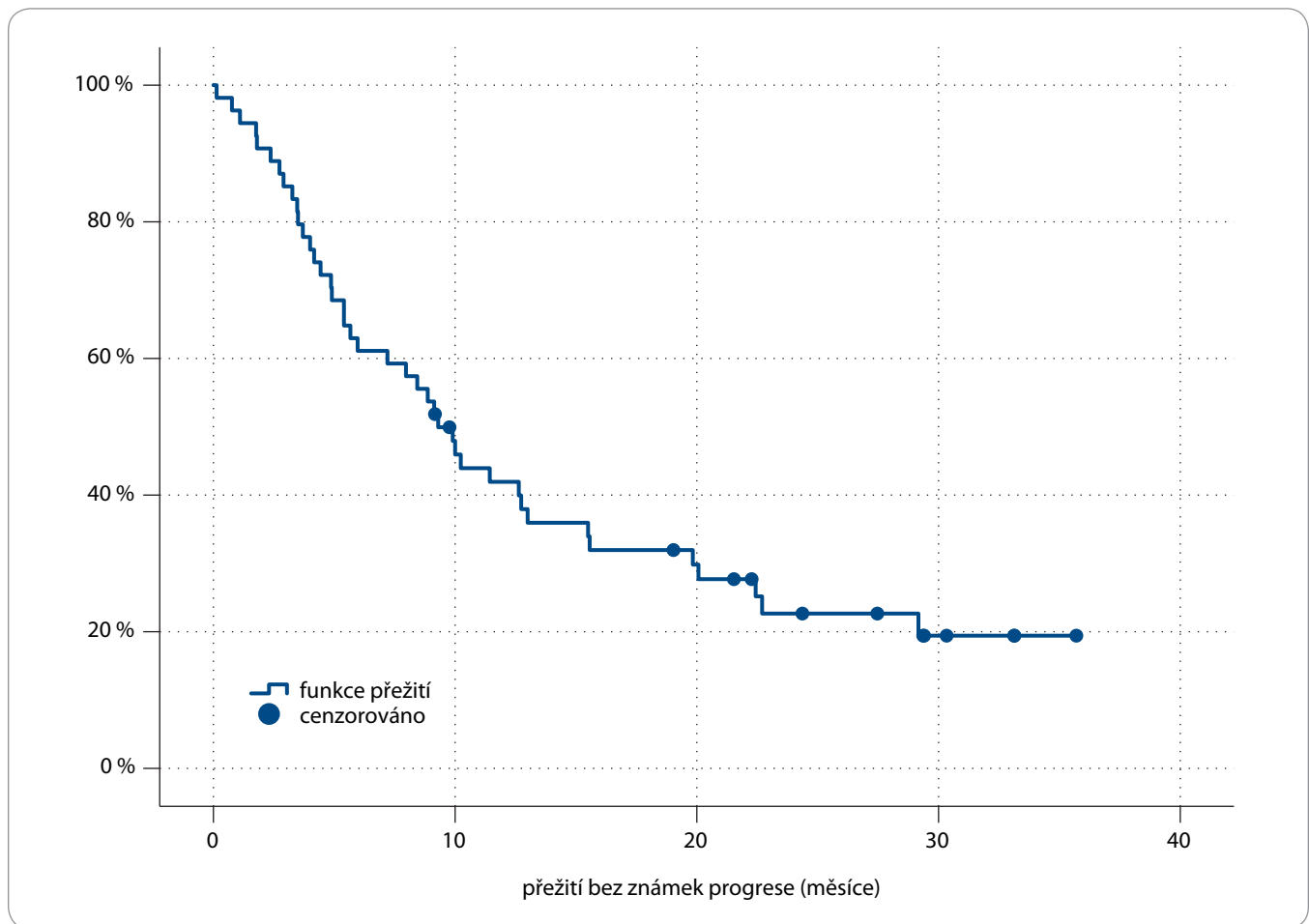
zvážit i metody lokální léčby, nicméně dominantní postavení má systémová onkologická léčba [2,3]. Přibližně 70 % zhoubných nádorů ledvin představuje světlobuněčný karcinom, který je spojen s poruchou funkce genu von Hippel-Lindau (VHL). Tato dysfunkce je spojena s akumulací hypoxií indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k analogickým metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) s následnou stimulací angiogeneze [4]. Většina představitelů cílené terapie mRCC je proto zaměřena na inhibici receptorů pro VEGF (VEGFR) [5–11].

Léčba první linie mRCC byla v ČR v posledních letech doménou dvou tyrosinkinázových inhibitorů (TKI): sunitinibu a pazopanibu [12,13]. Po progresi byli pacienti léčeni TKI VEGFR nebo mTOR inhibitorem everolimem. Novější možnost léčby mRCC představuje imunoterapie založená zejména na inhibici interakce proteinu programované buněčné smrti (programmed cell death protein 1 – PD-1) / ligandu pro PD-L1 (PD-L1), kterou řadíme mezi kontrolní body imunitní reakce. Imunoterapie je na podkladě klinických studií indikována u pacientů první a druhé linie mRCC ať v kombinaci, či v monoterapii [14–18].

