

Безрецидивна виживаність як предиктор загальної виживаності при локалізованій нирково-клітинній карциномі після ініціальної нефректомії: результати ретроспективного обсерваційного дослідження з використанням даних SEER-Medicare

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32064

Мета. Оцінити, чи може безрецидивна виживаність (БВ) слугувати предиктором тривалої виживаності у пацієнтів із нирково-клітинною карциномою (НKK) помірно підвищеного або підвищеного ризику після нефректомії, якщо дані про загальну виживаність (ЗВ) недоступні. **Методи.** Базу даних SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)-Medicare (2007–2016) використовували для виявлення пацієнтів із неметастатичною НKK помірно підвищеного або підвищеного ризику після нефректомії. Для оцінки кореляції між БВ і ЗВ використовували ландмарк-аналіз і коефіцієнт кореляції Кендала. Багатофакторний регресійний аналіз використовували для кількісної оцінки підвищення ЗВ після нефректомії, пов'язаної зі збільшенням часу до розвитку рецидиву серед пацієнтів із ним, з поправкою на вихідні коваріати. **Результати.** Загалом проаналізовано 643 пацієнтів; середній вік становив 75 років; >95% осіб мали помірно підвищений ризик НKK на момент встановлення діагнозу; у 269 пацієнтів після нефректомії стався рецидив. Для пацієнтів із рецидивом проти пацієнтів з ним в орієнтирні точки через 1, 3 та 5 років після нефректомії 5-річна ЗВ становила 37,0% проти 70,1%, 42,3% проти 72,8% та 53,2% проти 78,6% відповідно. Коефіцієнт кореляції Кендала між БВ та ЗВ після нефректомії становив 0,70 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,65–0,74; $p < 0,001$). Після поправки на вихідні коваріати кожен додатковий рік БВ у пацієнтів був пов'язаний з 0,73 додатковими роками ЗВ після нефректомії (95% ДІ 0,40–1,05; $p < 0,001$). **Висновок.** Значний позитивний зв'язок між БВ та ЗВ у пацієнтів із помірно підвищеним та підвищеним ризиком розвитку НKK після нефректомії, встановлений у цьому дослідженні, підтверджує використання БВ як потенційного предиктора ЗВ для цих пацієнтів у випадках, коли дані щодо ЗВ неповні.

Ключові слова: безрецидивна виживаність; нефректомія; загальна виживаність; рецидив; нирково-клітинна карцинома.

ВСТУП

НKK — найпоширеніший тип раку нирки, на який припадає близько 90% випадків [1]. За оцінками експертів, у 2020 р. у США зареєстровано 73 750 нових випадків новоутворень нирки та 14 830 випадків смерті від цієї онкопатології [2]. Прогноз для пацієнтів із НKK змінюється залежно від низки факторів, таких як стадія захворювання, саркоматоїдні ознаки, ступінь ядерної атипії і некроз [3, 4]. Для пацієнтів із вперше діагностованим локалізованим регіонарним або метастатичним захворюванням 5-річна ЗВ становить 93, 70 і 13% відповідно [1].

Раніше стандартом лікування осіб із НKK була хірургічна резекція (нефректомія) [5], однак результати значною мірою залежали від стадії та ступеня онкопатології. 5-річна ЗВ після нефректомії VI стадії НKK становила 29,1%, з 10-річною ЗВ — 0%, тоді як 5- та 10-річна ЗВ на ранній стадії захворювання — близько 100% [6]. Протягом останнього десятиріччя варіанти терапії прогресуючого НKK розширилися після впровадження інгібіторів імунних контрольних точок і нових таргетних методів лікування [7]. Сприятливі відповіді, пов'язані із застосуванням цих препаратів, суттєво покращили схему терапії осіб з прогресуючим НKK [8].

Після успіху таргетної терапії при прогресуючому НKK проведено декілька клінічних досліджень для оцінки її ефективності у первинно резектованих пацієнтів [9–13]. Загальні кінцеві точки ефективності, які використовували при оцінці ад'ювантного лікування НKK, зосереджені на ЗВ та БВ. Хоча ЗВ є кращою кінцевою точкою в онкології, через тривале виживання після нефректомії серед пацієнтів з локалізованим НKK [14] повні дані про ЗВ не завжди доступні для осіб, які ухвалюють рішення в галузі охорони здоров'я, під час оцінки нових методів терапії НKK у первинно резектованих пацієнтів [15].

