

I. Kawaciuk¹, P. Dušek¹, L. Hyršl¹,
L. Jarolím¹, R. Pospíšil², M. Schmidt¹,
V. Kaliská¹, M. Chocholatý², M. Urbanová¹

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
přednosta doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
²I. chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

VÝSLEDKY ONKOUROLOGICKÉ LÉČBY POKROČILÉHO KARCINOMU LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA

Pokročilý karcinom ledviny
Prognóza
Adjuvantní léčba
Metastazektomie
Imunochemoterapie

SOUHRN

Na Urologické klinice 2. LF UK Praha a FN Motol bylo pro pokročilý karcinom ledviny léčeno v letech 1999–2003 61 nemocných (40 mužů a 21 žen - průměrný věk 58,5 let).

Adjuvantní léčba byla aplikována u 22 nemocných (13 mužů a 9 žen - průměrný věk 55,1 let) po radikální nefrektomii pro karcinom bez prokazatelné generalizace, ale s vysokým rizikem relapsu onemocnění. Celkem 19 nemocných dostávalo IFN- α v dávce 5 MIU/m²/den 3krát týdně po dobu 6–12 měsíců a 3 nemocní imunochemoterapii (IFN- α + IL-2 + 5-FU). Při sledování (< 65 měsíců) byl medián přežití 34,5 měsíců (15–65). Medián beznádorového intervalu byl 33 měsíce (9–65). Relaps onemocnění měli 3 nemocní se sarkomatoidní variantou světlobuněčného karcinomu za 9, 9 a 12 měsíců.

Adjuvantní léčba neovlivnila špatnou prognózu nádorů se sarkomatoidní složkou. Multicentrické studie dostatečně prokázaly její neúčinnost u dalších rizikových nádorů.

Celkem 39 nemocných (27 mužů a 12 žen - průměrný věk 60,4 let) s generalizací karcinomu mělo monoterapii IFN- α nebo imunochemoterapii (IFN- α + IL-2 + 5-FU). Medián jejich přežití byl 16 měsíců (4–60). Skupina 17 nemocných bez metastazektomie měla medián přežití 15 měsíců. Pět nemocných (29,4 %) mělo OR s mediánem trvání 13 měsíců (9–50). Dva nemocní (11,8 %) měli CR 50 a 9 měsíců a tři (17,6 %) PR v mediánu 9 měsíců (9–17). Skupina 22 nemocných s metastazektomií měla medián přežití 17 měsíců. Medián do progresu byl 13 měsíců (3–63).

V přežití nemocných s metastatickým karcinomem ledviny bez metastazektomie a s metastazektomií nebyl signifikantní rozdíl ($p = 0,61$). Agresivní operační a onkologická léčba přináší dlouhodobý profit poměrně úzké skupině nemocných s pokročilým karcinomem, kterou zatím nejsme schopni předem definovat.

KEY WORDS

Advanced renal cell carcinoma
Prognosis
Adjuvant therapy
Metastasectomy
Immunotherapy

SUMMARY

RESULTS OF ONCO-UROLOGY TREATMENT IN LATE RENAL CARCINOMA

Between 1999 and 2003, 61 patients (40 men and 21 women - average age 58,5 years) were treated for advanced renal cell carcinoma in the Department of Urology, 2nd Faculty of Medicine, Faculty Hospital Motol. Adjuvant therapy was administered in 22 patients (13 men and 9 women - average age 55,1 years) after radical nephrectomy for renal cell carcinoma without documented metastatic disease but with high risk of relapse. Nineteen patients received monotherapy IFN-alpha 5 MIU/m²/day three times per week for 6-12 months and three patients immunotherapy (IFN-alpha + IL-2 + 5-FU). Median survival was 34,5 months (15-65) at median follow-up (< 65 months). Median recurrence free period was 33 months (9-65). Three patients with sarcomatoid type clear cell carcinoma relapsed in 9, 9 and 12 months.

Adjuvant therapy did not affect poor prognosis of sarcomatoid tumors. Multicentric studies proved no impact on prognosis in other risk tumors.

Thirty nine patients with metastatic tumor (27 men and 12 women - average age 60,4 years) received monotherapy IFN-alpha or immunotherapy (IFN-alpha + IL-2 + 5-FU). Median overall survival was 16 months (4-60). The median survival in the group of 17 patients without metastasectomy was 15 months. Five patients (29,4%) had objective response with median duration 13 months (9-50). Two patients (11,8%) had complete response 50 and 9 months and three (17,6%) had a partial response with median 9 months (9-17). The median survival in the group of 22 patients with metastasectomy was 17 months. Median to progression was 13 months (3-63).