Jiný představitel moderní léčby mRCC je kabozantinib, perorální TKI, který in-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.

Charakteristika souboru pacientů	n (%)	Charakteristika souboru pacientů	n (%)
věk		počet metastatických lokalit	
medián (roky)	65,5	1	12 (22,2)
rozmezí (roky)	41–79	2	16 (29,6)
pohlaví		3	19 (35,2)
muž	44 (81,5)	4 a více	7 (13)
žena	10 (18,5)	celkový performance status dle ECOG	
provedení nefrektomie	41 (75,9)	0	24 (44,4)
primárně lokalizované onemocnění	33 (61,1)	1	30 (55,6)
lokalizace metastáz		linie kabozantinibu	
plicní	44 (81,5)	1	0
postižení lymfatických uzlin	34 (63)	2	50 (92,6)
kostní metastázy	22 (40,7)	3	2 (3,7)
jaterní metastázy	7 (13)	4	2 (3,7)
jiné lokality	23 (43)	předchozí použitá léčba	
		sunitinib	27 (50)
		pazopanib	23 (43)
		jiné	8 (7)



Graf 1. Přežití bez známek progresu u všech pacientů.

hibuje nejen VEGFR, ale i receptory dalších kináz jako MET, AXL, RET, KIT a FLT3 [19,20]. Preklinické práce prokázaly, že rezistence proti TKI VEGFR je spojena u karcinomu ledviny se zvýšením exprese genů MET a AXL. To je následně asociováno s agresivnějším průběhem onemocnění a zhoršením prognózy pacientů [21]. Blokáda receptorů MET a AXL by mohla tuto rezistenci překonat. Kabozantinib se stal významnou součástí léčby druhé linie mRCC na podkladě výsledků prospektivní klinické studie 3. fáze METEOR. Studie prokázala superioritu kabozantinibu nad everolimem u pacientů, kteří byli v předchozí linii léčeni TKI VEGFR [22]. V ČR jsme začali kabozantinib používat v klinické praxi od roku 2018. V roce 2020 byla publikována analýza čtyř onkologických center v ČR u pacientů, kteří byli dříve léčeni TKI VEGFR. Při mediánu sledování 10,6 měsíce prokázal kabozantinib dob-

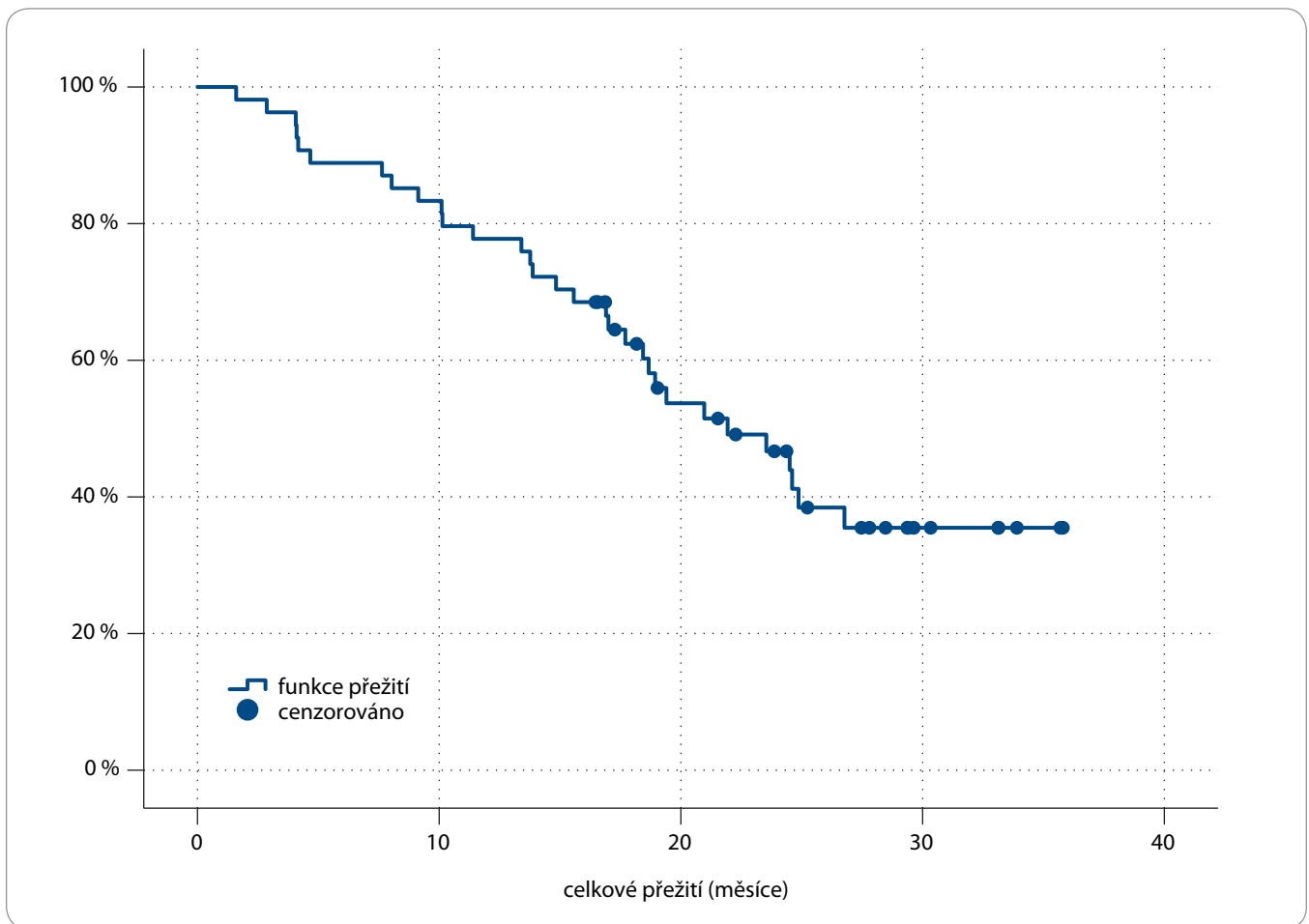
rou účinnost a přijatelnou toxicitu [23]. Analýza prokázala významné postavení kabozantinibu v léčbě druhé linie mRCC v ČR.

