

J. Stolz, J. Novák.

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

# LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KARCINOMU LEDVINY

## KLÍČOVÁ SLOVA

Metastazující karcinom ledviny  
Systémová imunochemoterapie  
Inhalační imunoterapie

## KEY WORDS

Metastatic kidney cancer  
Systemic immunochemotherapy  
Inhalation immunotherapy

## SOUHRN

Pohled na léčebný postup a adjuvantní léčbu nemocných s generalizovaným karcinomem ledviny byl v posledních 20 letech významně přehodnocen. Původně jednoznačně konzervativní léčebný postup byl na základě nových poznatků z obecné onkologie a imunologie změněn v aktivní. Na základě určitých kritérií indikujeme u vybraných nemocných léčbu chirurgickou spolu s adjuvantním podáním kombinované imunochemoterapie.

Na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze bylo v období 1980–2002 léčeno 1 621 nemocných pro zhoubný nádor ledvin. Z toho u 103 nemocných byl již primárně diagnostikován metastazující karcinom ledviny. Nejčastější lokalizací metastáz byly plíce, játra, mozek a skelet. Celkem 57 nemocných bylo léčeno kombinovanou imunochemoterapií interleukinem-2, interferonem- $\alpha$  a 5-fluorouracilem dle Atzpodienu. 46 nemocných bylo léčeno adjuvantně po provedení nefrektomie a 14 nemocných bylo léčeno primárně neoadjuvantně s následnou nefrektomií. U 5 nemocných byla připojena léčba s inhalačním podáním interleukinu-2. Zaznamenali jsme léčebnou odpověď u 10 nemocných (23 %) léčených adjuvantně a u 2 nemocných (15 %) léčených neoadjuvantně. Pouze u 3 nemocných (5 %) bylo nutné pro závažnou toxickou reakci léčbu předčasně ukončit. Imunochemoterapie v současné době představuje jedinou efektivní léčebnou modalitu u nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny.

## SUMMARY

### TREATMENT OF RENAL CARCINOMA WITH METASTASES

The approach to treatment mode and adjuvant therapy of patients with generalized carcinoma of the kidney has been reevaluated significantly in the past 20 years. Formerly unambiguously conservative treatment has been changed to active on the basis of new information from general oncology and immunology. On the basis of distinct criteria we use surgical therapy together with adjuvant administration of combined immunotherapy in selected patients.

There were 1621 patients treated for malignant kidney tumour in the urological department of the General Faculty Hospital and 1st medical Faculty in the years 1980 - 2002. Out of these, in 103 patients a metastasing carcinoma of the kidney was diagnosed primarily. The metastases were mostly localised in the lung, liver, brain and bone. 57 patients were treated with combined immunochemotherapy of interleukin-2, interferon- $\alpha$  and 5-fluorouracil according to Atzpodien. 46 patients were treated adjuvantly after nephrectomy, and 14 patients were treated primarily neoadjuvantly with subsequent nephrectomy. In five patients, inhalation therapy with interleukin-2 was added. We registered treatment response in 10 patients (23 %) treated adjuvantly and in 2 patients (15 %) treated neoadjuvantly. The treatment had to be ceased prematurely because of severe toxic reaction only in 3 patients (5 %). At present, immunochemotherapy represents the only effective treatment mode in patients with metastatic kidney cancer.

## ÚVOD

Léčba zhoubných nádorů ledvin představuje závažnou medicínskou problematiku. V České republice je u mužů incidence tohoto onemocnění 27/100 000 a u žen 16/100 000. Tyto údaje představují přibližně 3 % všech nově diagnostikovaných novotvarů [1]. Tento enormní vzestup incidence lze vysvětlit jednak časnou diagnostikou klinicky němých onemocnění pomocí ultrasonografie, jednak zhoršujícími se negativními vlivy životního prostředí, špatné životosprávy s nadměrným příjmem tuků, obezitou a kouřením [2]. Závažné je zjištění, že přibližně 1/3 nemocných je v době stanovení diagnózy již primárně generalizovaných. Z těchto nemocných přežívá 5 let pouze asi 10 %.

Léčba metastazujícího karcinomu ledviny prošla v posledních 20 letech dynamickým vývojem. Vzhledem k tomu, že zhoubný nádor ledviny je radiorezistentní a omezeně chemosenzitivní, byla tato léčba opuštěna. Role radioterapie v současné době zůstává pouze v paliativní terapii symptomatických kostních metastáz. Další aplikace je v stereotaktické aktinoterapii metastáz v CNS [3,4].

Nejvýznamnější současnou léčebnou modalitou je kombinovaná imunochemoterapie, počátky její klinické aplikace se datují do začátku 90. let minulého století. Jedná se převážně o cytokiny typu interleukin-2 (IL-2), interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) v kombinaci s podáním 5-fluorouracilu (5-FU). Nejlepší léčebné odpovědi bylo dosaženo u plicních metastáz. Minimální léčebná odpověď byla zaznamenána u metastáz v mozku a kostech [5].