There was no significant difference ($p = 0,61$) in overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma with or without metastasectomy. Aggressive surgery and oncological therapy is profitable only for very small group of patients with advanced renal cell carcinoma, which we are not able to define before.

ÚVOD

Pokročilý karcinom ledviny zůstává velkou výzvou pro urologické onkology. Nebylo zatím objeveno žádné účinné cytostatikum, odpověď na chemoterapii a hormonální léčbu je špatná [1,2] a její trvání krátké [3]. Prvními cytokiny, používanými k imunoterapii metastazujícího karcinomu, byly interferony, objevené přibližně před 40 lety [4]. Interleukin 2 byl jako růstový faktor T-buněk poprvé popsán Morganem a spol. [5]. Zatím není úplně jasné, zdali mechanismus účinku interferonu alfa (IFN- α) nebo interleukinu 2 (IL-2) působí přímo antiproliferačně, nebo zda je účinnost způsobena stimulací imunitní odpovědi nemocného [6]. Zkušenosti s imunoterapií postupně přesvědčivě ukázaly její schopnost navodit kompletní odpověď u vybraných nemocných [7-9] a zlepšit tříleté přežití až na 31 % [10]. Medián přežití v souborech nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny se v 90. letech zlepšil proti stejnému souboru nemocných 70. a 80. let téměř o 12 % [6].

Od začátku roku 1999 převzala Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze také onkologickou léčbu nemocných s karcinomem ledviny. V retrospektivní studii jsme zhodnotili vliv aktivní komplexní uroonkologické léčby na prognózu nemocných s pokročilým karcinomem ledviny.

MATERIÁL A METODIKA

Na Urologické klinice 2. LF UK a FN Motol v Praze bylo pro pokročilý karcinom ledviny v letech 1999–2003 léčeno 61 nemocných, z toho 40 mužů a 21 žen s věkovým průměrem 58,5 let (25–80 let).

Adjuvantní léčbu dostávali nemocní po radikální nefrektomii pro karcinom bez prokazatelné generalizace, ale s vysokým rizikem relapsu onemocnění. Ve skupině nemocných s generalizací nádoru bylo vyhodnoceno celkové přežití jak nemocných po onkologické léčbě bez metastazektomie, tak s kompletní metastazektomií.

Monoterapie IFN- α byla aplikována vesměs v dávce 5 MIU/m²/den 3krát týdně a dávkovací schéma imunochemoterapie: IFN- α + IL-2 + 5-FU (5-fluorouracil) zahrnovalo IFN- α subkutánně 5 MIU/m²/den 1. den 1. a 4. týden, 3krát týdně 2. a 3. týden a 10 MIU/m²/den 3krát týdně 5.–8. týden, IL-2 subkutánně v dávce 10 MIU/m² 2krát denně 3.–5. den v 1. a 4. týdnu a 5 MIU/m²/den 3krát týdně ve 2. a 3. týdnu. Bolus 5-FU byl aplikován intravenózně v dávce 1 000 mg/m²/den vždy 1. den v 5.–8. týdnu.

V retrospektivní studii byl vliv léčby na přežití statisticky vyhodnocen log rank testem.

VÝSLEDKY

Adjuvantní léčbu dostávalo 22 nemocných (13 mužů a 9 žen - průměrný věk 55,1 let). Ve skupině bylo 6 nemocných s bilaterálním karcinomem, 5 s nádorem pT4 pN0, 4 s nádory pT3b/pT3c pN0, 2 s multifokálním nádorem pT3b pN0, 4 s karcinomem ze světlých buněk s převahou sarkomatoidní složky a 1 po resekci nádoru v solitární ledvině po nefrektomii pro nádor před 10 lety, tedy s bilaterálním asynchronním karcinomem. Celkem 19 nemocným byl subkutánně aplikován IFN- α v monoterapii po dobu 6–12 měsíců a 3 nemocní dostávali imunochemoterapii: IFN- α + IL-2 + 5-FU (5-fluorouracil). Při sledování po dobu až 65 měsíců byl medián přežití 34,5 měsíců (15–65 měsíců). Medián beznádorového intervalu byl 33 měsíce (9–65). Relaps onemocnění měli 3 nemocní se sarkomatoidní variantou světlobuněčného karcinomu, 2 nemocní za 9 měsíců a 1 za 12 měsíců. Dva z nich zemřeli za 15 a 33 měsíců po nefrektomii. Nemocný s delším přežitím měl po

relapsu ještě chemoterapii MAI (doxorubicin 15 mg/m²/den 1, 2, 3, 4; ifosfamid 2,5 g/m²/den 1, 2, 3; mesna 2,5 g/m²/den 1, 2, 3, 4) s částečnou odpovědí (PR - partial response) v trvání jenom 3 měsíce. Třetí nemocná po plicní metastazektomii, chemoterapii MAI a ozáření mediastinálních uzlin přežívá 45 měsíců bez známek onemocnění. Ostatní nemocní byli v průběhu sledování bez prokazatelné recidivy nádoru.