Cílem předkládané práce je další retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků v souboru výše uvedené studie, nyní při mediánu sledování 18,5 měsíce.

Soubor pacientů a metody Charakteristika pacientů

Hodnoceni byli všichni nemocní, kteří zahájili terapii kabozantinibem od května 2018 (po schválení úhrady regulátorem) do prosince 2019. Pacienti byli léčeni ve čtyřech onkologických centrech v ČR (Krajská nemocnice Liberec, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Olomouc, Masarykův onkologický ústav v Brně). Celkem bylo retrospektivně hodnoceno 54 pacientů (44 mužů a 10 žen). Průměrný věk pacientů byl 59,5 let (vě-

kové rozmezí 49–71 let). Medián věku představoval 65,5 let. U 41 pacientů byla provedena nefrektomie. Celkem 24 nemocných mělo již v době diagnózy přítomno metastatické onemocnění, u dalších došlo k rozvoji metastáz v rozmezí 4 měsíců až 18 let od stanovení diagnózy lokalizovaného onemocnění. Nejčastějším místem metastatického postižení byly plíce (44 pacientů) a lymfatické uzliny (34 pacientů). Kostní metastázy byly před zahájením terapie kabozantinibem zjištěny u 22 pacientů. Z hlediska počtu metastatických lokalit se jednalo převážně o postižení dvou a více lokalit. Všichni pacienti byli před zahájením léčby kabozantinibem v celkovém výkonnostním stavu 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Kabozantinib byl nejčastěji indikován ve druhé linii léčby u 50 nemocných, 4 pacienti byli léčeni ve třetí a vyšší linii. Nejčastějším typem předchozí



Graf 2. Celkové přežití u všech pacientů.

léčby byl sunitinib nebo pazopanib. Přehled charakteristik pacientů je uveden v tab. 1.

Terapie

Kabozantinib byl podáván perorálně v jedné denní dávce. Pacienti byli poučeni o nutnosti užívat kabozantinib nalačno. Úvodní dávka kabozantinibu byla 60 mg/den u 47 pacientů, 7 nemocných zahájilo léčbu dávkou 40 mg/den. Kabozantinib byl podáván denně, standardní kontroly pacientů probíhaly cyklicky à 28 dnů. Léčba kabozantinibem trvala do progresse onemocnění (viz definice níže). Po ukončení terapie kabozantinibem byla část pacientů dále léčena další léčbou dle výběru ošetřujícího lékaře. Účinnost terapie jsme hodnotili pomocí CT vyšetření. Interval vyšetření byl v rozmezí 12–16 týdnů. Nežádoucí účinky léčby byly prezentovány v předchozí analýze, k jiným závaž-

ným projevům od minulého hodnocení nedošlo [23].