## METODIKA

Na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze bylo v období 1980 – 2002 léčeno pro karcinom ledviny 1 621 nemocných. Z toho u 103 nemocných byl diagnostikován již primárně metastazující karcinom ledviny. Od roku 1994 jsme léčili 57 nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny kombinovanou imunochemoterapií (tab. 1, 2). U 14 nemocných byla imunochemoterapie podávána neoadjuvantně, tj. před předpokládanou chirurgickou terapií.

U 5 nemocných byla léčba rozšířena o inhalační podání IL-2. Tolerance inhalační léčby byla dobrá. Po primární chirurgické léčbě, radikální nefrektomii, bylo 43 nemocných léčeno adjuvantně (tab. 3). Průměrná hodnota Karnofského indexu (*Performance status*) u léčených nemocných byla více než 80 %. 11 nemocných (19 %) léčbu nedokončilo z důvodu progresu onemocnění, toxické reakce a následného významného zhoršení celkového stavu. U 46 nemocných (81 %) byly primárně podány 4 cykly imunochemoterapie skládající se z IL-2, INF- $\alpha$  a 5-FU (tab. 4).

Jeden léčebný cyklus se skládal z 8 týdnů léčby (tab. 4). Interval mezi jednotlivými cykly byl 28 dní. Všichni pacienti byli sledováni a léčeni ambulantní formou. Před zahájením dalšího cyklu byla vždy provedena laboratorní kontrola a vyhodnocena toxicita léčby. Lokální efekt léčby byl kontrolován pomocí počítačové tomografie. V případě progresu nebylo v další léčbě pokračováno. Po ukončení základních 4 cyklů léčby v případě dosažení stabilizace a nebo remise onemocnění jsme přešli na udržovací terapii (tab. 5).

## VÝSLEDKY

Výsledky hodnotíme odděleně pro obě skupiny (tab. 6 a 7). Medián sledování nemocných byl 12 měsíců (rozpětí 3 – 60 měsíců). U 4 nemocných (9 %) ze skupiny léčených adjuvantně byla dokonce dosažena kompletní remise a nemocní jsou nadále bez

| lokalizace metastáz | počet pacientů |
|---------------------|----------------|
| CNS                 | 2 (3,5 %)      |
| skelet              | 7 (12 %)       |
| plic                | 37 (64 %)      |
| kůže                | 5 (8,7 %)      |
| mediastinum         | 4 (7 %)        |
| játra               | 2 (3,5 %)      |

Tab. 1. Lokalizace metastáz.

| histologická klasifikace renálního karcinomu  | %    | stupeň dediferenciace nádorové buňky (grading) | %    |
|-----------------------------------------------|------|------------------------------------------------|------|
| světlobuněčný karcinom                        | 86 % | G 1                                            | 40 % |
| chromofilní karcinom                          | 7 %  | G 2                                            | 40 % |
| chromonofobní karcinom                        | 5 %  | G 3                                            | 20 % |
| sarkomatoidní varianta adenokarcinomu ledviny | 2 %  |                                                |      |

Tab. 2. Histopatologické hodnocení.

| charakteristika souboru |           |
|-------------------------|-----------|
| celkový počet nemocných | 57        |
| muži                    | 38 (67 %) |
| ženy                    | 19 (33 %) |
| průměrný věk            | 62 let    |
| věkový medián           | 33-72 let |
| adjuvantní terapie      | 43 (75 %) |
| neoadjuvantní terapie   | 14 (25 %) |

Tab. 3. Přehled nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny.

známek tumoru. Naproti tomu ve skupině nemocných léčených neoadjuvantně nebyla dosažena v žádném případě kompletní remise.

Průměrná délka přežívání u všech nemocných, kde byla zaznamenána stabilizace, parciální nebo kompletní remise onemocnění, byla 27 měsíců.

Vzhledem k progresi onemocnění a zhoršení stavu u 8 nemocných (14 %) byla terapie předčasně ukončena.

U 11 nemocných (Karnofského index  $\leq 50$ ) nebylo možné pro rychlou progresi základního onemocnění dokončit iniciační léčbu. U všech těchto nemocných se jednalo o mnohočetné metastatické postižení, diagnostikované primárně při záchytu karcinomu ledviny a při vyšší dediferenciaci nádorové buňky (převážně G 3). U všech těchto nemocných byla významně kratší doba přežívání (medián 4 měsíce).