Pro generalizovaný karcinom ledviny bylo léčeno 39 nemocných (27 mužů a 12 žen - průměrný věk 60,4 let). V tomto souboru mělo plicní metastázy 22 nemocných (56,4 %), z toho 2 solitární a ostatní vícečetné. Nádorové postižení lymfatických uzlin bylo prokázáno u 11 nemocných (28,2 %), 2 měli metastázu v kaudě pankreatu, a vždy u 1 nemocného byla prokázána metastáza v kontralaterální nadledvině, vaječníku, příušní žláze a solitární metastáza kostní. Medián přežití v souboru nemocných s metastatickým postižením byl 16 měsíců (4–60). Léčebné výsledky v tomto souboru byly podrobně vyhodnoceny také po rozdělení na skupiny bez metastazektomie a s kompletní metastazektomií.

Ve skupině 17 nemocných (11 mužů a 6 žen - průměrný věk 62,2 let) pro rozsah onemocnění nebyla indikována metastazektomie. Všichni byli po nefrektomii až na 1 nemocného s nádorem v solitární ledvině a mnohočetnými plicními metastázami po kontralaterální radikální nefrektomii před 10 lety s následnou léčbou vinblastinem (VBL) na jiném pracovišti. V této skupině mělo 14 nemocných vícečetné plicní metastázy, 2 měli inoperabilní pakety nádorově změněných uzlin a 1 radikálně neodstranitelnou metastázu v příušní žláze.

Jedna podskupina 9 nemocných (5 mužů a 4 ženy - průměrný věk 66,2 let) dostávala subkutánně IFN- α 5 MIU/m²/den 3krát týdně až do progresu onemocnění. Dva nemocní měli objektivní odpověď (OR - objective response) na léčbu. Jeden měl kompletní odpověď (CR - complete response) v trvání 50 měsíců a jeden PR s trváním 9 měsíců. Tři nemocní měli stabilizaci onemocnění (SD - stable disease) s mediánem trvání 12 měsíců (4–42) a u čtyřech onemocnění progredovalo. Medián přežití v této podskupině byl 12 měsíců (5–54).

Druhá podskupina 8 nemocných (7 mužů a 1 žena - průměrný věk 58,6 let) dostávala imunochemoterapii (IFN- α + IL-2 + 5-FU). Individuálně byla u nemocných nad 60 let redukována dávka IL-2 v 1. a 4. týdnu vynecháním ranní aplikace. Všichni nemocní absolvovali 2–3 léčebné cykly s následnou udržovací monoterapií IFN- α v dávce 3krát týdně 5 MIU/m²/den do progresu onemocnění. Tři nemocní měli OR s mediánem trvání 9 měsíců (9–17), jeden měl CR 9 měsíců a dva měli PR 17 a 9 měsíců. Tři nemocní měli SD v mediánu 15 měsíců (12–25) a u dvou onemocnění progredovalo. Medián přežití v této podskupině byl 17,5 měsíců (4–44). Rozdíl v přežití mezi oběma podskupinami nemocných bez metastazektomie nebyl vzhledem k malé velikosti vzorku signifikantní ($p = 0,35$).

V celé skupině 17 nemocných s imunoterapií a imunochemoterapií pro metastatický karcinom ledviny bez metastazektomie mělo OR 5 nemocných (29,4 %) s mediánem trvání 13 měsíců (9–50). Dva nemocní (11,8 %) měli CR v trvání 50 a 9 měsíců a tři (17,6 %) PR v mediánu 9 měsíců (9–17). Objektivní odpověď na léčbu měli jenom nemocní s plicními metastázami. Medián přežití ve skupině nemocných bez metastazektomie byl 15 měsíců (4–54).

Ve skupině 22 nemocných (6 žen a 16 mužů - průměrný věk 58,6 let) byla po nefrektomii pro primární nádor indikována kompletní metastazektomie.

Jedna podskupina 5 nemocných (2 muži a 3 ženy - průměrný věk 62,0 let) dostávala monoterapii IFN- α v dávce 5 MIU/m² 3krát týdně po dobu 6–12 měsíců. Jejich biologický věk nebo komorbidita nedovolovaly podání imunochemoterapie. Tři nemocní měli

metastázy v lymfatických uzlinách odstraněné lymfadenektomií a po jednom měli resekci plicní metastázy a adrenalektomii pro metastázu v kontralaterální nadledvině. Medián beznádorového intervalu byl 15 měsíců (8–22). Jenom u nemocné po plicní metastazektomii se objevila solitární kostní metastáza za 16 měsíců po nefrektomii po beznádorovém intervalu 8 měsíců. Po radioterapii je nemocná bez známek další progresse nádoru. Všichni z této podskupiny žijí v mediánu 16 měsíců (13–22).

