

J. Novák, J. Stolz, M. Babjuk, T. Hanuš,
L. Jarolím

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
přednosta prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

LÉČBA GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom ledviny
Operace
Chemoterapie
Immunoterapie

KEY WORDS

Renal cell carcinoma
Surgery
Chemotherapy
Immunotherapy

SOUHRN

V letech 1980 - 2000 bylo léčeno na Urologické klinice v Praze 1498 nemocných s karcinomem ledviny. Z toho 86 nemocných bylo v době stanovení diagnózy již primárně generalizovaných. U těchto nemocných jsme změнили léčebnou strategii z konzervativní na aktivní přístup. Zprvu jsme indikovali ke kombinované léčbě nemocné bez rozdílu sídla metastáz a na základě dosahovaných výsledků jsme indikaci průběžně upravovali. Předpokladem pro úspěšnou léčbu je odstranění minimálně 75 % nádorové masy, dobrý celkový stav nemocného, nesmí být přítomny metastázy v CNS, kostech a játrech, a v primární tkáni nesmí být přítomna složka sarkomatoidní. Významným pokrokem v léčbě pokročilého karcinomu ledviny je zavedení chemoimmunoterapie kombinací INF alfa+IL-2 + 5FU + retinoidy do standardní léčby. 47 nemocným byla podána trojkombinace dle Atzpodienova schématu. Toxicita byla minimální, u šesti nemocných byla léčba přerušena pro progresi základního onemocnění. Bylo dosaženo 28% RR u sekundární léčby po provedené nefrektomii a 16% RR u primárně léčených bez nefrektomie. Dosažené výsledky potvrzují dobrý efekt této léčby, ale jsou nutné další, randomizované studie.

SUMMARY

TREATMENT OF THE GENERALIZED RENAL CARCINOMA

A group of 1498 patients with RCC was treated. From this group 86 patients were primarily generalized. For the treatment of primary advanced metastasis the treatment strategy was changed from conservative to an active approach. The basis for this approach is the removal of 75 % of the tumor mass, good condition of the patient, no metastatic site in CNS, bone and liver, and the primary tumour should not be a sarcoma. The new treatment strategy for patients with advanced RCC is a combination of surgery and chemoimmunotherapy as the standard treatment. 47 patients from our group were treated with combined INF alfa+ IL-2 + 5 FU + isotretinoin using the Atzpodien scheme. The toxicity was minimal and by 6 patients who underwent treatment had a disease progression. The results with this treatment strategy are encouraging, but we recommend further randomized trials.

ÚVOD

Četnost karcinomu ledviny činí kolem 2 % ze všech malignit [1]. V posledních letech stoupá počet nově zjištěných onemocnění tohoto typu v důsledku zlepšené diagnostiky, zvláště pomocí ultrasonografie [2, 3]. Četné epidemiologické studie dávají vznik karcinomu ledviny do souvislosti s různými nepříznivými faktory, ale žádný kauzální důkaz nebyl nikdy jednoznačně potvrzen [1].

Nové poznatky molekulární biologie, tkáňové patologie a tkáňové architektury umožnily zavést nové léčebné postupy do léčby nádorů ledvin, zvláště záchovné operace na ledvinách [4].

Závažným zjištěním je, že mnoho nemocných přichází již primárně generalizovaných a určité procento nemocných má lokální recidivu nebo pozdní metastázování mnohdy s velkým časovým odstupem od primární léčby [1, 2, 3]. Výsledky léčby těchto nemocných byly vždy problematické, protože léčba zářením, hormonální i cytostatická léčba se jeví jako prakticky kurativně neefektivní a mají význam spíše paliativní [5, 7, 8, 9, 11, 16]. Velkým přínosem v léčbě pokročilého nádoru ledvin je zavedení cytokinů do léčebné strategie a zvláště jejich kombinací s cytostatiky retinoidy [19, 20, 23, 24].

