

Rola immunoterapii opartej na interferonie-alfa i interleukinie-2 w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki jest niejasna, a wpływ tego leczenia na losy chorych poddanych terapii wciąż dyskutowany. W Klinice Onkologii CSK MON WIM przeprowadzono retrospektywne badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność schematu skojarzonej chemioimmunoterapii w leczeniu chorych z tym rozpoznaniem. Od lutego 1998 r. do kwietnia 2003 r., przy pomocy schematu badanego, leczono 77 osób w wieku 23–76 lat, dobrym stanie ogólnym i odpowiedniej wydolności naczyniowej, w większości po przebytym zabiegu nefrektomii. Celem badania było określenie tolerancji leczenia, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, całkowitego czasu przeżycia chorych, czasu do progresji choroby, selekcja czynników prognostycznych i predykcyjnych dla grupy leczonej.

Obserwowana toksyczność to głównie zespół rzekomogrypowy o nieznacznym nasileniu (1. i 2. stopień wg CTC). Toksyczność NCI-CTC o natężeniu 3. stopnia obserwowano u 34 chorych (43,5 proc. grupy badanej). U 1 osoby obserwowano gorączkę w stopniu 4. wg CTC. Poważniejsze objawy uboczne dotyczyły okresu wczesnego prowadzonej chemioimmunoterapii i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia objawowego. Nie było konieczności przerwania chemioimmunoterapii z powodu objawów niepożądanych, nie obserwowano zgonów toksycznych. Obiektywne odpowiedzi uzyskano w 20 przypadkach (25,9 proc.): 6 odpowiedzi całkowitych (7,8 proc.) i 13 częściowych (16,8 proc.). Średni czas trwania całkowitej odpowiedzi to 22,6 mies., średni czas trwania odpowiedzi częściowej – 13,6 mies. Średni czas do progresji choroby nowotworowej wyniósł 12,5 mies. Czas całkowitego przeżycia chorych zawarł się w przedziale 3,8–48,6 mies., a średnia i mediana OS wyniosły odpowiednio 19,9 i 21,4 mies. Zidentyfikowano czynniki prognostyczne i predykcyjne. Na podstawie metody Coxa skonstruowano modele.

Słowa kluczowe: przerzutowy rak nerki, interferon alfa, interleukina-2, chemioimmunoterapia.

Retrospektywna ocena schematu chemioimmunoterapii opartej na interferonie-alfa, interleukinie-2 i 5-Fluorouracylu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki

Retrospective analysis of interferon-alfa, interleukin-2 and 5-fluorouracyl based chemioimmunotherapy in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma

Jakub Żołnierek, Paweł Nurzyński, Beata Obrocka, Krzysztof Leśniewski-Kmak, Jan Korniluk, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, CSK MON, WIM w Warszawie

Wstęp

Pomimo wieloletnich doświadczeń ze stosowaniem cytokin w praktyce klinicznej i ich wykorzystaniem w terapii nowotworów, wciąż nie jest znany optymalny sposób ich podawania. Problem stanowi wysokość dawek podawanych w trakcie leczenia, czas trwania terapii oraz wątpliwości, jakie budzi stosowanie skojarzeń interferonu-alfa i interleukiny-2 np. z cytostatykami. Niepewny jest również wpływ takiego postępowania na losy chorych poddanych terapii cytokinami, a korzyść terapeutyczna, której najważniejszym parametrem jest wydłużenie czasu przeżycia pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego raka nerki, wciąż dyskutowana. Pytania pozostają aktualne, a odpowiedź na nie ma duże znaczenie praktyczne ze względu na określoną toksyczność tych leków i koszty związane z samym leczeniem. W Klinice Onkologii CSK MON WIM przeprowadzono jednoosrodkowe retrospektywne badanie kliniczne, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność schematu chemioimmunoterapii opartej na interleukinie-2, interferonie-alfa i 5-Fluorouracylu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki.

Cel badania

Celem badania było określenie tolerancji leczenia schematem badanym z oznaczeniem częstości i natężenia działań ubocznych, oznaczenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (*overall response rate*, ORR), całkowitego czasu przeżycia chorych (*overall survival*, OS) poddanych terapii, czasu do progresji choroby (*time to progression*, TTP), selekcja czynników prognostycznych i predykcyjnych dla grupy leczonej.

