

SOUČASNÝ POHLED NA METASTÁZUJÍCÍ KARCINOM LEDVINY Z HLEDISKA PŘEŽITÍ V ZÁVISLOSTI NA DRUHU TERAPIE

MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., doc. MUDr. Michael Urban, MUDr. Jiří Heráček,
MUDr. Miroslav Záleský, MUDr. Jitka Kuncová, MUDr. Martin Lukeš
Urologická klinika 3. LF UK, Praha

Karcinom ledviny je nádor vysoce rezistentní na systémovou terapii a z toho důvodu ve své metastázuující poruše velmi obtížně léčitelný. Před zahájením systémové terapie je třeba vždy pečlivě zvážit provedení nefrektomie, která zůstává racionální metodou léčby u pacientů s resekabilními metastázami. Řada studií, hodnotících různé léčebné postupy – chemoterapii, imunoterapii a radioterapii – neprokázala v monoterapii ani v kombinované léčbě reprodukovatelnou odpověď na léčbu u více než 20 % pacientů. Nejužívanější léčebnou metodou je v současné době terapie založená na aplikaci interleukinu-2 a interferonu-alfa. Odpověď na léčbu je u těchto preparátů nízká avšak prokazatelná a pohybuje se mezi 10–20 %. Dlouhodobé odpovědi je dosaženo u méně než 5 % pacientů.

Klíčová slova: metastatický renální karcinom, nefrektomie, imunoterapie.

PRESENT VIEW ON AVANCED RENAL CARCINOMA FROM THE PERSPECTIVE OF SURVIVAL DEPENDENT ON TYPE OF THE THERAPY

Advanced renal cell carcinoma is a disease that is highly resistant to systemic therapy and is difficult to treat. Nephrectomy should be seriously considered in patients who present with metastatic disease prior to systemic therapy, and surgery remains a reasonable option in patients who present with resectable metastases. Numerous studies with many different treatment modalities, including chemotherapy, immunotherapy and radiation therapy, have failed to consistently benefit patients, with no single agent or combination therapy showing a reproducible response proportion of 20 % or higher. Interleukin-2 and interferon- α -based therapies remain the most commonly used agents to treat patients with advanced disease, demonstrating low but reproducible response proportions in the 10 % to 20 % range, with durable responses of 5 % or less.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, nephrectomy, immunotherapy.

Karcinom ledviny je typický tím, že časným stádiím tohoto nádoru chybí varující klinické příznaky. Proto se u 20–30 % postižených manifestuje až metastatickým onemocněním (22). U dalších 30–50 % pacientů s původně pouze lokálně rostoucím nádorem se metastázy později vyvinou. Metastázuující karcinom ledviny má extrémně špatnou prognózu, pětileté přežití se pohybuje pod 10 % (14). Současně lze nemocné s lokálně pokročilým nádorem, vzhledem k jeho chemo- a radiorezistenci, léčit pouze velmi obtížně. Příležitostně pozorovaná regrese metastáz vedla k zavedení imunoterapeutické léčby karcinomu ledviny, využívány jsou interferon (IFN) a interleukin-2 (IL-2) (18). Oba preparáty vykazují nízkou, ale přesto reprodukovatelnou odpověď na léčbu u 10–20 % pacientů, s tím že dlouhodobá odpověď je pozorována méně než u 5 % pacientů (24).

Imunoterapie

Imunoterapie představuje primární farmakologickou léčbu pro pacienty s metastázuujícím karcinodem ledviny. Žádné chemoterapeutikum neposkytuje takovou odpověď na léčbu, aby bylo oprávněno jeho použití v monoterapii. IL-2 nemá přímý inhibiční efekt na růst buněk karcinomu ledviny, ale jeho účinek je zprostředkován aktivací buněk lymfatického systému. Studie provedené v počátcích užití imunoterapie zjistily, že infuzní aplikace vysokých dávek IL-2 s autologními lymfocyty (lymfokiny aktivované killer lymfocyty) mohou mít až 30 % odpověď na léčbu. Randomizované studie však později přidatný efekt autologních lymfocytů neprokázaly (10). Multicentrická studie s 250

pacienty léčenými vysokými intravenózními dávkami IL-2 zjistila kompletní odpověď na léčbu u 4 % a parciální u 8 % pacientů. Další odpověď na léčbu bývá častěji zaznamenána u mladších pacientů v dobrém celkovém stavu. Toxicita spojená s vysokou dávkou IL-2 je způsobena zvýšenou vaskulární permeabilitou a incidence mortality v souvislosti s léčbou je 4 % (3). Proto má být tento léčebný protokol aplikován pouze nemocným s normálními kardiopulmonálními a renálními funkcemi.