Druhá podskupina 17 nemocných (14 mužů a 3 ženy – průměrný věk 57,6 let) dostávala imunochemoterapii (IFN- α + IL-2 + 5-FU) v obdobném režimu jako nemocní bez metastazektomie. Sedm nemocných mělo odstraněné plicní metastázy, z toho jeden solitární a ostatní vícečetné (obr. 1, 2). Šest jich mělo lymfadenektomií odstraněné postižené uzliny, dva měli pro metastázu resekovanou kaudu pankreatu, jedna nemocná měla ovarektomii pro solitární metastázu. U jedné nemocné byla exstirpována synchronní solitární kostní metastáza. Na progresi onemocnění zemřelo 9 nemocných. Žije 8 nemocných, z toho 2 se známkami onemocnění. Jedna nemocná žije s recidivou kostních metastáz po odstranění solitární kostní metastázy, v tomto případě byla další metastáza chirurgicky odstraněna a následně se řešily radioterapií. Jeden nemocný s primárním nádorem pT3b pN2 M0 žije s kostní metastázou, která byla ozářena. Medián do progresse onemocnění byl 12 měsíců (3–63). Medián přežití v této podskupině byl 18 měsíců (6–63). Rozdíl v přežití mezi oběma podskupinami nemocných s metastazektomií nebyl signifikantní ($p = 0,70$).

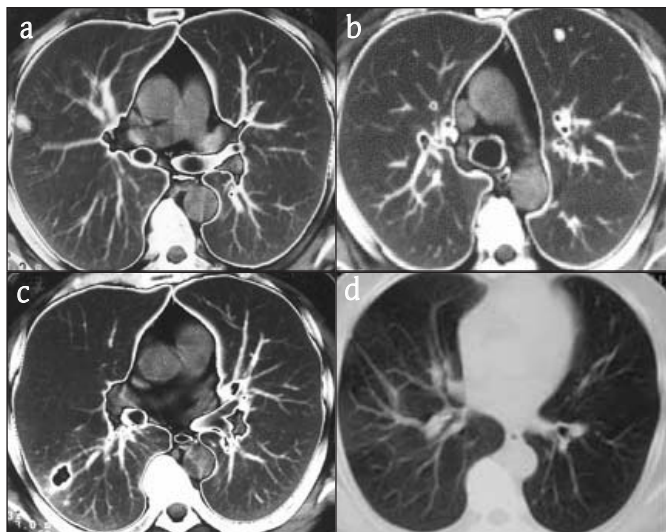
V celé skupině 22 nemocných po nefrektomii s kompletní metastazektomií a imunoterapií nebo imunochemoterapií byl medián přežití 17 měsíců (6–63). Na progresi onemocnění zemřelo 9 nemocných. Medián do progresse byl 13 měsíců (3–63). Přežívá 13 nemocných (59,1 %), z toho 2 se známkami onemocnění a 11 (50 %) bez známek recidivy nádoru.

DISKUSE

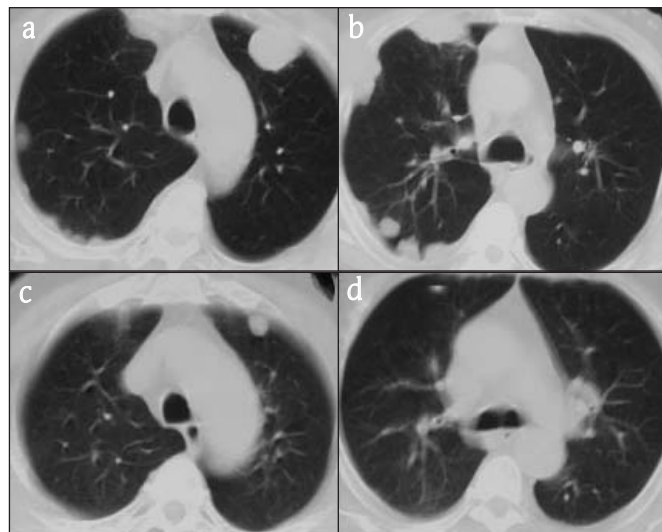
Standardní imunoterapie vykazovala aktivitu u pokročilého onemocnění se zvýšenou účinností u limitovaného metastatického