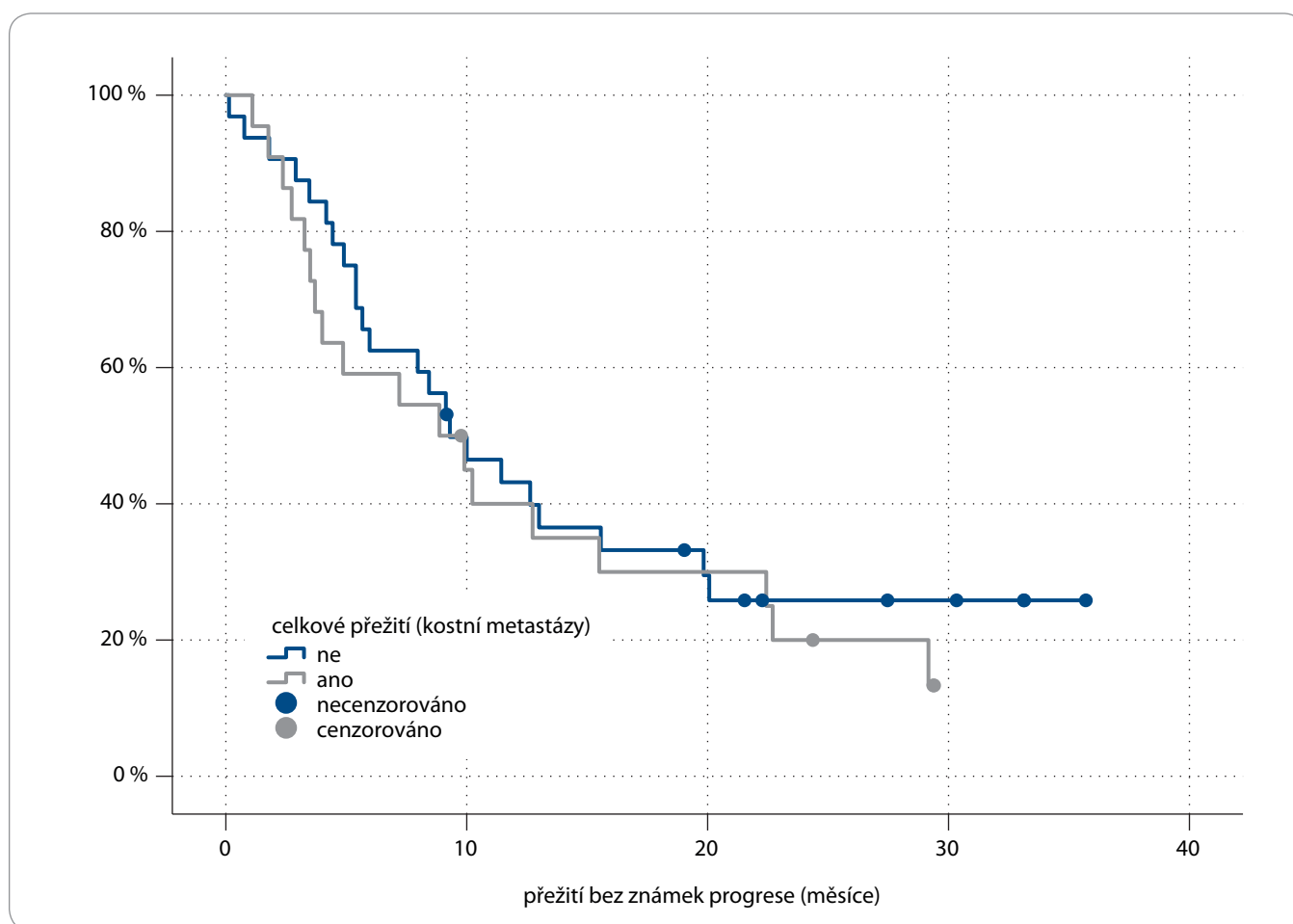
Statistická analýza

V rámci statistické analýzy jsme použili metody deskriptivní statistiky. Progrese onemocnění byla událost definovaná progresí na zobrazovacím CT vyšetření, klinickou progresí či ukončením terapie z důvodu toxicity léčby. Definovali jsme přežití bez známek progresse (progression free survival – PFS) jako dobu od zahájení terapie kabozantinibem k datu progresse onemocnění nebo k datu poslední kontroly u pacientů bez progresse (cenzorovaná data). Celkové přežití (overall survival – OS) jsme definovali jako dobu od zahájení terapie kabozantinibem k datu úmrtí z jakékoli příčiny nebo k datu poslední kontroly u žijících pacientů (cenzorovaná data). K výpočtu PFS a OS jsme použili Kaplan-Meirovou analýzu. K hodno-

cení rozdílu v PFS a OS u nemocných na podkladě přítomnosti kostních metastáz jsme použili log-rank test. K hodnocení vybraných rizikových faktorů na léčebné výsledky (PFS, OS) jsme použili regresní analýzu. Poměr rizik (hazard ratio – HR) byl vypočítán v 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval – CI). Hodnoty < 1 představují redukcí rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty > 1 představují prognosticky nepříznivý faktor. Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti alfa = 0,05.

Výsledky

K datu hodnocení (30. 4. 2021) byl medián sledování pacientů 18,5 měsíce. Celkem 41 pacientů ukončilo terapii kabozantinibem, 13 pacientů je kabozantinibem dále léčeno. Medián PFS u všech pacientů léčených kabozantinibem činil 9,3 měsíce (95% CI 7,2–11,4) (graf 1). Po



Graf 3. Přežití bez známek progresu u pacientů s kostními metastázami a u pacientů bez kostních metastáz.