V současné době probíhají živé diskuze na téma optimální dávky IL-2 při léčbě pacientů s metastázuujícím karcinodem ledviny a celkový možný efekt terapie IL-2. Dosud nebyl prokázán žádný přínos terapie IL-2 ve vysokých dávkách oproti režimům, aplikujícím tento preparát v dávkách nízkých. V 10 studiích provedených s vysoce dávkovaným IL-2 na celkovém počtu 537 pacientů byla zjištěna objektivní odpověď na léčbu v 19 %, střední doba trvání této odpovědi byla 22 měsíců. V 6 studiích (součet činil 104 pacientů) byla zjištěna celková odpověď na léčbu u 20 % pacientů (5). Definice nízké dávky IL-2 se v různých studiích značně liší. Randomizovaná studie probíhající v National Cancer Institute (NCI) v USA vyhodnocuje tři různé dávkovací schémata IL-2. Průběžná analýza prokazuje zlepšenou toleranci léčby u pacientů s nízkou dávkou IL-2, aplikovanou subkutánně s kompletní či parciální odpovědí na léčbu u 11 % pacientů, v porovnání s pacienty, kterým je podáván IL-2 ve vysoké dávce v bolusu, kdy tato odpověď činí 16 % (16). Hlavním argumentem svědčícím o přínosu vysokých dávek je délka trvání odpovědi. Nízký počet odpovědí na léčbu, nízké celkové přežití a význam-

ná toxicita však nutí vyčkat na vyřešení otázky vhodného dávkování IL-2.

K léčbě metastatického karcinomu ledviny je rovněž používán interferon-alfa, který prokazuje nízkou, ale reprodokovatelnou odpověď na léčbu u 10–20 % pacientů. Ve studii s 1 042 pacienty léčenými IFN-alfa byla zjištěna celková odpověď na léčbu ve 12 % případů (24). Vhodnou dávkou IFN-alfa s maximálním efektem a nízkou toxicitou se zdá být $5\text{--}20 \times 10^6$ U/den (16). Byly rovněž provedeny 2 studie porovnávající IFN-alfa s vinblastinem a medroxyprogesteronem, které zjistily mírné zlepšení přežití u pacientů léčených IFN-alfa. Prospektivní randomizovaná studie se 160 pacienty s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem ledviny porovnávala výsledky léčby IFN-alfa s vinblastinem a vinblastinu samotného (20). Zjistila delší průměrné přežití u 79 pacientů léčených kombinací preparátů (67 týdnů) oproti 81 pacientům léčených pouze vinblastinem (37 týdnů). Celková odpověď na léčbu činila pouze 16,5 % u pacientů léčených kombinací preparátů a 2,5 % u pacientů léčených vinblastinem. Střední doba trvání odpovědi byla 27 týdnů u pacientů s kompletní odpovědí a 24 týdnů u pacientů s odpovědí parciální. Druhá studie multicentricky porovnávala léčbu IFN-alfa a medroxyprogesteronem u 335 pacientů s metastázujícím karcinomem ledviny. Prokázala 28 % snížení rizika úmrtí a zlepšení jednoletého přežití o 12 % u pacientů léčených IFN-alfa (31 % medroxyprogesteronem a 43 % IFN-alfa) (12). Zlepšení střední doby přežití bylo pouze 2,5 měsíce, délka léčby v této studii však byla krátká, činila pouze 3 měsíce. Nehledě na malý přínos terapie IFN-alfa na délku přežití, je odpověď na léčbu stále velmi nízká. I většina pacientů, u kterých byla zaznamenána odpověď na léčbu, je postižena recidivou a umírá na komplikace progresu karcinomu ledviny.

Mnohá pracoviště se pokusila zlepšit efekt terapie IFN-alfa kombinací s jinými preparáty. Fáze II klinické studie hodnotící terapii IFN-alfa v kombinaci s perorálně podávanými retinoidy prokázala 30 % odpověď na léčbu (17). Následná fáze III randomizovala 284 pacientů do dvou skupin, užívajících buď IFN-alfa nebo IFN-alfa s retinoidy. Zjistila pouze 11 % odpověď na léčbu u pacientů s kombinací preparátů a 6 % odpověď u pacientů na monoterapii (15). Nebyl zjištěn významný rozdíl v množství odpovědi na léčbu, doby do progresu ani přežití. Pacienti léčení retinoidy však zaznamenali delší trvání odpovědi na léčbu (33 oproti 22 měsícům), a proto aplikace těchto preparátů by mohla vést k prodloužení protinádorového efektu IFN-alfa.