šíření a bylo třeba ověřit předpoklad úspěšného zásahu proti omezenému množství karcinomatózních buněk v organismu po radikální nefrektomii (minimální reziduální nemoc). Basting a spol. retrospektivně analyzovali přežití 125 nemocných po radikální nefrektomii pro karcinom bez prokazatelných vzdálených metastáz, z nichž 33 dostávalo adjuvantně IFN- α 1 rok. Adjuvantní léčba neměla na celkové přežití žádný vliv. Také při rozdělení nemocných na skupiny s nádorem pT2 a pT3–4 neměla léčba interferonem v žádné skupině vliv na přežití nemocných [11]. Staging nádoru zřejmě není vhodným kritériem pro indikaci adjuvantní léčby. Ve třech randomizovaných studiích nebyl prokázán žádný vliv na přežití při adjuvantní IFN- α terapii následující po kompletní resekci lokálně pokročilého karcinomu [12–14]. Messing a spol. publikovali závěry studie fáze III zjišťující účinnost adjuvantní léčby po kompletním odstranění lokálně pokročilého karcinomu. Soubor 283 nemocných s nádory pT3–4 a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami byl randomizován do skupiny jenom sledovaných nemocných a do skupiny léčených IFN- α denně po 5 dní každé 3 týdny ve 12 cyklech. Při mediánu sledování 10,4 let byl medián přežití 7,4 let v rameni se sledováním a 5,1 let v rameni s léčbou ($p = 0,09$). Medián beznádorového intervalu byl 3 roky při sledování a 2,2 roky v rameni s léčbou ($p = 0,33$). Přežití nemocných i beznádorový interval byly paradoxně delší u nemocných bez léčby, ale rozdíl nebyly statisticky významné [12]. Standardní adjuvantní imunoterapie tedy zjevně nezlepšuje výsledky léčby karcinomů T2–3 N0 M0. Zdá se, že neovlivňuje beznádorové ani celkové přežití nemocných po radikální nefrektomii.

Protinádorové vakcíny vstoupily v posledních letech na pole adjuvantní léčby s obdobnými předpoklady úspěchu jako standardní imunoterapie. Jocham a spol. zveřejnili výsledky prohrané randomizované studie fáze III zahrnující 379 hodnotitelných nemocných z 55 různých center v Německu, kteří byli před radikální nefrektomií randomizováni buď do skupiny s adjuvantní vakcinací lyzátem autologních nádorových buněk (šest aplikací v intervalu 4 týdnů po nefrektomii) nebo do kontrolní skupiny bez další léčby. Na hranicích 5 let a 70 měsíců sledování byl index rizika nádorové progresse 1,58 a 1,59 ve prospěch skupiny vakcinovaných nemoc-



Obr. 1. Plicní metastázy: a, b – před léčbou, c, d – po kompletní metastazektomii a 2 cyklech adjuvantní imunochemoterapie – beznádorový interval 50 měsíců.



Obr. 2. Plicní metastázy: a, b – před léčbou, c, d – ústup po 2 cyklech neoadjuvantní imunochemoterapie umožnil kompletní metastazektomii a 3. cyklus imunochemoterapie s následnou monoterapií IFN-alfa – beznádorový interval 9 měsíců.

ných ($p = 0,0204$). Pětiletý interval a 70 měsíců přežití bez progresu nádoru mělo 77,4 % a 72 % nemocných ve skupině s vakcinací a 67,8 % a 59,3 % nemocných v kontrolní skupině [15]. Studie byla první prohrádní randomizovanou multicentrickou studií prokazující určitý přínos adjuvantní vakcinace u nemocných s nádory MO po radikální nefrektomii.