Většina nemocných měla během léčby subfebrilie až febrilie, doprovázené únavou, nauzeou a intermitentně i zvracením. Tyto příznaky byly významné zvláště v průběhu podání 1. cyklu léčby. Lokálně v místě subkutánní aplikace IL-2 byla přechodně zánětlivá indurace, která se ale spontánně resorbovala. Závažnou toxickou reakci typu *capillary leak syndrome* a s ním související kardiiovaskulární projevy, vyžadující ukončení léčby, jsme pozorovali pouze u 3 nemocných (5 %).

|                                | 1. den                                 | 2. den                               | 3. den                                                                                     | 4. den                     | 5. den                                                                                   |
|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| INF- $\alpha$<br>(s.c. podání) | 1.-8. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup>    |                                      | 2., 3., 5., 6., 7., 8. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup>                                       |                            | 2., 3., 5., 6., 7., 8. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup>                                     |
| IL-2<br>(s.c. podání)          | 2., 3. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup>   | 2., 3. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup> | 1.-4. týden 2krát denně<br>10 MUI/m <sup>2</sup> .<br>2., 3. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup> | 1.-4. týden<br>2krát denně | 1.-4. týden 2krát denně<br>10 MUI/m <sup>2</sup><br>2., 3. týden<br>5 MUI/m <sup>2</sup> |
| 5 FU<br>(i.v. podání)          | 5.-8. týden<br>1 000 mg/m <sup>2</sup> |                                      |                                                                                            |                            |                                                                                          |

**Tab. 4.** Schéma podávané imunochemoterapie.

|                      | 1. den                              | 2. den      | 3. den                               | 4. den      | 5. den                               |
|----------------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| INF- $\alpha$ (s.c.) | 2krát denně<br>5 MUI/m <sup>2</sup> |             |                                      |             | 1krát denně<br>5 MUI/m <sup>2</sup>  |
| IL-2 (s.c.)          |                                     |             | 2krát denně<br>10 MUI/m <sup>2</sup> |             | 1krát denně<br>10 MUI/m <sup>2</sup> |
| izotretinoin (p.o.)  | 2krát 20 mg                         | 2krát 20 mg | 2krát 20 mg                          | 2krát 20 mg | 2krát 20 mg                          |

**Tab. 5.** Udržovací schéma

Celkově bylo zaznamenáno 23 % příznivých léčebných odpovědí u nemocných léčených adjuvantně a 15 % příznivých léčebných odpovědí léčených neoadjuvantně. Všichni nemocní, kterým byla podána i inhalační léčba IL-2, patří do skupiny nemocných s příznivými léčebnými odpověďmi. Vzhledem k tomu, že nemocní byli léčeni současně i systémovým podáním imunochemoterapie, nedá se přesně určit léčebný efekt samotného inhalačního podání.

## DISKUSE

Terapie generalizovaného karcinomu ledviny prodělala za posledních několik let zásadní změny. Původní nadšení pro cytostatickou a hormonální léčbu v monoterapii vzhledem k minimálním výsledkům odeznělo a v současné době je tato léčba prakticky opuštěna. V současné době se preferuje podávání imunochemoterapie, jejíž základní složkou je IL-2.

Ukazuje se, že subkutánní podání IL-2 vykazuje významně nižší toxicitu než intravenózní aplikace při zachované účinnosti. Mezi toxické projevy, které lze očekávat, patří febrilie, únava, slabost, vegetativní příznaky spojené s nauzeou a zvracením. Lokálně v místě vpichu vznikají zánětlivé indurace, které spontánně mizí. U převážné většiny nemocných vznikají i určité anxiózní psychické projevy jako kombinace vedlejších účinků terapie a základního onemocnění. Při léčbě těchto projevů jsou vhodná antidepresiva a psychoterapie.

U malé části nemocných (v našem souboru 5 %) se mohou objevit i závažné kardiovaskulární projevy, vyžadující ukončení terapie.

V pracích Murphyho a Atzpodierna [6,7] bylo dosaženo 25 – 30 % příznivých léčebných odpovědí při statisticky významném přežívání nemocných. Naše výsledky potvrzují dobrý efekt léčby především u nemocných s plicními a mediastinálními metastázami. Všichni tito nemocní byli léčeni adjuvantně po primárně provedené nefrektomii a byli v dobrém biologickém stavu (Karnofského index 100). Je jisté, že existuje významná skupina nemocných zcela refrakterních na imunochemoterapii. Tuto skupinu lze identifikovat dle prognostických faktorů (TNM klasifikace, histologická dediferenciace nádoru, *Karnofsky performance status*, počet a lokalizace metastáz, či časový interval do objevení se metastáz od diagnózy primárního tumoru). Na základě obdobných faktorů je možno

|                                                             |           |             |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| počet léčených pacientů                                     | 43        |             |
| počet nemocných, kteří dostali<br>4 cykly imunochemoterapie | 36        | 78 %        |
| <b>počet nemocných s pozitivní odpovědí</b>                 | <b>10</b> | <b>23 %</b> |
| stabilizace                                                 | 4         | 9 %         |
| parciální remise                                            | 2         | 5 %         |
| <b>kompletní remise</b>                                     | <b>4</b>  | <b>9 %</b>  |
| závažná toxicita terapie vyžadující ukončení léčby          | 2         | 5 %         |