V několika studiích byla také hodnocena kombinovaná imunoterapie IFN-alfa a IL-2. Nebyl prokázán přínos této kombinace ve srovnání s terapií samotným IL-2. V roce 1998 byla zveřejněna data ze studie CRECY (Cancer Renal Cytokine) ve Francii (19). V ní bylo randomizováno 425 pacientů na skupiny léčené kontinuální infuzí IL-2, subkutánní aplikací IFN-alfa, nebo oběma preparáty. Hlavním hodnotícím parametrem této studie bylo množství odpovědi na léčbu. To byla významně vyšší (18,6 %) u pacientů s kombinací imunoterapeutik oproti samotným

IL-2 (6,5 %) nebo IFN-alfa (7,5 %). V době přežití však žádný rozdíl zaznamenán nebyl.

Řada studií se rovněž pokoušela zlepšit a rozšířit množství odpovědi na léčbu pomocí trojkombinace IL-2, 5-fluorouracilu a IFN-alfa. Ačkoliv některé monocentrické studie dosáhly odpovědi na léčbu až u více než 40 % pacientů, nedávno provedená multicentrická studie SWOG zjistila odpověď na léčbu pouze u 9 % pacientů (1). Jiná nerandomizovaná multicentrická klinická studie fáze II, používající podobný protokol, prokázala odpověď na léčbu pouze u 1,8 % ze 111 pacientů (21). Tyto práce tedy nepodporují hypotézu, že 5-fluorouracil zvyšuje účinnost léčby IL-2 a IFN-alfa.

Adjuvantní imunoterapie

Pro adjuvantně podávaný IFN u pacientů po nefrektomii s vysokým rizikem vzniku recidivy onemocnění (např. invaze dolní duté žíly, regionální lymfatické metastázy) nebyl nikdy prokázán pozitivní výsledek ve smyslu delšího přežití. Randomizovaná studie (IFN-alfa 6×10^6 U třikrát týdně po dobu 6 měsíců oproti sledování) provedená v 21 centrech v Itálii porovnávala přežití bez známek onemocnění u 264 pacientů po radikální nefrektomii. Při střední době sledování 62 měsíců bylo přežití stejné u obou skupin pacientů, ale doba přežití bez známek onemocnění byla kratší u skupiny pacientů léčených IFN-alfa (4). Tyto výsledky nepodporují myšlenku zavedení adjuvantní šestiměsíční nízkodávkované terapie IFN-alfa. Rovněž předcházející studie nepotvrdily význam adjuvantní imunoterapie IFN. Je možné, že adjuvantní terapie s vyšší dávkou IFN-alfa nebo IFN-alfa v kombinaci s jiným preparátem by mohla vést ke zlepšení přežití. V současné době však není adjuvantní imunoterapie po nefrektomii indikována a standardním postupem zůstává pouhé sledování pacientů.

Radioterapie

Randomizovaná studie, vyhodnocující adjuvantní radioterapii po nefrektomii u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny, provedená Copenhagen Renal Cancer Study Group zjistila, že radioterapie nemá na vznik recidivy a přežití žádný vliv (8). Radioterapie byla navíc spojena s neúnosným množstvím komplikací. K podobným závěrům dospěly i dříve provedené studie. Potvrzením tohoto faktu jsou i výsledky nedávno provedené studie Memorial Sloan-Kettering Cancer Center se 172 pacienty. Pouze pět pacientů mělo lokální recidivu a čtyři z nich měli současně i vzdálené metastázy. Z tohoto důvodu není adjuvantní radioterapie při léčbě karcinomu ledviny vhodná, a to ani v případech, že jsou postiženy regionální lymfatické uzliny, nebo je přítomen reziduální nádor po nefrektomii. Radioterapie může být užita pouze při léčbě kostních metastáz nebo pro paliativní terapii.

Chirurgická léčba

Nejspornější otázkou při léčbě pacientů s metastázujícím karcinomem ledviny zůstává, zda provést nefrektomii

před aplikací imunoterapie. Mortalita nefrektomie se u těchto nemocných pohybuje mezi 2–11 %. Zhoršení zdravotního stavu po nefrektomii může vést také k tomu, že u některých pacientů pak již nelze imunoterapii podat (20). Přesto řada retrospektivně provedených studií s IL-2 prokazuje, že pacienti, kteří podstoupili nefrektomii před imunoterapií, mají delší přežití i prognózu. Nedávno zveřejněná studie SWOG byla zaměřena na hodnocení této problematiky (2). V letech 1991–1998 bylo 246 pacientů v dobrém celkovém stavu randomizováno na dvě skupiny. První skupina byla léčena pouze IFN-alfa-2b, pacientům ve druhé skupině byla provedena nefrektomie a poté adjuvantní IFN-alfa-2b. V době vyhodnocení výsledků žilo již pouze 23 pacientů se střední dobou sledování 187 dní. Statisticky byl zjištěn významný rozdíl ve prospěch skupiny, které byla provedena nefrektomie (střední přežití 12,5 měsíce oproti 8,1 měsíce). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl v odpovědi na léčbu IFN-alfa. Zdá se tedy, že u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny v dobrém celkovém stavu má nefrektomie pozitivní význam.