Проміжні кінцеві точки, зокрема БВ, розглядаються регуляторними органами як предиктор довгострокової виживаності у випадках, коли дані щодо ЗВ неповні [16, 17]. Наприклад, сунітиніб схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (US Food and Drug Administration — FDA) у 2017 р. у якості ад'ювантної терапії НKK у пацієнтів із підвищеним ризиком [15] на основі статистично значущої користі щодо БВ, пов'язаної з його застосуванням порівняно з плацебо (6,8 проти 5,6 року відповідно; $p = 0,03$) у дослідженні S-TRAC за відсутності повних даних про ЗВ [10]. Докази, що базуються на проміжних кінцевих точках, також використовувалися платниками при ухваленні рішень щодо страхового покриття та відшкодування витрат [18]. Правильно встановлена кореляція між проміжною кінцевою точкою та довгостроковою виживаністю на основі індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) може допомогти в подальшій підтримці використання проміжних кінцевих точок для прогнозування ЗВ особами, які ухвалюють рішення в галузі охорони здоров'я, що, зі свого боку, може прискорити впровадження інноваційних методів лікування [19].

Наскільки відомо, у жодному дослідженні не вивчали кореляції між БВ та ЗВ у пацієнтів з НKK після нефректомії з використанням реальних ІДП. Щоб усунути цю прогалину в знаннях, проведено ретроспективне обсерваційне дослідження з використанням даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів SEER-Medicare для оцінки кореляції між БВ та ЗВ у осіб із НKK помірно підвищеного та підвищеного ризику після нефректомії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні використовували базу даних SEER-Medicare (2007–2016 рр.) з аналізом відомостей про пацієнтів віком >65 років із вперше діагностованою неметастатичною НKK середнього або підвищеного ризику після нефректомії.

Дані реєстру SEER включали демографічні, клінічні дані та дані про смертність пацієнтів із онкопатологією, а пов'язані дані Medicare включали заявки Medicare на медичні послуги, що покривалися, з моменту отримання бенефіціаром права на участь у програмі Medicare до смерті. У цьому дослідженні використовували пов'язані дані SEER-Medicare, доступні станом на листопад 2018 р., які включали усіх пацієнтів, що мали право на участь у програмі Medicare, у реєстрі SEER, у яких діагностовано новоутворення до 2015 р. Дані охоплювали заявки Medicare до 2016 р., а дані частини D програми Medicare були доступні з 2007 р. Усі дані, використані в цьому дослідженні, деідентифіковані та відповідали Закону про переносимість та підзвітність медичного страхування (Health Insurance Portability and Accountability Act — HIPAA) і Гельсінської декларації. 13 січня 2020 р. Незалежна ревізійна рада Нової Англії (New England Independent Review Board) виключила це дослідження з перевірки інституційною радою.

Пацієнти мали право на включення, якщо їм встановлено діагноз НКК у період 2007–2015 рр. (Міжнародна класифікація онкологічних захворювань, 3-тє видання: C649 з НКК зі світлоклітинним компонентом: «8310»). Пацієнти з немєтастатичною НКК повинні були належати до групи помірно підвищеного (T2, ступінь 4, N0, M0 та T3, будь-який ступінь, N0, M0) або підвищеного ризику (T4, будь-який ступінь, N0, M0 та T будь-якої стадії, будь-який ступінь, N+, M0) зі встановленням діагнозу за системою TNM (tumor-node-metastasis — пухлина, вузол, метастазування) і ядерним ступенем. На момент встановлення діагнозу пацієнти повинні були бути віком ≥ 66 років, отримати часткову або радикальну нефректомію після діагностування НКК, не мати доказів метастатичного захворювання на момент встановлення діагнозу, а також інших видів нениркового раку до нефректомії. У пацієнтів не можна було діагностувати вторинне злоякісне новоутворення до або протягом 30 днів після ініціальної нефректомії. Пацієнтам не можна було діагностувати НКК під час аутопсії, у будинку престарілих або за свідцтвом про смерть. На **рис. 1** підсумовано вибірку на основі встановлених критеріїв.