DISKUSE

Léčba generalizovaného karcinomu ledviny prodělává v poslední době velké změny [5, 6, 7, 8, 18]. Tradiční chemoterapie má jen minimální efekt a recentní literární zjištění efektu všech možných cytostatik mají méně než 5% RR [16, 17]. V poslední době hraje dominující roli v léčbě pokročilých karcinomů ledvin immunoterapie [19, 20, 22, 23, 24].

Základním problémem v rozhodování o léčebné taktice u primárně generalizovaného karcinomu ledviny je rozhodnutí o vhodné době provedení chirurgického zákroku. Jsou dva možné léčebné postupy [5, 6, 9, 10, 11]:

- primární adjuvantní chemoimmunoterapie a následná nefrektomie a event. léčba reziduálních metastáz
- primární operace a následná chemoimmunoterapie.

Oba tyto postupy mají své kritické momenty, protože

- ne všichni nemocní léčení primárně chemoimmunoterapií se dožijí operace nebo
- ne všichni nemocní po primární operaci jsou schopni podstoupit chemoimmunoterapii.

Na základě vyhodnocení různých studií je v současné době konsensus v indikaci léčby primárně pokročilého karcinomu ledviny [12, 13, 14]:

- chirurgické odstranění alespoň 75 % nádorové masy
- PS 0-1
- převaha vodojasných buněk v nádorové tkáni bez přítomnosti sarkomatoidní složky
- bez metastáz v CNS, kostech a játrech
- žádná závažná komorbidita, životní prognóza minimálně 5 let.

Synergismus v léčbě kombinací cytostatiky a cytokiny je prokázán v posledních 10 letech [15, 18, 20, 22]. Preklinické a klinické studie prokázaly, že kombinace IL-2 a INF-alfa s fluoronovanými pyrimidiny měly větší počet RR, než-li monoterapie jednotlivými preparáty. Základem pro podání trojkombinace r IL-2, INF alfa a fluoronovaného pyrimidinu byly poznatky o klinické aktivitě rIL-2 a INF alfa a synergizmu kombinace INF alfa a 5-fluorouracilu [22, 23, 24]. V roce 1993 Atzpodien uveřejnil výsledky 2. fáze klinické studie o podkožních aplikacích IL-2, INF alfa a o intravenózním podání 5- fluorouracilu u 35 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny [19]. Dosáhl 48,6% RR (z toho 11,4 % kompletních remisí). Od této doby se objevují četné publikace, které udávají zkušenosti s léčbou touto trojkombinací. Ve většině studií r IL-2 byl podáván subkutánně. 5-fluorouracil byl podáván v dávce od 200 do 1000 mg/m² jako kontinuální ambulantní infuze, pětidenní kontinuální infuze nebo jako intravenózní bolus. RR této trojkombinace se pohyboval mezi 1,8 - 39 %, v souboru 836 nemocných byl 25,3% [19]. Počet kompletních remisí a průměrná doba přežití jsou rovněž různé. V randomizované studii Negrier dosáhl pouze 1,4 - 8,2% RR a prohlásil tuto kombinaci za neefektivní [25]. Toxicita této chemoimmunoterapie je signifikantní. Tourani musel redukovat dávku nebo prodloužit interval mezi podáními až u 50 % léčených nemocných [21]. Chybějící randomizované studie, demonstrující jednoznačně velký počet remisí nebo prodloužení přežití jako odpověď na léčbu trojkombinací INF -alfa, IL-2 a 5-FU, však ponechávají tento léčebný postup zatím jako ne zcela přesvědčivý [25].

MATERIÁL A METODIKA

Na Urologické klinice v Praze bylo v letech 1980 - 2000 léčeno pro zhoubný nádor ledvin 1 658 nemocných (tab. 1).