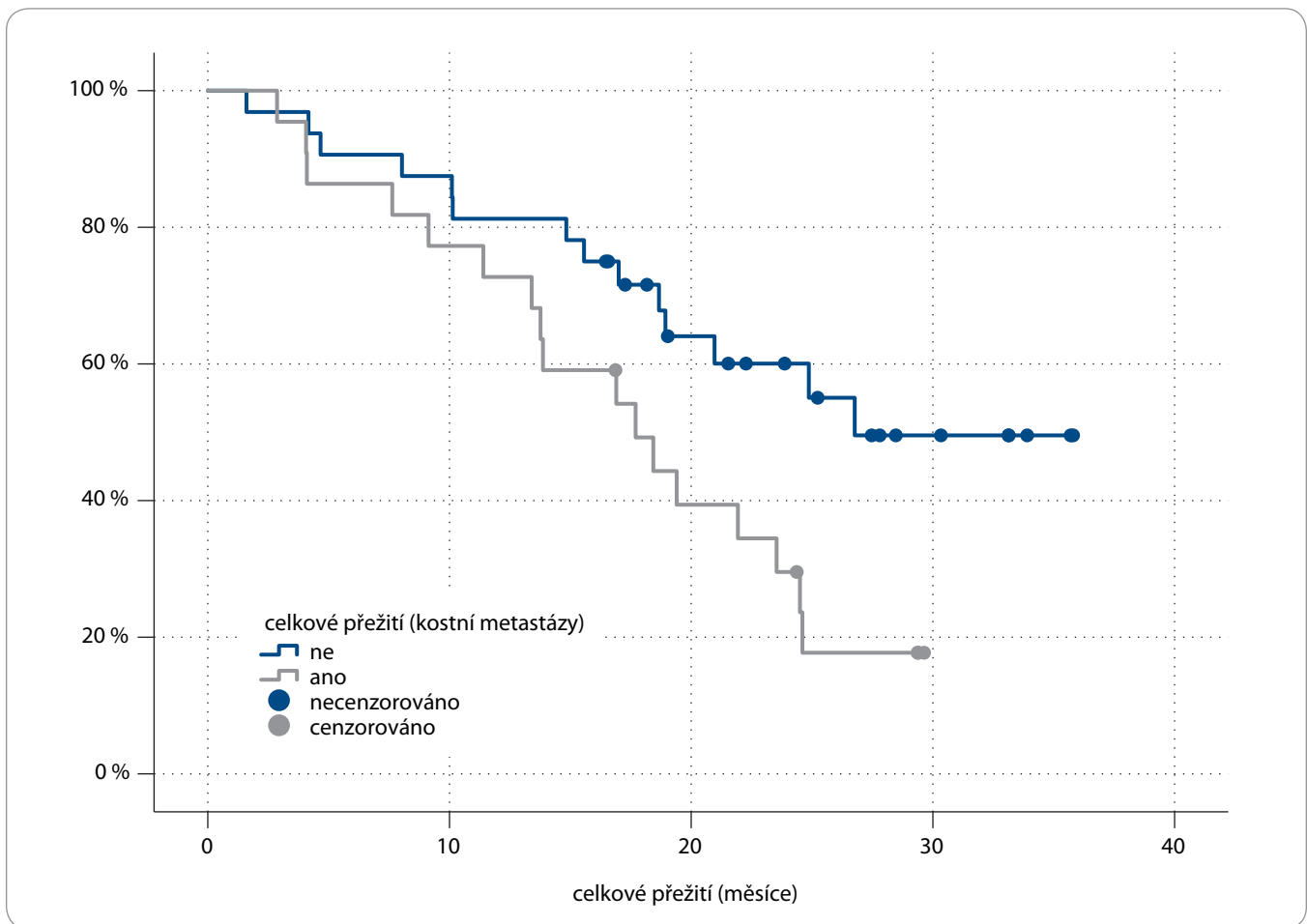
ukončení léčby kabozantinibem bylo celkem 15 pacientů léčeno další linií léčby, z toho ve 14 případech byl indikován nivolumab. K datu hodnocení celkem zemřelo 31 pacientů, aktuálně žije 23 nemocných. Medián OS u všech pacientů léčených kabozantinibem činil 21,9 měsíce (95% CI 15,5–28,4) (graf 2). U pacientů s kostními metastázami činil medián PFS 9,3 (95% CI 5,3–13,3) měsíce, u pacientů bez kostního metastatického procesu představoval medián PFS 8,7 (95% CI 1,4–16,3) měsíce. Podle log-rank testu nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ($p = 0,530$) (graf 3). U pacientů s kostními metastázami činil medián OS 17,7 (95% CI 11,2–24,2) měsíce, u pacientů bez kostního metastatického procesu představoval medián OS 26,8 (95% CI 12,7–35,2) měsíce. Podle log-rank testu byl pozorován statisticky významný rozdíl ($p = 0,021$) (graf 4). Klinická kompletní remise byla dosažena

u jednoho pacienta (1,8 %), dosažení parciální odpovědi jsme zaznamenali u 21 pacientů (38,9 %). Celková léčebná odpověď činila 40,7 %. Stabilizace onemocnění byla prokázána u 17 pacientů (31,5 %), primární progresse onemocnění byla zjištěna u 15 nemocných (27,8 %). Kontrola nemoci byla celkem u 72,2 % pacientů (tab. 2). Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na PFS neprokázala u žádného faktoru významný statistický vliv (tab. 3). Při hodnocení vlivu vybraných faktorů na OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení OS ve skupině pacientů, kteří byli léčeni TKI první linie, před podáním kabozantinibu déle než 6 měsíců ($p = 0,019$) a než 12 měsíců ($p = 0,003$), dále u pacientů, kteří byli léčeni po terapii kabozantinibem další linií (u 93 % pacientů byl indikován nivolumab; $p = 0,001$), a také ve skupině pacientů bez kostních metastáz ($p = 0,021$) (tab. 4).