Після цього виявлені пацієнти, у яких відмічали розвиток рецидиву, зокрама локорегіонарний рецидив (ЛР) і віддалені метастази (ВМ). ЛР визначений як перший діагноз вторинного захворювання внутрішньочеревних лімфатичних вузлів або нирок і ниркової миски щонайменше через 30 днів після першого звернення для проведення нефректомії або як додаткова нефректомія (радикальна або часткова) після періоду без первинного лікування. ВМ визначені як перший діагноз метастатичного захворювання щонайменше через 30 днів після першого звернення для проведення нефректомії або початку лікування метастатичної НКК після первинного періоду без лікування. Активне лікування метастатичної НКК включало комерційно доступні методи терапії прогресуючої НКК, схвалені FDA або рекомендовані Національною комплексною онкологічною мережею (National Comprehensive Cancer Network — NCCN). Для пацієнтів із рецидивом був необхідний інтервал без нефректомії тривалістю щонайменше 90 днів після початкової нефректомії, щоб вказувати на закінчення первинного лікування та служити проміжним показником стану без захворювання [20, 21]. Ад'юванту терапію дозволено протягом періоду без нефректомії. Для пацієнтів із рецидивом індексну дату визначали як дату за 30 днів до ознак рецидиву, щоб відобразити претензії, які, ймовірно, пов'язані з розвитком рецидиву, але виникли до нього [22, 23]. Для пацієнтів без рецидиву індексну дату визначали випадковим чином на основі логарифмічно нормального розподілу часу між першою нефректомією і рецидивом для пацієнтів із рецидивом (**рис. 1**).

Пацієнти повинні були бути постійно зареєстровані в частинах А, В і D програми Medicare з моменту вперше встановленого діагнозу НКК або принаймні за 12 міс до індексної дати залежно від того, що було довше, і протягом щонайменше 3 міс після індексної дати. Базовий період визначений як 12 міс до індексної дати.

Контрольні точки включали ВМ, час до розвитку рецидиву та ЗВ. ВМ визначали як час від початкової нефректомії до розвитку рецидиву або смерті залежно від того, що сталося раніше. ЗВ визначали як час від початкової нефректомії або іншої визначеної контрольної точки до смерті. Як для ВМ, так і для ЗВ пацієнти підлягали цензурі при першій втраті можливості спостереження та припиненні доступності даних. Серед хворих із рецидивом час до розвитку рецидиву визначали як час від початкової нефректомії до розвитку рецидиву.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом 643 пацієнти (269 з рецидивом і 374 — без) відповідали всім критеріям включення (див. **рис. 1**). Середня (\pm SD) тривалість спостереження від індексної дати становила 25,0 ($\pm 23,0$) міс для осіб із рецидивом і 35,2 ($\pm 26,0$) міс — для пацієнтів без нього. Середній вік залучених у дослідження становив 75 років, 86% були європеїдної раси, 61% — чоловіки (**табл. 1**). Серед пацієнтів із рецидивом 10,8% мали ЛР і 89,2% — ВМ. >95% осіб мали захворювання помірного та підвищеного ризику на момент встановлення діагнозу НКК. Серед пацієнтів із НКК помірного та підвищеного ризику на момент встановлення діагнозу >97% мали захворювання T3, N0, M0.

Етапний і кореляційний аналіз

Пацієнти з рецидивом у кожній орієнтирній точці мали більш коротку наступну ЗВ порівняно з пацієнтами без рецидиву. Для хворих із рецидивом порівняно з відсутністю рецидиву через 1, 3 та 5 років після нефректомії та без рецидиву середня ЗВ після кожної орієнтирної точки становила 2,4 проти 9,7 року, 4,5 проти недосягнутого (НД) та 5,7 проти НД відповідно (усі $p < 0,001$) (**табл. 2**). Для пацієнтів із рецидивом та без рецидиву 5-річна ЗВ через 1, 3 та 5 років після нефректомії становила 37,0 проти 70,1%; 42,3 проти 72,8% та 53,2 проти 78,6% відповідно (**рис. 2**). Пацієнти з рецидивом у кожній орієнтирній точці мали значно підвищений ризик смерті після орієнтирної точки: 1 рік після нефректомії — скориговане відношення ризиків (ВР) 3,5 (95% ДІ 2,6–4,6), 3 роки — 3,0 (95% ДІ 2,1–4,3), 5 років — 2,7 (95% ДІ 1,5–4,7); усі $p < 0,001$ (див. **табл. 2**). Послідовні результати відмічали при подальшій стратифікації пацієнтів з рецидивом за типом рецидиву та окремою оцінкою пов'язаних ВР. Кореляція τ Кендала між БВ та ЗВ після початкової нефректомії становила 0,70 (95% ДІ 0,65–0,74; $p < 0,001$), що вказує на значний позитивний зв'язок між БВ та ЗВ.