Počet:	muži:	1 146
	ženy	512
	věk:	58 (28 - 89 let)
Klasifikace:	počet nemocných:	
	T 1	705
	T 2	634
	T 3 a	133
	T 3 b	76
	T 3 c	24
	T4	86
	(primární generalizace)	
Léčba:	počet operací:	
	chirurgická	1425
	radikální nefrektomie	147
	resekce ledviny	
	(záchovné operace)	
Chemoimmunoterapie:	počet nemocných: 47	
	T 1 N2 M1	14
	T 2 N2 M1	11
	T 3a N2 M0	4
	T 3a N0 M1	6
	T 3b N0 M1	7
	T 3b N2 M1	3
	T 3c N0 M0	1
	T 4 N2 M1	1

Od roku 1994 bylo léčeno 47 nemocných s generalizovaným karcinomem ledviny kombinací INF-alfa (interferon alfa) + IL-2 (interleukin-2) + 5 FU (5-fluorouracil) ve spolupráci s oddělením klinické onkologie v Hannoveru prof. Atzpodiena. Do roku 1997 byla podávána kombinace dle staršího schématu bez isotretinoinu a od roku 1997 používáme schéma s dávkami vyššími a přidáním isotretinoinu (tab. 2).

INF-alfa s.c. se aplikuje 1. den 1. a 4. týdne a 1., 3. a 5. den 2. a 3. týdne v dávce 5 MIU/m² a 1., 3. a 5. den 5. - 8. týdne v dávce 10 MIU/m² jednou denně s.c.
rIL-2 s.c. se aplikuje 3. až 5. den 1. - 4. týdne ve dvou denních dávkách po 10 MIU/m² a 1., 3. a 5. den 2. a 3. týdne jednou denně v dávce 5 MIU/m² s.c.
5-fluorouracil i.v. v dávce 1000 mg/m² 1. den 5. - 8. týdne ve formě 60minutové infuze.
Isotretinoin p.o. v dávce 3 x 20 mg 1. - 8. týden

V průběhu aplikace uvedené léčby je nutný příjem velkého množství tekutin, přibližně 2 - 3 litry. Velmi vhodné je podávání iontového nápoje. Nemocným byly podány 4 cykly této kombinované léčby. Mezi jednotlivými cykly byl interval 28 dní. Před zahájením dalšího cyklu byla provedena kontrola laboratorní a zobrazovací. V případě progresu nebylo v léčbě pokračováno. Po skončení této základní aplikace, v případě remise nebo stabilizace jsme přešli na udržovací terapii.

Udržovací schéma (tab. 3)

Isotretinoin trvale 2 x 20 mg p.o. do progresu

dále každých 8 týdnů:

INF alfa s.c. 1. a 2. den dvakrát denně 5 MIU/m² a 5. den jedenkrát denně 5 MIU/m²

r IL-2 s.c. 3. a 4. den dvakrát denně 10 MIU/m² a 5. den jedenkrát denně 10 MIU/m²

Celkem jsme podali tuto trojkombinaci 47 nemocným:
 primární léčba (bez nefrektomie) - 14 nemocných
 adjuvantní léčba (po nefrektomii) - 33 nemocných

VÝSLEDKY

Všichni nemocní jsou sledováni v onkologické poradně kliniky. Výsledky hodnotíme odděleně pro skupinu primárně operovaných a neoperovaných. Léčba byla předčasně ukončena u šesti nemocných pro progresi onemocnění. Závažná toxicita (plicní edém) byla zaznamenána u jednoho nemocného.

1) Primárně operovaní

Metastázy:	do 1 roku	12 nemocných
	do 3 let	21 nemocných
Sídlo metastáz:	CNS	1 nemocný
	kosti	6 nemocných
	játra	2 nemocní
	plice	24 nemocných
Lokální recidiva v lůžku po nefrektomii: 4 nemocní (léčení chirurgicky, bez další léčby)		

Trojkombinací bylo zajištěno 33 nemocných a byl zaznamenán 28% RR. Nezaznamenali jsme žádnou odpověď u nemocných s kostními metastázami.