Metoda

Od lutego 1998 r. do kwietnia 2003 r. w Klinice i Poradni prowadzono leczenie ponad 300 chorych z przerzutowym rakiem nerki przy pomocy cytokin. W tym okresie leczenie skojarzone wg schematu badanego, będącego modyfikacją schematu Atzpodierna i Hofmockela zastosowano w 79 przypadkach. Jako że 2 przypadki zastosowania tej terapii dotyczyły tego samego chorego i ze względu na znaczny odstęp czasu pomiędzy kursami chemioimmunoterapii należałoby je uznać za 2 kolejne rzuty leczenia przeciwnowotworowego. Dlatego z powodów metodycznych analizę przeprowadzono na próbie liczącej

The role of immunotherapy based on interferon-alfa and interleukin-2 in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma is unclear and its impact on survival is still controversial. The retrospective evaluation of safety and efficacy of combined chemoimmunotherapy based on these cytokines was performed in CSK MON WIM Oncology Clinic in Warsaw. Between February 2003 and April 2003 seventy seven nephrectomised patients aged 23-76 years old in good performance status and with adequate organ function were treated with investigational regimen. The aim of the analysis was to assess the tolerance of the treatment, overall response rate, overall survival, time to progression and selection of prognostic and predictive factors for survival and objective response respectively.

In general observed toxicity was mild to moderate and mainly consisted of symptoms and signs of flu-like syndrome (CTC grade 1-2). Although about 43% of patients experienced CTC grade 3 side effects and one person CTC grade 4 fever, severe toxicity tended to occur just after beginning of the therapy and was easily manageable with standard supportive care. The objective responses were observed in twenty patients (25.9%): 6 complete remissions (7.8%) and partial (16.8%). Median time of complete remission was assessed to be 22.6 months, median time of partial response – 13.6 months. Median time to progression was equal to 12.5 months. Overall survival time ranged between 3.8 and 48.6 months where median survival was 19.9 months. Prognostic and predictive factors were identified and appropriate Cox's models were constructed.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, interferon alfa, interleukin-2, chemoimmunotherapy.

Tab. 1. Zastosowany schemat leczenia

Table 1. Study regimen

Lek	sposób dawkowania powtarzany co 8 tyg., maks. III kursy leczenia	
rlL-2	10 MIU/m ² s.c., 5 MIU/m ² s.c.,	raz w tyg., tydzień 1. i 4. 3 razy w tyg., tydzień 2. i 3.
rlFN alfa	6 MIU/m ² s.c., 9 MIU/m ² s.c.,	3 razy w tyg., tydzień 1.–4. 3 razy w tyg., tydzień 5.–8.
5-Fu	750 mg/m ² i.v.,	raz w tyg., tydzień 5.–8.

77 osób z histopatologicznie i klinicznie potwierdzonym nowotworem nerki w fazie uogólnienia. Leczenie prowadzone było w trybie ambulatoryjnym. Jako że brak jest danych co do optymalnego czasu trwania leczenia tą metodą, terapię prowadzono do momentu potwierdzenia jej nieskuteczności (progressja choroby nowotworowej) lub do pojawienia się nietolerowanej lub zagrażającej życiu i zdrowiu toksyczności. Schemat leczenia przedstawia tab. 1.

Interferon-alfa (IFN alfa) podawany był podskórnie w dawce 5x10⁶ IU/m² w dniu 1. tygodni 1. i 5. oraz dniach: 1., 3. i 5. tygodni 2. i 3.; w dawce 10x10⁶ IU/m² w dniach: 1., 3. i 5. tygodni 5.–8. Interleukina-2 podawana była podskórnie w dawkach 18x10⁶/m² w dniach: 3., 4., i 5. tygodni 1. i 4. oraz 5x10⁶/m² w dniach: 1., 3. i 5. tygodni 2. i 3. 5-Fluorouracyl w dawce 1 000 mg podawany był w krótkotrwałym wlewie kroplowym (*bolus*) w dniu 1. tygodni 5.–8.

Bezpieczeństwo leczenia określono na podstawie skali toksyczności NCI-CTC (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*) w wersji 3.0. Odpowiedzi na leczenie oceniano klinicznie i na podstawie technik radiologicznych wykorzystując kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). W trakcie analizy posłużono się standardowymi technikami statystyki opisowej, korelacji, estymacją przeżycia Kaplana-Meiera. Modele prognostyczny i predykcyjny skonstruowano na podstawie metody regresji Coxa oraz metody regresji logistycznej dla danych przedstawionych w skali dychotomicznej.