Багатофакторний регресійний аналіз додаткової ЗВ після нефректомії, пов'язаної зі збільшенням часу до рецидиву

Серед пацієнтів із рецидивом ті, у кого було більше часу до його розвитку, мали вищу ЗВ (**рис. 3**). У скоригованому аналізі зафіксовано, що кожен додатковий рік БВ був пов'язаний з 0,73 додатковими роками ЗВ після нефректомії (95% ДІ 0,40–1,05 року; $p < 0,001$) (**табл. 3**). За подібними результатами спостерігали, коли у якості коваріат був включений більш деталізований тип рецидиву.

При коригуванні віку виникнення рецидиву замість віку на момент проведення нефректомії додаткова ЗВ зростала з 0,73 до 0,85 року на 1 додатковий рік часу до розвитку рецидиву (95% ДІ 0,52–1,18 року; $p < 0,001$) (див. **табл. 3**), що відображає негативний непрямий вплив від часу до рецидиву до пострецидивного виживання, опосередкований віком.

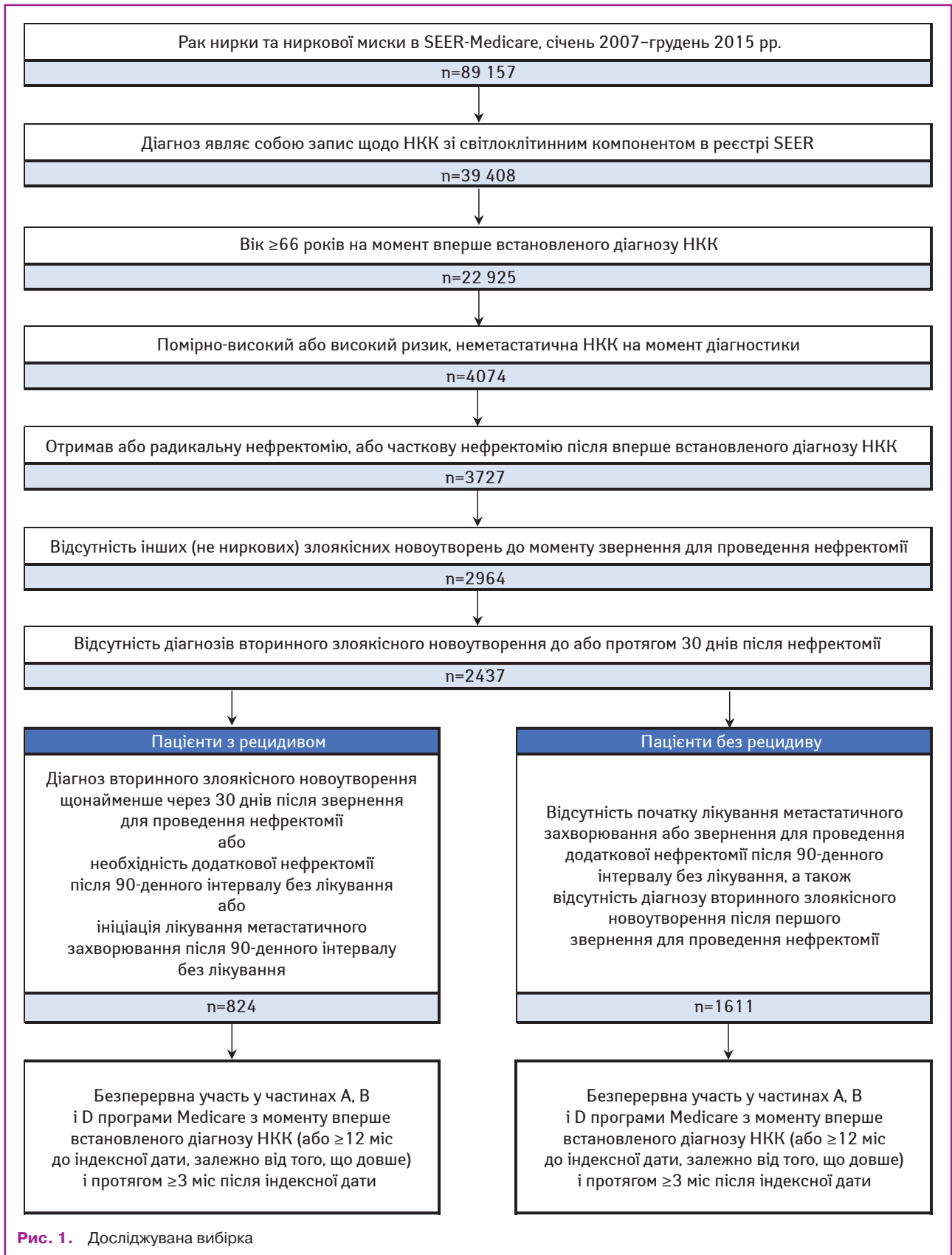


Рис. 1. Досліджувана вибірка

ЗАКЛЮЧЕННЯ

У результатах цього дослідження встановлено значний позитивний зв'язок між БВ та ЗВ серед пацієнтів з НКК після нефректомії, а також те, що пацієнти з рецидивом після нефректомії мали близько в 3 рази вищий ризик смерті порівняно з пацієнтами без рецидиву в той самий

момент часу. Ці результати свідчать про те, що в групі пацієнтів із НКК із помірно підвищеним і підвищеним ризиком після нефректомії довша БВ є прогностичною ознакою більш тривалої ЗВ, що допомагає підтримувати використання БВ як потенційного предиктора ЗВ у пацієнтів із первинно видаленою НКК, у разі якщо дані щодо