Interferon α a interleukin 2 v monoterapii metastazujícího karcinomu ledviny demonstrují nízké procento odpovědí, pohybuující se mezi 10–20 %, přitom vyšší míra OR obvykle znamená vyšší procento PR, ale procento CR je standardně mezi 4–5 % [16,17]. Přehled klinických výsledků studií fáze I nebo II u 1 306 nemocných léčených IFN- α v monoterapii ukázal OR ve 13,7 %. Medián trvání odpovědi byl 6–10 měsíců. Kompletní odpověď byla zaznamenána jenom v 1,8 % a vyskytla se vesměs u nemocných s plicními metastázami [18]. Výsledky dalších 6 studií ($n = 963$) prokázaly, že IFN- α dosahoval signifikantně lepších výsledků proti souboru kontrolních nemocných (riziko úmrtí do 1 roku = 0,67). Vážený průměr mediánu zlepšení přežití byl 2,6 měsíců [19]. Wirth publikoval studii zahrnující 1 042 nemocných léčených IFN- α v monoterapii s odpovědí ve 12 % [20]. Největší studie používají vesměs dávky 9 MIU/m²/den nebo 5 MIU/m²/den [21–24]. Interval aplikace se pohybuje od 3krát týdně až po 7krát týdně. Obecně zřejmé platí, že onkologická účinnost je obdobná při různých dávkách a intervalech, jestliže je zajištěna celková týdenní dávka mezi 25–45 MIU/m² [16]. Průměrný interval od začátku léčby k dosažení OR je 3–4 měsíce [20]. Výsledky dalších randomizovaných studií dokazují, že IFN- α v porovnání s pouhým sledováním nebo léčbou medroxyprogesteronacetátem nebo vinblastinem dosahuje signifikantního zlepšení v přežití, které představuje 2,5–6 měsíců [19,21,25,26]. Nemocní léčení rekombinantním IL-2 měli prodloužené přežití oproti těm, kteří dostávali chemoterapii [27]. Klinické výsledky léčby 1 714 nemocných léčených IL-2 v monoterapii vykazovaly OR v 15,4 % [18]. Intravenózní podávání vysokých dávek IL-2 je spojeno s regresí metastatického onemocnění u přibližně 15–20 % nemocných [7,28]. Procento odpovědi je stabilní, ale morbidita je poměrně vysoká a incidence mortality v souvislosti s vysokými dávkami rekombinantního IL-2 je až 4 % [29]. Míra odpovědi u nemocných léčených nízkými dávkami IL-2 aplikovanými subkutánně je podobná odpovědím ve vysokodávkovém protokolu [7], ale zda budou odpovědi na vysokodávkový režim trvalejší, může rozhodnout až současně probíhající randomizovaná studie. Zatím není konsenzus v tom, jaké dávkování IL-2 je nejvýhodnější z hlediska poměru prospěch/riziko nemocných [30]. Randomizované studie s kombinací IFN- α + IL-2 v porovnání s monoterapií buď jedním, nebo druhým agens vykazovaly vyšší míru OR, delší beznádorové přežití, ale také zvýšenou toxicitu bez výraznějšího zlepšení přežití [16,31]. Přehled výsledků léčby 1 411 nemocných, kteří dostávali kombinaci IFN- α a IL-2 ve studiích fáze I nebo II, ukázal, že míra OR byla 20,6 % se 4,4 % CR [18]. Účinky kombinace nebyly závislé na režimu podávání IL-2 (subkutánní, kontinuální infuze nebo intravenózní bolus). Nejvýznamnější výsledky přinesla až prohrádní randomizovaná francouzská studie The Cancer Renal Cytokine Study (CRECY) fáze III, která porovnávala léčbu IL-2 v monoterapii, IFN- α v monoterapii a léčbu kombinací obou agens v souboru 425 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. První skupina nemocných dostávala IL-2 v kontinuální infuzi 5 dní v dávce 18 MIU/m²/den. Léčebný režim sestával ze 2 indukčních a 4 udržovacích cyklů s třítydenním odpočinkem mezi cykly. Každý indukční cyklus měl 5 dní léčby s přestávkou 6. den. Každý udržovací cyklus měl 5 dní infuzní terapie následovaných 3 týdny bez léčby. Druhá skupina nemocných měla aplikován IFN- α subkutánně v dávce 18 MIU/m²/den 3krát týdně