Diskuze

Naše druhá analýza navazuje na první prezentované výsledky [23]. Při mediánu sledování 18,5 měsíce došlo k dalšímu dozrání statistických dat. Na rozdíl od první analýzy byl již medián OS dosažen, došlo i k zúžení intervalů spolehlivosti v dalších analýzách. Léčba kabozantinibem patří v ČR mezi nové léčebné přístupy, v praxi je léčba používána od roku 2018 na podkladě indikačního omezení úhradové vyhlášky. Zhodnocení vlastních léčebných výsledků prvních léčebných pacientů je proto důležitou zkušeností, kterou lze následně využít i při indikaci k léčbě a jejímu hodnocení u dalších nemocných.

U našich pacientů jsme prokázali medián PFS 9,3 měsíce, identický jako v první analýze. Tato hodnota je delší než data pocházející z klinické studie METEOR, kde byl medián PFS 7,4 měsíce [22]. Příčinou delšího mediánu PFS



Graf. 4. Celkové přežití u pacientů s kostními metastázami a u pacientů bez kostních metastáz.

Tab. 2. Přehled dosažené léčebné odpovědi při léčbě kabozantinibem.

Léčebná odpověď	n (%)
kompletní remise	1 (1,8)
parciální remise	21 (38,9)
stabilizace onemocnění	17 (31,5)
progrese onemocnění	15 (27,8)

v našem souboru může být širší interval mezi jednotlivými CT vyšetřeními (v našem souboru byl medián necelých 16 týdnů). Dalším důvodem mohly být i odlišnosti v hodnocení CT vyšetření, zvláště v případě neměřitelných lézí. Například při regresi většího počtu neměřitelných ložisek a objevení jednoho nového ložiska v daném orgánu (např. plíce) pacienti po konzultaci na RTG vizitě i korelaci s klinickým benefitem

často pokračovali v léčbě kabozantinibem. V případě přísných studijních protokolů by byla léčba u těchto pacientů na podkladě RECIST 1.1 kritérií ukončena. Vliv mohla mít i více individualizovaná úprava dávky podávané léčby z důvodu toxicity (7 pacientů zahájilo léčbu v dávce 40 mg). Medián OS v naší analýze byl téměř identický s mediánem OS ve studii METEOR (21,9 vs. 21,4 měsíce). Naše výsledky potvrdily účinnost léčby kabozantinibem v parametru OS. Delší medián PFS než studie METEOR prokázala i jiná retrospektivní analýza čtyř polských center u pacientů léčených kabozantinibem ve druhé a vyšší linii. Až polovina z nich měla přítomné kostní metastázy. Medián PFS byl 12,5 měsíce [24]. Další retrospektivní analýzu prezentovali italská autoři u 96 pacientů z 24 center. Medián PFS činil 8,0 měsíců, což je hodnota nižší než v našem souboru. Důvodem může být skuteč-

nost, že téměř jedna třetina nemocných byla v horším výkonnostním stavu a zahájila léčbu v redukované dávce. Navíc bylo ve druhé linii léčeno pouze 29 % pacientů, až 52 % nemocných bylo kabozantinibem léčeno ve čtvrté a vyšší linii [25].

Kostní metastázy představují prognosticky nepříznivou lokalizaci metastatického postižení karcinomu ledviny [26,27]. Kabozantinib v preklinických studiích na buňkách karcinomu prostaty prokázal vliv na kostní remodelaci s bifázickým vlivem na osteoblasty a s inhibicí osteoklastů [28]. Analýza dat ze studie METEOR prokázala výraznější vliv kabozantinibu u pacientů s kostními metastázami léčených kabozantinibem ve srovnání s everolimem. Medián PFS byl významně prodloužen (7,4 vs. 2,7 měsíce; HR 0,33; 95% CI 0,21–0,51), podobně i medián OS (20,1 vs. 12,1 měsíce; HR 0,54; 95% CI 0,34–0,84). Léčebná odpověď u pacientů

léčených kabozantinibem byla 17 %, u pacientů everolimem 0 %. Celkem se jednalo o 23 % všech pacientů léčených kabozantinibem [29]. Náš soubor měl až 40,7 % pacientů s kostními metastázami. Vyšší procento souvisí s faktem, že po selhání první linie léčby jsme v případě výskytu kostního metastatického procesu zvažovali podání kabozantinibu před jinými možnostmi léčby. V našem souboru jsme prokázali podobný medián PFS u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání s pacienty bez přítomnosti kostního postižení. Na rozdíl od primární analýzy, kde byl rozdíl v mediánech PFS 3,6 měsíce (i když bez statistické významnosti), došlo k přiblížení hodnot obou mediánů PFS. Naše výsledky i nadále potvrzují účinnost kabozantinibu u pacientů s kostním metastatickým procesem. Ve studii jsme ale prokázali kratší OS u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání bez metastatického postižení skeletu. Data naznačují, že po progresi a následném ukončení léčby kabozantinibem došlo ke zhoršení přežití u pacientů s kostním metastatickým procesem. Opět byla prokázána skutečnost nepříznivé prognózy této skupiny pacientů. Dalším důkazem, že kostní metastázy představují horší prognostický faktor u karcinomu ledviny, je analýza klinické studie fáze II CABOSUN. Studie ale současně prokázala význam léčby kabozantinibem u této skupiny nemocných. Studie hodnotila pacienty ve střední a horší prognostické skupině, dosud ale bez cílené léčby mRCC. Ve studii prokázal kabozantinib prodloužení mediánu PFS ve srovnání se sunitinibem [30]. Ve skupinové analýze podobně z léčby kabozantinibem profitovali více pacienti s kostním metastatickým procesem, kdy kabozantinib prokázal prodloužení mediánu PFS (5,5 vs. 3,3 měsíce; HR 0,51; 95% CI 0,16–0,63) [31]. I na podkladě těchto dat by měl být kabozantinib zvažován u pacientů s kostním metastatickým procesem.