Таблиця 1. Вихідна характеристика пацієнтів з рецидивом НКК та без рецидиву

Вихідні характеристики	Пацієнти з рецидивом (n=269)	Пацієнти без рецидиву (n=374)	p
Демографічні характеристики			
Вік (роки) станом на індексну дату, середнє±SD	75,2±6,1	75,7±6,0	0,383
Чоловіки, n (%)	174 (64,7%)	216 (57,8%)	0,076
Європеоїди, n (%)	231 (85,9%)	323 (86,4%)	0,991
Характеристики захворювання, n (%)			
Рік індексної дати			0,387
2008–2011	86 (32,0%)	116 (31,0%)	
2012–2015	148 (55,0%)	195 (52,1%)	
2016–2017	35 (13,0%)	63 (16,8%)	
Стадія TNM під час діагностики			0,126
Помірно підвищений ризик	>258 (>95,9%)	>363 (>97,0%)	
Підвищений ризик	<11 (<4,1%)	<11 (<3,0%)	
Тип рецидиву			
Локорегіональний	29 (10,8%)	–	–
Метастатичний	240 (89,2%)	–	–
Коморбідність			
Індекс коморбідності Чарльсона, середнє±SD	3,9±1,7	3,7±1,7	0,242
Супутні захворювання, n (%)			
Артеріальна гіпертензія	245 (91,1%)	333 (89,0%)	0,397
Захворювання нирок	136 (50,6%)	176 (47,1%)	0,381
Цукровий діабет	135 (50,2%)	159 (42,5%)	0,054
Хронічне захворювання легень	84 (31,2%)	120 (32,1%)	0,817
Захворювання периферичних судин	81 (30,1%)	103 (27,5%)	0,477
Щомісячне використання ресурсів охорони здоров'я з усіх причин, середнє±SD			
Стационарні прийоми	0,097±0,098	0,082±0,108	0,068
Відвідування відділення невідкладної допомоги	0,064±0,117	0,055±0,115	0,356
Амбулаторні відвідування	2,303±1,499	2,052±1,212	0,024
Перебування в закладі кваліфікованого сестринського догляду	0,014±0,046	0,019±0,118	0,450

Статистичні порівняння проводили з використанням t-тестів для неперервних змінних і тестів χ^2 для категоріальних змінних.