Odstranění solitárních metastáz karcinomu ledviny vede k pětiletému přežití u 15–50 % pacientů (6, 9, 11, 13, 23). Retrospektivní analýza 278 pacientů s recidivujícím onemocněním léčených chirurgickým odstraněním metastáz zjistila následující příznivé faktory pětiletého přežití: doba bez recidivy onemocnění delší než 12 měsíců, pouze jedna solitární metastáza a věk nižší než 60 let. Mezi pacienty s 94 solitárními metastázami měly plicní metastázy lepší prognózu než metastázy mozkové (7). Pacienti, kteří měli solitární metastázu již v době stanovení

diagnózy, měli horší prognózu než pacienti, u kterých se metastáza vyvinula až v době sledování.

Lokální recidiva v lůžku po nefrektomii je častější u pacientů s velkými, lokálně pokročilými nádory s metastázami do regionálních lymfatických uzlin. Velmi vzácně se jedná o izolované onemocnění, většinou jsou již přítomny vzdálené metastázy. Současnými moderními zobrazovacími metodami je časná detekce lokálních recidiv možná až u 30 % pacientů. Po vyloučení přítomnosti vzdálených metastáz může být u těchto pacientů zváženo chirurgické odstranění lokální recidivy. Chirurgická léčba však může vyžadovat resekci en bloc spolu s okolním svalstvem, střevem, slezinou, pankreatem či játry. Stále však při rozhodování musíme brát v úvahu fakt, že karcinom ledviny má dlouhý a nepředvídatelný přirozený průběh. Publikované výsledky o zlepšení přežití pacientů po chirurgické extirpaci metastáz mohou pouze zapadat do obrazu přirozeného průběhu tohoto onemocnění.

Závěr

Metastatický karcinom ledviny je nádor vysoce rezistentní na systémovou terapii a z toho důvodu je velmi obtížně léčitelný. Před zahájením systémové terapie je třeba vždy pečlivě zvážit provedení nefrektomie, která zůstává racionální metodou léčby u pacientů s resekalibilními metastázami. Chemoterapie, imunoterapie ani radioterapie však neprokazují odpověď na léčbu u více než 20 % pacientů. V současné době je nejužívanější léčbou aplikace interleukinu-2 a interferonu-alfa. Odpověď na léčbu se pohybuje mezi 10–20 % a dlouhodobé odpovědi je dosaženo u méně než 5 % pacientů.

Literatura

- Elias L, Lew D, Figlin RA, et al. Infusional interleukin-2 and 5-fluorouracil with subcutaneous interferon-alpha for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: a southwest oncology group Phase II study. *Cancer* 2000; 89: 597–603.
- Flanagan RC, Blumenstein BA, Salmon S, Crawford E. Cytoreduction nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of southwest oncology group trial 8949. *Proc ASCO* 2000; 3.
- Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2410–2411.
- Giorgio P, Piva L, Boracchi P, et al. Adjuvant interferon to radical nephrectomy in Robson's stage II and III renal cell carcinoma: contradictory results in pN0 and pN1 patients. *Proc ASCO* 1999; 18.
- Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 260–264.
- Golimbu M, Joshi P, Sperber A, et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291–301.
- Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
- Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 665–672.
- Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, et al. Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118: 244–246.
- Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 824–832.
- Maldazys JD, De Kernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136: 376–379.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
- Middleton RG. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1967; 97: 973–977.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865–875.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
- Motzer RJ, Schwartz L, Law TM, et al. Interferon alfa-2a and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: antitumor activity in a phase II trial and interactions in vitro. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1950–1957.
- Mukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* 1999; 13: 801–810.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.
- Rackley R, Novick A, Klein E, et al. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 1399–1403.
- Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. *Groupe Francais d'Immunotherapie*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2728–2732.
- Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet* 1998; 352: 1691–1696.
- Wagle DG, Scal DR. Renal cell carcinoma—a review of 256 cases. *J Surg Oncol* 1970; 2: 23–32.
- Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 283–295.