2) Primárně neoperovaní

Pro primární léčbu kombinací INF alfa + r IL-2 + 5 -FU + isotretinoin jsme indikovali

14 nemocných (vždy pouze plicní metastázy) - 12% RR

Celkově 5leté přežití

T 1	78 %
T 2	69 %
T 3a	37 %
T 3b	19 %
T 3c	0 %
T 4	0 %

Získané výsledky dokazují relativně dobrou životní prognózu pro nemocné s nižšími stadii nemoci. Naproti tomu nemocní s angioinvasí nebo vyšších klinických stadií mají životní prognózu významně sniženu.

ZÁVĚR

Je nepochybné, že poznatky v primárním výzkumu a dosud proběhlé klinické studie dokazují, že podání cytokinů bude mít velký význam pro léčbu nemocných s generalizovaným nádorem ledvin. Zatímni výsledky však neprokazují významně větší procento léčebných odpovědí u léčby kombinované oproti léčbě monoterapií. Trojkombinace INF alfa + IL-2 a +5 FU spolu s podáním retinoidů má jistě největší počet příznivých odpovědí, ale nebyl dosud prokázán vliv na přežití nemocných. Minimální odpověď je zvláště u kostní lokalizace metastáz. Je nutné pokračovat v randomizovaných studiích, které daleko více zobektivizují tuto léčbu.

LITERATURA

- Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics 1999. *Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
- Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 1255-1259.
- Kesler O, Mukamel E, Hadar H et al. The effect of the improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. *J Surg Oncol* 1994; 57: 201-204.
- Novick AC. Renal sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 277-282.
- Kim SH, Brennan MF, Russo P et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastases. *Cancer* 198; 82: 389-394.
- Giuliani L, Giberti C, Martorana G et al. Radical extensive surgery for renal for renal cell carcinoma. Long- term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-473.
- Langenburg SE, Blackbourne LH, Sperling JW et al. Management of renal tumors involving the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 1994; 20: 385-388.
- Swierewski DJ, Swierewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, venal caval, and atrial extension. *Am J Surg* 1994; 168: 205-209.
- Campbell SC, Novick AC. Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 593-599.
- Mc Caffrey JA, Motzer RJ. What is the role of nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1996; 23 :19-20.
- Walther MM, Yang JC, Pass HI et al. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 1675-1678.
- Rackley R, Novick A, Klein E, et al. The impact of adjuvant nephrectomy on multi-modality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 1399-1403.
- Sella A, Swanson DA, Ro JY et al. Surgery following response to interferon-alpha based therapy for residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 149: 19-22.

14. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavolvich C et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261-2266.
15. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-875.
16. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983 to 1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
17. Hoffman AD, Engelstein D, Bogenrieder T et al. Expression of retinoic acid receptor beta in human renal cell carcinomas correlates with sensitivity to the antiproliferative effects of 13-cis-retinoic acid. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1077-1082.
18. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220.
19. Atzpodien J, Kirchner H, Hanninen E et al. Interleukin-2 in combination with interferon alpha and 5-fluorouracil for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29(A): 56-58.
20. Lopez-Hanninen E, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma. risk and benefits in 215 consecutive single institutional patients. *J Urol* 1996; 155: 19-25.
21. Tourani JM, Pfister C, Berdahl JF et al. Out patient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alpha administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a sequential nonrandomized phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2505-2513.
22. Ravaud A, Audhucy B, Gomez F et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alpha-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2728-2732.
23. Hofmockel G, Langer W, Theiss M et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon alpha and 5-fluorouracil. *J Urol* 1996; 156: 18-21.
24. Ellehorst JA, Sella A, Amato RJ et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2128-2132.
25. Negrier S, Escudier B, Duvillard JY et al. Randomized study of interleukin-2 (IL2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 326a (abstr).