Таблиця 2. Результати моделі пропорційних ризиків Кокса щодо ЗВ пацієнтів без та з БВ через 1, 3 та 5 років після ініціальної нефректомії

Орієнтир (роки після ініціальної нефректомії)	Медіана ЗВ після орієнтирної точки, років		Скориговане ВР (95% ДІ)	p
	Без БВ (тобто з рецидивом)	З БВ (тобто без рецидиву)		
1 рік	2,4	9,7	3,5 (2,6–4,6)	<0,001
3 роки	4,5	НД	3,0 (2,1–4,3)	<0,001
5 років	5,7	НД	2,7 (1,5–4,7)	<0,001

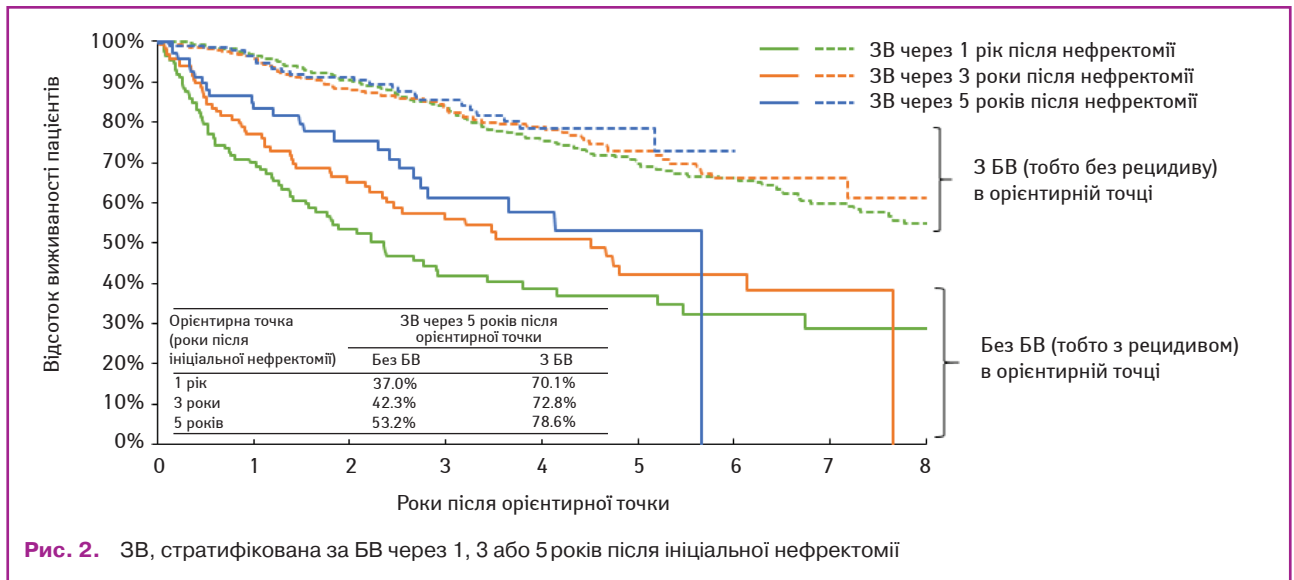
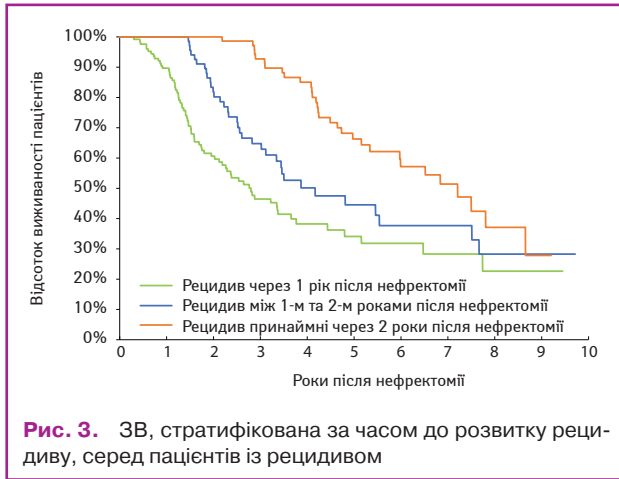


Рис. 2. ЗВ, стратифікована за БВ через 1, 3 або 5 років після ініціальної нефректомії

ЗВ неповні. Наскільки відомо, це дослідження є першим, у якому оцінено зв'язок між БВ та ЗВ у пацієнтів із помірно підвищеним і підвищеним ризиком після нефректомії з приводу НКК з використанням реальних ІДП.