V regresní analýze jsme neprokázali žádný signifikantní vliv faktorů na PFS, podobně jako v úvodní analýze. Při hodnocení vlivu faktorů na OS jsme prokázali jako významný vliv indikaci další linie léčby, v našem případě se jednalo

Tab. 3. Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na přežití bez známek progresu.

Faktory	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
věk (< 65 vs ≥ 65 let)	0,899 (0,471–1,718)	0,748
pohlaví (žena vs. muž)	0,531 (0,221–1,280)	0,153
nefrektomie (ano vs. ne)	0,665 (0,329–1,345)	0,253
primárně lokalizované onemocnění (ano vs. ne)	0,774 (0,411–1,458)	0,426
plicní metastázy (ano vs. ne)	0,986 (0,455–2,138)	0,971
metastázy v lymfatických uzlinách (ano vs. ne)	0,972 (0,512–1,846)	0,93
kostní metastázy (ano vs. ne)	0,820 (0,442–1,524)	0,53
předchozí TKI (pazopanib vs. sunitinib)	1,270 (0,652–2,473)	0,755
performance skóre (0 vs. 1)	0,905 (0,486–1,689)	0,481
délka léčby 1. linie (< 12 vs. ≥ 12 měsíců)	0,604 (0,302–1,208)	0,15
délka léčba 1. linie (< 6 vs. ≥ 6 měsíců)	0,719 (0,363–1,423)	0,341

TKI – inhibitor tyrozinkinázy

Tab. 4. Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na přežití bez známek progresu.

Faktory	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
věk (< 65 vs ≥ 65 let)	0,862 (0,405–1,833)	0,699
pohlaví (žena vs. muž)	0,556 (0,334–1,280)	0,67
nefrektomie (ano vs. ne)	0,664 (0,294–1,499)	0,321
primárně lokalizované onemocnění (ano vs. ne)	0,702 (0,342–1,439)	0,332
plicní metastázy (ano vs. ne)	0,859 (0,352–2,095)	0,738
metastázy v lymfatických uzlinách (ano vs. ne)	1,000 (0,478–2,090)	0,999
kostní metastázy (ano vs. ne)	2,259 (1,108–4,604)	0,021
předchozí TKI (pazopanib vs. sunitinib)	1,539 (0,690–3,432)	0,258
performance skóre (0 vs. 1)	0,493 (0,227–1,072)	0,068
délka léčby 1. linie (< 12 vs. ≥ 12 měsíců)	0,252 (0,093–0,680)	0,003
délka léčba 1. linie (< 6 vs. ≥ 6 měsíců)	0,381 (0,172–0,842)	0,019
další terapie (ano vs. ne)	0,305 (0,142–0,655)	0,001

TKI – inhibitor tyrozinkinázy

o nivolumab v 93 % případů. Na rozdíl od primární analýzy jsme identifikovali i další významné faktory s vlivem na prodloužení OS. Jednalo se o pacienty v lepším výkonnostním stavu, tj. o pacienty, kteří byli léčeni v první linii ≥ 6 měsíců,

a podobně i o skupinu pacientů léčených před kabozantinibem 12 a více měsíců. Horší OS u pacientů s kostním metastatickým procesem bylo již zmíněno. Důležitou skutečností pro rozhodování o léčbě druhé linie mRCC je, že před-

chozí typ léčby první linie (pazopanib nebo sunitinib) neprokázal následně vliv na PFS či OS.

V klinické praxi se při indikaci léčby do druhé linie po předchozí terapii pazopanibem či sunitinibem rozhodujeme nejčastěji mezi kabozantinibem a nivolumabem. Ten podobně jako kabozantinib prokázal zlepšení celkového přežití a vyšší procento léčebné odpovědi ve srovnání s everolimem u pacientů dříve léčených TKI [14]. Medián PFS ale nebyl významně prodloužen v souvislosti se specifickým účinkem imunoterapie. Přímé srovnání účinnosti mezi kabozantinibem a nivolumabem není k dispozici. Při indikaci léčby druhé linie jsme limitováni i indikačním omezením úhrady, kdy nivolumab na rozdíl od kabozantinibu lze podat následně i ve třetí linii. Proto u pacientů v lepším výkonnostním stavu, kde lze předpokládat i použití následné linie, je vhodné zvážit podání kabozantinibu. Regresní analýza našeho souboru prokázala významný vliv na OS u pacientů léčených sekvencí kabozantinib – nivolumab. V případě léčby kabozantinibem lze dále očekávat i rychlejší dosažení léčebné odpovědi [22]. V praxi proto zvažujeme podání kabozantinibu v případě rychle progredujícího onemocnění s cílem dosažení časné odpovědi. V našem souboru jsme zaznamenali léčebnou odpověď u 40,7 % pacientů. Zaznamenali jsme jednu kompletní remisi. Jednalo se o pacientku, která v roce 2013 podstoupila nefrektomii pro lokalizovaný karcinom ledviny ve věku 71 let. V roce 2016 jí byla zjištěna generalizace onemocnění do plic a lymfatických uzlin mediastina. Pacientka byla léčena v první linii sunitinibem po dobu 13 měsíců, kdy došlo k progresi onemocnění. Následně byla indikována k podání kabozantinibu, kdy došlo ke kompletní klinické remisi plicního i uzlinového postižení. Pacientka je nadále léčena kabozantinibem, k datu hodnocení již 33 měsíců, aktuálně v redukované dávce 20 mg z důvodu hand-foot syndromu stupně 3.