Wyniki

Ogółem próba składała się z 77 przypadków. W grupie o średnim wieku 51 lat (zakres 23–76 lat, średnio 51 lata) znalazło się 14 kobiet i 63 mężczyzn. Średni czas obserwacji w grupie to 19,9 mies. (zakres 3,8–48,6 mies.). Stan ogólny chorych oceniono w oparciu o 4-stopniową skalę *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), a jej rozkład w próbie był następujący: 9 chorych w stanie bardzo dobrym (ECOG=0), 64 chorych w stanie dobrym (ECOG=1), 6 osób w stanie średnim (ECOG=2). U wszystkich osób dokonano weryfikacji histopatologicznej guza pierwotnego i u wszystkich udokumentowano rozsiew choroby nowotworowej standardowymi metodami diagnostyki obrazowej (IV stopień zaawansowania choroby nowotworowej). Wstępną diagnostykę obrazową oparto w większości wypadków na tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą. W sytuacji podejrzenia istnienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego zawsze wykonywano tomografię komputerową głowy lub rezonans magnetyczny głowy/ośrodkowego układu nerwowego. W sytuacji wyniku negatywnego (brak przerzutów) chorych kwalifikowano do próby. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego traktowane były jako przeciwwskazanie do zastosowania immunoterapii. W sytuacji uzasadnionego podejrzenia istnienia przerzutów do kości wykonywano scyntyografię kośćca z następującą weryfikacją radiologiczną podejrzanych ognisk.

76 chorych przed leczeniem systemowym poddano zabiegowi usunięcia nerki wraz z guzem (98,7 proc.). U 11 nefrektomia poprzedzona została embolizacją tętnic nerkowych. Ponad połowa obserwowanych chorych, przed włączeniem chemoimmunoterapii schematem badanym, wcześniej otrzymała

już leczenie systemowe. Dla 29 osób (36,7 proc.) stanowiło ono leczenie drugiego rzutu, dla 8 (10,3 proc.) trzeciego, a dla 1 chorego (1,3 proc.) – czwarty rzut leczenia. W próbie znalazły się osoby po uprzednio przeprowadzonej chemioterapii (10 przypadków, 12,9 proc.), hormonoterapii Depo-Provera (4 przypadki, 5,1 proc.), monoterapii IFN-alfa (6 przypadków, 7,8 proc.), monoterapii IL-2 (1 przypadek, 1,3 proc.) i chemioimmunoterapii Pectasides (31 obserwacji, 40,2 proc.) U wszystkich chorych pojawiły się objawy uboczne prowadzonego leczenia, głównie składowe zespołu rzekomogrypowego o nieznacznym nasileniu (1. i 2. stopień wg CTC) i różnej konfiguracji. W większości przypadków dotyczyły okresu wczesnego prowadzonej chemioimmunoterapii i występowały po zastosowaniu standardowego leczenia objawowego. Toksyczność NCI-CTC o natężeniu 3. stopnia obserwowano u 34 chorych (43,5 proc. grupy badanej), a dotyczyła takich objawów ubocznych, jak gorączka, wymioty, spadek masy ciała, biegunka, zaparcia, hipotonia, zaburzenia rytmu, spowolnienie psychomotoryczne i reakcje depresyjne, elewacja aminotransferaz AST. U 1 osoby obserwowano gorączkę w stopniu 4. wg CTC. Objawy występowały po czasowym wstrzymaniu leczenia i włączeniu lub odpowiedniej zmianie leków stosowanych w leczeniu objawowym, ewentualnie po wydłużeniu planowej przerwy pomiędzy kursami. Nie obserwowano sytuacji, w której koniecznym byłoby przerwanie chemioimmunoterapii z powodu objawów niepożądanych. Nie zaobserwowano zgonów spowodowanych zastosowanym leczeniem przyczynowym badanym schematem chemioimmunoterapii.

Obiektywne odpowiedzi zaobserwowano w 20 przypadkach (25,9 proc. ogółu). Na odpowiedzi te złożyło się: 6 odpowiedzi całkowitych (CR) stanowiących 7,8 proc. przypadków grupy badanej, 13 częściowych odpowiedzi (PR) stanowiących 16,8 proc. grupy. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) był długi. Mieści się on w przedziale 9,8–33,2 mies. Czas trwania odpowiedzi częściowej (PR) wahał się w przedziale 4,3–21,8 mies. Średnia arytmetyczna dla czasu trwania częściowej remisji choroby nowotworowej to 13,6 mies., a mediana 17,4 mies. Czas do progresji choroby nowotworowej w grupie badanej mierzony zgodnie z definicją podaną wcześniej zawiera się w przedziale 1,3–48,6 mies., ze średnią równą 12,5 mies. i medianą 8,6 mies. Czas całkowitego przeżycia chorych oceniony zgodnie z definicją podaną wcześniej zawarł się w przedziale 3,8–48,6 mies. Średnia OS wyniosła 19,9 mies., a mediana 21,4 mies.