У дослідженні підкреслюється потенційне використання БВ як предиктора ЗВ, коли дані щодо ЗВ неповні; однак дані за роки, проаналізовані в цьому дослідженні (2007–2016 рр.), не охоплюють повної картини лікування НКК на сьогодні. Незважаючи на те, що з 2004 р. проведено кілька клінічних випробувань ад'ювантної терапії серед пацієнтів з НКК, лише у 2017 р. FDA схвалило перше ад'ювантне лікування НКК. Так, результати поточного

дослідження не відображають зв'язку між БВ та ЗВ після нефректомії в епоху ад'ювантної терапії. Майбутні дослідження з використанням більш актуальних реальних даних можуть доповнити поточні висновки, оскільки реальні докази щодо застосування ад'ювантної терапії при НКК накопичуються. Так само протягом періоду дослідження нові методи лікування метастатичної НКК (наприклад імунонкологічна терапія) не стали стандартним лікуванням для осіб із пізньою стадією захворювання. Отже, результати поточного дослідження не можуть бути застосовані до пацієнтів, які наразі отримують такі нові методи терапії.



Таблиця 3. Багатофакторний регресійний аналіз часу до рецидиву та ЗВ (роки)

	Коефіцієнт (95% ДІ)	p
Нескоригована модель	0,69 (0,40–0,99)	<0,001
Скоригована модель (основний аналіз) ^a	0,73 (0,40–1,05)	<0,001
Скоригована модель (аналіз чутливості) ^b	0,85 (0,52–1,18)	<0,001

^aВ основному аналізі модель скоригована за типом рецидиву (метастази або ЛР), роком рецидиву, віком на момент проведення нефректомії, її типом (радикальна або часткова), статтю, расою, індексом коморбідності Чарльсона, стадією онкопатології при встановленні діагнозу (стадія TNM), кількістю відвідувань стаціонару з усіх причин на 1 пацієнта на місяць протягом базового періоду та кількістю амбулаторних відвідувань на 1 пацієнта на місяць протягом базового періоду.

^bВ аналізі чутливості модель скориговано з урахуванням віку розвитку рецидиву замість віку на момент проведення нефректомії; усі інші коваріати, скориговані в основному аналізі, також були скориговані.

Адаптований переклад за Haas, N. B., Song, Y., Willemann Rogerio, J., Zhang, S., Carley, C., Zhu, J., ... Sundaram M. (2023). Disease-free survival as a predictor of overall survival in lo-

calized renal cell carcinoma following initial nephrectomy: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare data. *Int. J. Urol.*, 30(3), 272–279. doi: 10.1111/iju.15104.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma following initial nephrectomy: a retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare data

Abstract. Objectives. This study aimed to assess whether disease-free survival (DFS) may serve as a predictor for long-term survival among patients with intermediate-high risk or high risk renal cell carcinoma (RCC) post-nephrectomy when overall survival (OS) is unavailable. **Methods.** The Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare database (2007–2016) was used to identify patients with non-metastatic intermediate-high risk and high risk RCC post-nephrectomy. Landmark analysis and Kendall's τ were used to evaluate the correlation between DFS and OS. Multivariable regression models were used to quantify the incremental OS post-nephrectomy associated with increased time to recurrence among patients with recurrence, adjusting for baseline covariates. **Results.** A total of 643 patients were analyzed; mean age of 75 years; >95% of patients had intermediate-high risk RCC at diagnosis; 269 patients had recurrence post-nephrectomy. For patients with versus without recurrence at the landmark points of 1, 3, and 5 years post-nephrectomy, the 5-year OS were 37.0% versus 70.1, 42.3 versus 72.8, and 53.2 versus 78.6%, respectively. The Kendall's τ between DFS and OS post-nephrectomy was 0.70 (95% confidence interval (CI) 0.65, 0.74; $p < 0.001$). After adjusting for baseline covariates, patients with one additional year of time to recurrence were associated with 0.73 years longer OS post-nephrectomy (95% CI 0.40, 1.05; $p < 0.001$). **Conclusion.** The significant positive association of DFS and OS among patients with intermediate-high risk and high risk RCC post-nephrectomy from this study supports the use of DFS as a potential predictor of OS for these patients when OS data are immature.

Key words: disease-free survival; nephrectomy; overall survival; recurrence; renal cell carcinoma.