Postupně dochází k rozšíření léčebných možností, zvláště v první linii léčby mRCC, kde lze u definovaných prognostických skupin pacientů podat kombinovanou imunoterapii nivolumab

s ipilimumabem, dále monoterapii kabozantinibem, event. i kombinaci pembrolizumabu s axitinibem či avelumabu s axitinibem [15–17,30]. Podobně i kabozantinib prokázal v kombinaci s nivolumabem lepší léčebné výsledky než dosavadní standard první linie léčby mRCC sunitinib v prospektivní klinické studii fáze III CheckMate-9ER. Studie hodnotila všechny prognostické skupiny. Kombinace prokázala při mediánu sledování 18,1 měsíce významné prodloužení mediánu PFS (16,6 vs. 8,3 měsíce; HR 0,51; 95% CI 0,41–0,64; $p < 0,001$). Podobně i léčebná odpověď byla významně častější v případě kombinace nivolumab + kabozantinib (55,7 vs. 27,1 %). Kabozantinib byl v této studii podáván v dávce 40 mg/den [32].

Závěr

Uvedená společná retrospektivní analýza hodnotila první zkušenosti s kabozantinibem u pacientů s mRCC léčených v klinické praxi. Nemocní byli léčeni ve druhé a vyšší linii po předchozí léčbě TKI VEGFR. Medián sledování činil 18,5 měsíce. Kabozantinib prokázal dobrou účinnost u všech pacientů, včetně nemocných s nepříznivým prognostickým kostním postižením. Důležitým faktorem v prodloužení OS je podání další linie léčby (nivolumab) po ukončení terapie kabozantinibem. To je v souladu i s aktuálními úhradovými podmínkami. Práce je dále důkazem spolupráce jednotlivých onkologických center.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Brno: Masarykova univerzita 2007.
2. Marenčák J, Ondrušová M, Ondruš D. Recent overview of kidney cancer diagnostics and treatment. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 175–181. doi: 10.14735/amko2017175.
3. Richter I, Dvořák J. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 110–116. doi: 10.14735/amko2018110.
4. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865–873. doi: 10.1038/nrc2502.
5. 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. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.

7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3312–3318. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
10. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 552–562. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
11. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
12. Poprach A, Fiala O, Chloupková R et al. Pazopanib for metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis of 426 patients. *Anticancer Res* 2018; 38(1): 449–456. doi: 10.21873/anticancer.12243.
13. Poprach A, Bortlíček Z, Büchler T et al. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Med Oncol* 2012; 29(5): 3314–3320. doi: 10.1007/s12032-012-0286-9.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1903–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1299. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
16. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
17. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
18. Büchler T. Imunoterapie renálního karcinomu. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 64–68. doi: 10.14735/amko20154564.
19. Yakes FM, Chen J, Tan J et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12): 2298–2308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
20. Tannir NM, Schwab G, Grunwald V. Cabozantinib: an active novel multikinase inhibitor in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(2): 14. doi: 10.1007/s11912-017-0566-9.
21. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/onc.2015.343.
22. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.
23. Richter I, Poprach A, Zemankova A et al. Patients with metastatic renal cell cancer treated with cabozantinib in the Czech Republic: analysis of four cancer cent-

ers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020. doi: 10.5507/bp.2020.055.

24. Bodnar L, Kopczyńska A, Zolnierek J et al. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish managed access program. *Clin Genitourine Cancer* 2019; 17(3): e556–e564. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.002.
25. Procopio G, Priscinadaro M, Iacovelli R et al. Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program. *Clin Genitourinal Cancer* 2018; 16(4): e945–e951. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.014.
26. McKay RR, Kroeger N, Xie W et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65(3): 577–584. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.012.
27. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 794–800. doi: 10.1093/annonc/mdq554.
28. Dai J, Zhang H, Karatsinides A et al. Cabozantinib inhibits prostate cancer growth and prevents tumor – induced bone lesions. *Clin Cancer Res* 2014; 20(3): 617–630. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0839.
29. Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 765–772. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352.
30. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 591–597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.
31. George DJ, Hessel C, Halabi S et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist* 2019; 24(11): 1497–1501. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0316.
32. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 829–841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.