Wykorzystując metodę Kaplana-Meiera stwierdzono, że potencjalnymi niezależnymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi są: (1) obecność przerzutów tylko w płucach, (2) brak obecności przerzutów do narządów miękkich, (3) czas od nefrektomii do rozpoczęcia leczenia schematem badanym dłuższy niż 2 lata, (4) zastosowanie więcej niż 2 kursów leczenia schematem badanym, (5) czas trwania odpowiedzi na leczenie schematem nie krótszy niż 3 mies. ($p < 0,055$). Metodą Coxa skonstruowano model prognostyczny stwierdzając, że czynnikami prognostycznymi są zmienne (1), (4) i (5) ($p < 0,001$). Znalezione potencjalne korzystne czynniki predykcji odnosząc je do czasu do progresji. Są to (1) czas od nefrektomii do rozpoczęcia leczenia

schematem badanym dłuższy niż 2 lata, (2) zastosowanie więcej niż 2 kursów leczenia schematem badanym i (3) liczba jednostek KKCZ użytych do przetoczenia w trakcie leczenia schematem badanym. Model predykcji utworzyły zmienne (1) i (2). Testem Chi-kwadrat oceniono istotność korelacji pomiędzy szybką progresją choroby nowotworowej a zmiennymi niezależnymi. Zidentyfikowano w ten sposób potencjalne czynniki predykcyjne dla szybkiej progresji choroby nowotworowej w trakcie prowadzonego leczenia. Są nimi: (1) stopień złośliwości histopatologicznej guza pierwotnego, (2) zastosowanie nie więcej niż 2 kursów leczenia schematem badanym, (3) reakcja skóry na w trakcie leczenia schematem badanym.

Wnioski

Schemat badany można uznać za bezpieczny i odpowiedni do zastosowania w trybie ambulatoryjnym. Działania uboczne występują u niemal wszystkich leczonych, zwłaszcza na początku leczenia, mają zwykle niewielkie natężenie i poddają się doustnemu leczeniu objawowemu. Średni czas przeżycia w grupie badanej jest znacząco dłuższy niż średni czas przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki. Dzięki zastosowanej chemioimmunoterapii uzyskano ok. 25-proc. odsetek odpowiedzi obiektywnych, z których całkowite remisje trwały wiele miesięcy przekładając się na wydłużenie czasu życia chorych, u których je uzyskano. Obiektywne odpowiedzi udaje się uzyskać częściej u osób bez wykładników stanu zapalnego w postaci podwyższonej ilości neutrofilii we krwi obwodowej i tych, u których nie występują objawy postępującej kacheksji w postaci dużej utraty masy ciała. Największą korzyść z leczenia schematem badanym w postaci wydłużenia życia odniosą chorzy z przerzutami tylko do płuc, u których była możliwość zastosowania co najmniej dwóch kursów chemioimmunoterapii i u których udało się uzyskać odpowiedź obiektywną trwającą co najmniej 3 mies. Ponadto będą to chorzy bez przerzutów do narządów miękkich, u których czas od nefrektomii i usunięcia guza pierwotnego do rozpoczęcia leczenia schematem badanym, równoznaczny z czasem wolnym od wznowy, jest dłuższy niż 2 lata. Korzyść z leczenia schematem badanym w postaci zahamowania postępu choroby nowotworowej uzyskają chorzy z przerzutami metachronicznymi – potrzeba włączenia leczenia systemowego z powodu przerzutów po co najmniej 2 latach od nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego, u których zastosowano więcej niż 2 kursy leczenia schematem badanym. Pacjenci, u których stwierdzono guz nerki o wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej (G3), u których stosuje się nie więcej niż 2 kursy leczenia schematem badanym, lub którzy doświadczą objawów ubocznych prowadzonej terapii w postaci toksyczności skórnej, są chorymi z grupy ryzyka szybkiej progresji nowotworu.

Adres do korespondencji

lek. Jakub Żołnierek
Klinika Onkologii
CSK MON, WIM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa