

Chemoimmunoterapia przerzutowego raka nerki

– doświadczenia własne

Chemoimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: personal experience

Żołnierek J., Nurzyński P., Obrocka B., Korniluk J., Leśniewski-Kmak K., Szczylik C.

Klinika Onkologii, CSK WIM w Warszawie

WSTĘP

Przerzutowy rak nerki uważany jest za chorobę nieuleczalną. Resekcja zmian nie gwarantuje wyleczenia i nie chroni przed wznową. Zmiany nieoperacyjne nie reagują na chemo-, radio- czy hormonoterapię. Dlatego zwraca uwagę fakt istnienia rzadkich, ale całkowitych samoistnych remisji choroby. Znacznie częściej cofanie się zmian przerzutowych obserwuje się po zastosowaniu immunoterapii opartej o cytokiny, a konkretnie IL-2 i IFN-alfa. Długoletnie doświadczenia kliniczne nie przyniosły jednak odpowiedzi na kluczowe pytania, związane z tym zagadnieniem, a standard postępowania terapeutycznego nie istnieje.

Celem pracy jest ocena skuteczności i toksyczności leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki schematem chemoimmunoterapii złożonej z IL-2, IFN alfa i 5-fluorouracylu i określenie odpowiednio: czasu całkowitych przeżyć (*overall survival* = OS), czasu do progresji choroby (*time to progression* = TTP), odsetka obiektywnych odpowiedzi (*response rate* = RR, skala WHO), częstości i nasilenia działań niepożądanych (skala WHO).

Kryteria kwalifikacji chorych: potwierdzony histopatologicznie rak nerki w IV stopniu zaawansowania klinicznego bez przerzutów do OUN, preferowano nephrectomię poprzedzającą immunoterapię, przewidywany czas przeżycia minimum 3 mies.,

ECOG 0–2, odpowiednia wydolność narządowa: szpik: wbc >3,5/uL, plt >100 000/uL, hgb >10 g/dL, hct >30%, wątroba: bilT <1,25 N, nerka: kreat <1,25 N, brak cech ostrej infekcji; steroidoterapia przeciwwskazana w czasie immunoterapii.

PACJENCI

W okresie 2.1998–4.2003 r. do leczenia schematem badanym zakwalifikowano ogółem 78 osób (14 kobiet, 64 mężczyzn) w wieku od 23 do 76 lat (średnia/mediana 51/53 lata), ECOG 0/1/2 (9/63/6 osób). Najczęstszym rozpoznaniem był rak jasnokomórkowy. Tylko 1 chory nie przeżył wcześniejszego zabiegu *nephrectomii* – operację przeprowadzono już po włączeniu leczenia systemowego. U 12 chorych wykonano embolizację naczyń tętniczych zajętego narządu. 1/3 grupy stanowili chorzy, u których pierwotnie stwierdzono chorobę rozsianą, podczas gdy u pozostałych 71% przerzuty pojawiły się później (mediana czasu do stwierdzenia przerzutów ok. 9 mies.).

SCHEMAT LECZENIA

Zastosowano schemat chemoimmunoterapii, w skład której wchodziły: IL-2 (Proleukin) w średnich dawkach podawana podskórną, IFN-alfa (Intron lub Roferon) podawany podskórną, 5-Fu podawany w cotygodniowych wlewach dożylnych. Cykle podawano w odstępach 4–6-tygodniowych.

KRYTERIA OCENY

W trakcie analizy przyjęto standardowe kryteria odpowiedzi wg skali WHO.

Ocenę toksyczności ogólnej oparto na wynikach analizy ankiet wielokrotnego wyboru wypełnianych przez osoby leczone schematem badanym. Ocenę toksyczności narządowej oparto o wyniki standardowych badań laboratoryjnych, a dokonano w oparciu o kryteria WHO.

Wyniki oceniano na grupie 78 chorych, którym podano łączną liczbę 184 kursów leczenia (średnio 2 kursy/chorego). U 6 chorych (7,7%) uzyskano całkowitą remisję choroby, u kolejnych 6 osób częściową remisję procesu nowotworowego. W trakcie obserwacji 5 osób zmarło z powodu progresji choroby nowotworowej. Toksyczność WHO 3 obserwowano u 23 chorych, a dotyczyła ona głównie takich objawów ubocznych jak gorączka (11 pacjentów), wymioty (4 pacjentów), biegunka (3 pacjentów), zaparcia (3 pacjentów), elewacja aminotransferaz (2 chorych). Wspomniane objawy ustępowały po czasowym wstrzymaniu leczenia lub zmianie leków stosowanych w leczeniu objawowym, tylko w pojedynczych przypadkach wymagały odstawienia chemoimmunoterapii. Toksyczność WHO 4 w postaci zaburzeń rytmu serca z następowym zawałem mięśnia sercowego obserwowano u 1 chorego. Po rekonwalescencji, z racji dobrej odpowiedzi na

leczenie przeciwnowotworowe, do leczenia powrócono. Kardiologiczne objawy uboczne nie powróciły.

WNIOSKI

Zastosowany schemat chemioimmunoterapii jest schematem bezpiecznym i może być stosowany u chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym. Z analizy wynika, że u 15% osób leczonych udało się uzyskać częściową bądź całkowitą remisję procesu nowotworowego. To grupa chorych odnosząca obiektywną korzyść z leczenia schematem opartym o IL-2, IFN-alfa i 5Fu. U kolejnych 15% chorych można wstrzymać postęp choroby uzyskując stabilizację procesu nowotworowego. Dla 1/3 grupy wyniki bieżących ob-razowych badań kontrolnych będą znane w nadchodzących tygodniach. Dobrą odpowiedzią na leczenie charakteryzują się chorzy z przerzutami tylko do płuc ($p=0,03$), równocześnie obserwowano tendencję do wydłuże-

nia czasu przeżycia w tej grupie chorych ($p=0,07$). Rokowanie u chorych z przerzutami metachronicznymi i po przeprowadzonej embolizacji naczyń nerkowych przed usunięciem narządu jest lepsze (odpowiednio $p=0,01$ i $p=0,07$). Krótki okres obserwacji (średnio 8,4 mies.) nie pozwala na określenie mediany całkowitych przeżyć pacjentów poddanych analizie oraz czasu trwania odpowiedzi choroby nowotworowej na zastosowane leczenie.

LITERATURA

- Yagoda A. *Chemotherapy of renal cell carcinoma*. Semin Urol 1989; 7: 199-206.
- Motzer R, Russo P. *Systemic therapy for renal cell carcinoma*. J Urol 2000; 163: 408-17.
- Motzer R, Bander NH, Nanus DM. *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med 1996; 335: 865-75.
- Fisher RI, Rosenberg S. *High-dose Aldesleukin in Renal Cell Carcinoma: Long-term Survival Update*. Cancer J Sci Am 1997.

- Dutcher JP, et al. *IL-2-Based Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer*. The Cytokine Working Group Experience, 1989–1997. Cancer J Sci Am 1997.
- Atzpodien J, et al. *Multiinstitutional Home-therapy Trial of Recombinant Human Interleukin-2 and Interferon Alfa-2 in Progressive Metastatic Renal Cell Carcinoma*. J Clin Oncol 1995; 13 (2).
- Hofmockel G, et al. *Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alfa and 5-fluorouracil*. J Urol 1996; 156: 18-21.

lek. **Jakub Żołnierek**

Klinika Onkologii

CSK WIM

ul Szaserów 128

00-909 Warszawa

tel. +48 22 681 72 35

faks +48 22 610 30 98

e-mail: qbazolnier@poczta.onet.pl