**Tab. 6.** Adjuvantně podávaná imunochemoterapie.

|                                                             |          |             |
|-------------------------------------------------------------|----------|-------------|
| počet léčených pacientů                                     | 14       |             |
| počet nemocných, kteří dostali<br>4 cykly imunochemoterapie | 10       | 71 %        |
| <b>počet nemocných s pozitivní odpovědí</b>                 | <b>2</b> | <b>15 %</b> |
| stabilizace                                                 | 1        | 8 %         |
| částečná remise                                             | 1        | 8 %         |
| <b>kompletní remise</b>                                     | <b>0</b> | <b>0</b>    |
| závažná toxicita terapie vyžadující ukončení léčby          | 1        | 8 %         |

**Tab. 7.** Neoadjuvantně podávaná imunochemoterapie.

identifikovat nemocné, u kterých lze předpokládat léčebnou odpověď na systémovou chemoterapii. Zde je na prvním místě lokalizace metastatického postižení do plicního parenchymu či mediastina a počet metastáz. Dobrý biologický stav (Karnofského index 100), absence anémie a hyperkalcemie, tolerance systémové chemoterapie, delší časový interval mezi diagnózou primárního onemocnění je nepochybně významný prognostický faktor. Nelze pominout stupeň dediferencovanosti nádorové buňky (*grading*) a jeho histologický subtyp. Na základě těchto faktorů lze určit skupinu nemocných s větším prospěchem z adjuvantní imunochemoterapie [8,9].

## ZÁVĚR

Metastazující karcinom ledviny je závažný medicínský problém, charakterizovaný nízkým počtem odpovědí na konvenční onkologickou terapii. Imunochemoterapie představuje u vybra-

ných nemocných v současnosti jedinou skutečně efektivní modalitu [4]. Stále přetrvávají kontroverze, zda podávat tuto léčbu před samotným cytoredukčním výkonem na ledvině jako neoadjuvanci, či následně jako adjuvantní terapii [10,11]. Výsledky prokazují, že pokud je nemocný schopen nefrektomie, má následná adjuvatní terapie vyšší počet celkových pozitivních odpovědí. Stran lokalizace metastáz jsme zaznamenali nejvyšší počet příznivých odpovědí (20 %) u nemocných s plicními a mediastinálními metastázami. A právě tato lokalizace je jednoznačnou indikací pro tuto nákladnou léčbu. Je rovněž nutné takto nemocné soustředit na specializovaná pracoviště, která jsou schopna odborně tuto léčbu zajistit.

Předpokladem je spolupráce urologa a onkologa [12].

*Práce byla podpořena projekty IGA MZČR NC 7519-3 a VZ MSM 111100005.*

## LITERATURA

1. Národní onkologický registr. Novotvary 1999. 2001; 48.
2. Yu MC, Mack TM, Hanisch R et al. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986; 7: 351-356.
2. Cutuli BF, Methlin A, Teissier E et al. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Prog Clin Biol Res 1990; 179-181.
3. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999; 13: 801-810.
4. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol 2000; 7: 177-186.
5. Heinzer H, Hulan E. Systemic chemotherapy and chemoimmunotherapy for metastatic renal cell cancer. World J Urol 2001; 19: 111-119.
6. Murphy BR, Rynard SM, Einhorn LH, Loehrer PJ. A phase II trial of interferon alpha-2A plus fluorouracil in advanced renal cell carcinoma. A Hoosier Oncology Group study. Invest New Drugs 1992; 10: 225-230.
7. Atzpodien J, Hanniken EL, Kirchner H et al. Multi-institutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alfa in progressive metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1995; 13: 497-501.
8. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20: 1368-1374.
9. Han K, Zisman A, Pantuck AJ et al. Renal cell carcinoma and prognostic implication of metastatic sites. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstract 758.
10. Walther MM, Alexander RB, Wiss GH et al. Cytoreductive surgery prior to interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 1993; 42: 250-257.
11. Bex A, Horenblas S, De Gast GC. The Timing of Immunotherapy and Nephrectomy in Multimodality Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Technol Cancer Res Treat 2003; 2: 205-210.
12. Novák J, Stolz J, Babjuk M, Hanuš T, Jarolím L. Léčba generalizovaného karcinomu ledviny. Česká urologie 2001; 3: 40-44.

MUDr. Josef Stolz  
Urologická klinika  
1. LF UK a VFN, Praha  
Ke Karlovu 6, Praha 2, 120 00