po 10 týdnů jako indukční léčbu a dalších 13 týdnů jako léčbu udržovací. Ve třetí skupině s kombinovanou léčbou IFN- α + IL-2 dostávali nemocní IL-2 jako v 1. skupině a IFN- α subkutánně v dávce 6 MIU/m²/den 3krát týdně v průběhu 2 indukčních a během každého udržovacího cyklu IL-2. Míra OR pro IL-2, IFN- α a kombinaci IL-2 + IFN- α byla 6,5 %, 7,5 % a 18,6 %. Jednoleté beznádorové přežití bylo 15 %, 12 % a 20 %. Kombinovaná léčba indukovala signifikantně vyšší míru odpovědi ($p < 0,01$) a signifikantně vyšší jednoleté beznádorové přežití ($p = 0,01$). Celkové přežití se ale v těchto třech terapeutických skupinách signifikantně nelišilo [31]. V přehledu studií fáze I a II zahrnujícího 433 nemocných, kteří dostávali trojkombinaci IFN- α + IL-2 + 5-FU v různých léčebných protokolech byla míra OR přibližně 20 % [18]. Kirchner a spol. ve studii fáze II v souboru 246 nemocných zaznamenali při léčbě touto trojkombinací OR ve 33 %, včetně 11 % nemocných s CR [32]. V dalších studiích se míra OR pohybovala mezi 11–38 % [33–36]. Nemocní špatné prognostické skupiny mají i při léčbě trojkombinací vysokou pravděpodobnost signifikantní toxicity bez léčebného úspěchu a měla by jim být raději nabídnuta alternativní paliativní terapie [34]. Po kombinované léčbě vykazují objektivní nádorovou regresi většinou jenom plicní a menší metastázy v měkkých tkáních. Naproti tomu kostní metastázy na léčbu neodpovídají. Pro přežití nemocných léčených trojkombinací IFN- α + IL-2 + 5-FU je důležitým prognostickým faktorem absence kostních metastáz [35]. Atzpodien a spol. publikovali třináctileté zkušenosti s léčbou subkutánně aplikovanou dvoukombinací cytokinů IFN- α + IL-2, trojkombinací s 5-FU a čtyřkombinací s přidáním kyseliny 13-cis-retinové (CRA). Ve třech po sobě jdoucích klinických studiích bylo zahrnuto 443 nemocných, kteří dostávali IFN- α + IL-2 (léčba 1; $n = 97$), trojkombinaci IFN- α + IL-2 + 5-FU (léčba 2; $n = 260$) nebo čtyřkombinaci IFN- α + IL-2 + 5-FU + CRA (léčba 3; $n = 86$). V léčebném režimu 1 byl podáván IFN- α subkutánně v dávce 5 MIU/m²/den 1. den v 1. a 4. týdnu a 1., 3. a 5. den během 2., 3., 5. a 6. týdne. IL-2 byl aplikován také subkutánně v dávce 10 MIU/m² 2krát denně 3.–5. den během 1. a 4. týdne a v dávce 5 MIU/m²/den 1., 3. a 5. den v průběhu 2., 3., 5. a 6. týdne. Bez léčby byli nemocní 7. a 8. týden. Léčba v režimu 2 zahrnovala IFN- α aplikovaný subkutánně v dávkách 5 MIU/m²/den 1. den v průběhu 1. a 4. týdne, 1., 3. a 5. den během 2. a 3. týdne a v dávce 10 MIU/m²/den 1., 3. a 5. den během 5.–8. týdne. Subkutánně byl podáván IL-2 v dávkách 10 MIU/m² 2krát denně 3.–5. den během 1. a 4. týdne a v dávce 5 MIU/m²/den 1., 3. a 5. den v průběhu 2. a 3. týdne. Bolus 5-FU byl aplikován intravenózně v dávce 1 000 mg/m²/den vždy 1. den během 5.–8. týdne. V režimu 3 byla léčba obdobná jako v režimu 2, a navíc byla nemocným podávána perorálně kyselina 13-cis-retinová v dávce 35 mg/m²/den. Osmítýdenní cyklus byl opakován až třikrát nebo do známek progresu onemocnění. Celková objektivní odpověď po léčbě byla zaznamenána ve 28,5 % (CR 8,4 % a PR 20,1 %). Medián celkového přežití byl 21 měsíců. Přežití 2 roky, 5 let a 13 let bylo 45,26 %, 15,96 % a 8,96 %. Medián do progresu onemocnění byl 6 měsíců. Přežití bez progresu onemocnění 2 roky, 5 let a 13 let bylo 17,84 %, 9,54 % a 9,20 %. Medián přežití v léčebném režimu 1, 2 a 3 byl 17, 19 a 32 měsíců. Nemocných, kteří přežívali 2 roky a 5 let bylo 39,1 %, 42,3 % a 61,2 %, respektive 17,5 %, 11,5 % a 27,8 %. Třináct let přežilo v léčebném režimu 1 9,2 % nemocných a v dalších režimech nikdo. Kombinovaná léčba režimem dle Atzpodiena dosahuje dlouhodobějšího přežití u nemocných s metastatickým karcinomem jak s nebo bez CRA, tak s nebo bez 5-FU. Zvýšení protinádorové aktivity podáváním CRA nebylo v souboru prokázáno. Také role 5-FU v léčebné kombinaci by měla být prověřena v dalších prospektivních randomizovaných studiích [37].

ZÁVĚR

Adjuvantní léčba zcela evidentně neovlivnila špatnou prognózu světlobuněčných karcinomů se sarkomatoidní složkou. Velké multicentrické studie dostatečně prokázaly její neúčinnost u dalších rizikových nádorů. V nejbližší budoucnosti je třeba vytipovat soubor takových prognostických ukazatelů, včetně molekulárně genetických markerů, který co nej přesněji vymezí skupinu nejrizikovějších karcinomů vhodných pro adjuvantní léčbu. Současně je nezbytné hledat její nové účinné formy. Nadějně se v současné době zdá využití specifických nádorových vakcín.

