

**Rokownicze i predykcyjne znaczenie całkowitego obciążenia nowotworem ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji płucnej u chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium uogólnienia (mRCC) poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie**

**Prognostic and predictive value of total tumor burden particularly on pulmonary localization in patients with clear-cell renal cell carcinoma (mRCC) subjected to molecular-targeted therapy**

**STRESZCZENIE**

**Wstęp.** Rokowanie chorych na raka nerki jest zróżnicowane. Opracowano dotąd szereg modeli prognostycznych, które uwzględniają parametry histopatologiczne i kliniczne pomagając w ustaleniu strategii postępowania terapeutycznego. Leczenie rozsianego stadium choroby jest leczeniem paliatywnym, a standardy postępowania zmieniają się wraz z wprowadzaniem leków o nowatorskich mechanizmach działania. Stale poszukiwane są kolejne czynniki prognostyczne i predykcyjne pozwalające na optymalizację i indywidualizację terapii dla uzyskania jak najdłuższego przeżycia chorych.

**Cel.** Ocena wartości rokowniczej i predykcyjnej całkowitego obciążenia nowotworem oraz obciążenia nowotworem w obrębie płuc u chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium uogólnienia choroby leczonych lekami ukierunkowanymi molekularnie.

**Materiał i metody.** Przeanalizowano dokumentację chorych z uogólnionym jasnokomórkowym rakiem nerki leczonych lekami ukierunkowanymi molekularnie (sunitinibem, pazopanibem, sorafenibem, ewerolimusem, axitinibem) w Klinice Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w latach 2009-2016. Zasięg choroby i lokalizację przerzutów odległych oraz odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie badań obrazowych - tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonywanych co 3 miesiące, zgodnie z przyjętymi kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) wersja 1.1 z 2009r. Analizę statystyczną zanonimizowanej bazy danych przeprowadzono za pomocą komputerowego programu Statistica 13.1.

**Wyniki.** Do analizy włączono 353 chorych, w tym pierwszą linię leczenia otrzymało 278 chorych, drugą - 155 (w tej grupie 81 pacjentów z posiadało obserwację z linii 1.), trzecią - 9 chorych (w tym 8 pacjentów z obserwacją z wcześniejszej linii).

Mediana całkowitego obciążenia nowotworem (TB) w badanej grupie wyniosła 9,6 cm. W grupie z

wysokim TB  $\geq 9,6$  cm vs niskim  $< 9,6$  cm mediana przeżycia wyniosła kolejno 13 i 20 miesięcy,  $p < 0,001$ . W analizie jednoczynnikowej wzrost całkowitego obciążenia nowotworem o 1 cm zwiększał ryzyko zgonu o 4,3%,  $p < 0,001$ ; WR=1,043 95%CI 1,024-1,062. Wykazano związek pomiędzy czasem całkowitego przeżycia a medianą całkowitego obciążenia nowotworem w obrębie płuc (TB<sub>1</sub>). Mediana TB<sub>1</sub> wyniosła 1,65 cm. W grupie z wysokim TB<sub>1</sub>  $\geq 1,65$  cm vs niskim  $< 1,65$  cm mediana przeżycia wyniosła kolejno 14 i 20 miesięcy. Wzrost TB<sub>1</sub> o 1 cm wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu o 10,9%,  $p < 0,001$ ; WR=1,114 95%CI 1,062-1,168.

Całkowite obciążenie nowotworem oraz obciążenie nowotworem w płucach wnosi dodatkową istotną informację o przeżyciu, która nie jest zawarta w ocenie rokowania według standardowo stosowanych skal MSKCC i Henga.

**Wnioski.** W grupie chorych na rozlanego jasnokomórkowego raka nerki poddanych w pierwszej i drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie całkowite obciążenie nowotworem wiązało się z pogorszeniem całkowitego czasu przeżycia i odpowiedzi na leczenie.

Całkowite obciążenie nowotworem w obrębie płuc wiązało się z pogorszeniem całkowitego czasu przeżycia i odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych lekami ukierunkowanymi w pierwszej linii.

## SUMMARY

**Introduction.** The prognosis of kidney cancer patients is varied. A number of prognostic models taking into account clinical and histopathological parameters have been developed so far, helping to establish therapeutic strategies. Treatment of the disseminated disease is palliative one and the standards of care change with the introduction of medications with innovative mechanism of action. We are looking constantly for further prognostic and predictive factors to allow us to optimize and individualize therapy for the longest possible patients survival.

**Purpose.** Evaluation of prognostic and predictive value of total tumour burden and tumour burden in lungs in patients with disseminated renal cell clear cell carcinoma treated with molecular targeted therapy.

**Materials and methods.** Records of patients with disseminated renal cell clear cell carcinoma treated with molecular targeted therapy (sunitinib, pazopanib, sorafenib, everolimus, axitinib) in the Oncology Department of Military Research Institute in 2009-2016 were analyzed. Disease extent and location of distant metastases as well as the response to treatment were evaluated based on computed tomography imaging of the chest, abdomen and pelvis performed every 3 months, according to

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) version 1.1. 2009. The statistical analysis of the anonymised database was carried out using the computer program Statistica 13.1.

**Results.** 353 patients were analysed of whom the first line of treatment received 278 patients, the second - 155 (in this group 81 patients had observations from line 1.), the third - 9 patients (including 8 patients with an earlier line). The median of total tumour burden (TB) in the study group was 9.6cm. In the group with high TB > 9.6cm vs low < 9.6cm, median survival was 13 and 20 months respectively,  $p < 0.001$ . In the univariate analysis the increase in the total tumour burden by 1cm increased the risk of death by 4.3%,  $p < 0.001$ ; WR = 1.043 95% CI 1.024-1.062.

The relationship between overall survival and median tumour burden in lungs (Tb1) was demonstrated. Median Tb1 was 1.65 cm. In the group with high Tb1  $\geq 1.65$  cm vs low <1.65 cm the median survival was 14 and 20 months respectively. An increase in Tb1 by 1 cm was associated with an increased risk of death by 10.9%,  $p < 0.001$ , WR = 1.114 95% CI 1.062-1.1668. Total tumour burden and tumour burden in lungs provides additional information in terms of survival, not included in standard prognosis assessment by MSKCC and Heng.

**Conclusions.** In the group of patients with disseminated renal cell clear cell carcinoma treated with molecular targeted therapy in first and second line total tumour burden was associated with a decrease in overall survival and response to treatment. Total tumour burden within the lungs was associated with a decrease in overall survival and response to treatment in patients treated in the first line.