V souboru nemocných s generalizací karcinomu ledviny měla skupina nemocných bez metastazektomie medián přežití 15 měsíců a skupina s metastazektomií 17 měsíců. Rozdíl nebyl signifikantní ($p = 0,61$). Ve dvou podskupinách léčených imunochemoterapií byl medián přežití bez metastazektomie 17,5 měsíců a s metastazektomií 18 měsíců. Porovnání nevykazovalo vůbec žádný rozdíl ($p = 0,92$). V celém souboru nemocných s metastazujícím karcinomem přežilo 3 roky 7 nemocných, z toho 3 bez metastazektomie a 4 s metastazektomií. Pět z přežívajících nemocných mělo plicní metastázy, jeden postižení lymfatických uzlin a jedna nemocná solitární metastázu ve vaječníku. Pět let přežívají zatím tři nemocní, všichni jsou po metastazektomii a všichni dostávali kombinovanou imunochemoterapii. Jeden měl blokovou lymfadenektomii pro paket postižených uzlin a dva resekci vícečetných plicních metastáz (jednou 2 ložiska, jednou 3 ložiska). Další nemocná, která po odstranění solitární metastázy vaječníku žije 54 měsíců bez známek recidivy nádoru, byla také po kompletní imunochemoterapii.

Aktivní operační a onkologická léčba přináší dlouhodobý profit poměrně úzké skupině nemocných, kterou zatím nejsme schopni předem definovat. Prognóza pokročilého karcinomu ledviny je stále závislá spíše na ECOG skóre, incidenci špatných rizikových faktorů v souboru a v neposlední řadě na neznámém vlivu souhrnu celé řady molekulárně biologických faktorů, než na aplikované léčbě.

LITERATURA

1. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978; 120: 148-152.
2. Yagoda A. Phase II cytotoxic chemotherapy trials in renal cell carcinoma: 1983-1988. *Prog Clin Biol Res* 1990; 350: 227-241.
3. Yagoda A. Chemotherapy of renal cell cancer. *Semin Urol* 1989; 12: 199-206.
4. Dorr RT. Interferon-alpha in malignant and viral diseases (Review). *Drugs* 1993; 45: 177-211.
5. Morgan R, Ruscetti F, Gallo RC. Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrows. *Science* 1976; 193: 1007-1008.
6. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623.
7. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-417.
8. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220.
9. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999; 161: 381-386.
10. Figlin R, Gitlitz B, Franklin J et al. Interleukin-2-based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an analysis of 203 consecutively treated patients. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(Suppl 1): 92-97.
11. Basting R, Corvin S, Handel D et al. Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma - comparison of interferon alpha treatment with an untreated control. *Anticancer Res* 1999; 19: 1545-1548.
12. Messing EM, Manola J, Wolding G et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1214-1222.

13. Porzsolt F. Adjuvant therapy of renal cell cancer with interferon alfa-2a. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 202-206.
14. Pizzocaro G, Piva L, Costa A et al. Adjuvant interferon to radical nephrectomy in Robson's stage II and III renal cell cancer, a multicenter randomized study with some biological evaluations. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A318.
15. Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 21: 594 - 599.
16. Mickisch GH. Rational selection of a control arm for randomized trials in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 43: 670-609.
17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-2540.
18. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* 1999; 13: 801-810.
19. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD001425.
20. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 283-295.
21. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-? and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *The Lancet* 1999; 353: 14-17.
22. Motzer R, Murphy B, 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.
23. Mickisch G, Garin A, Van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966-970.
24. Motzer R, Bacik J, Murphy B et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
25. Fossa SD, Droz JP, Pavone-Macaluso MM et al. Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. An EORTC phase II trial 30882. The EORTC Genitourinary Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 878-880.
26. Pyrhönen 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: 2859-2870.
27. Jones M, Phillip T, Palmer P et al. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: A multivariate analysis. *Cancer Biother* 1993; 8: 275-288.
28. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high dose bolus interleukin-2. *JAMA* 1994; 271: 907-913.
29. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688-696.
30. Dillman RO. What to do with IL-2? *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14: 423-434.
31. 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. New Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
32. Kirchner H, Buer J, Probst-Keppler M et al. Risk and long-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving SC interleukin-2, sc interferon-alfa2a and IV 5-fluorouracil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 310-316.
33. Hofmöckel G, Langer W, Theiss M et al. Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. *J Urol* 1996; 156: 18-21.
34. Joffe JK, Banks RE, Forbes MA et al. A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. *Br J Urol* 1996; 77: 638-649.
35. Samland D, Steinbach F, Reiher F et al. Results of immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-?2 and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 204-209.
36. 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. *Cancer* 2000; 89: 597-603.
37. Atzpödien J, Hoffmann R, Franzke M et al. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1045-1050.

doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5