

Cytokiny v léčbě metastatického karcinomu ledviny: minulost a současnost

Michaela Zezulová, Bohuslav Melichar

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Článek shrnuje použití cytokinů v terapii metastatického karcinomu ledviny od doby, kdy vzhledem k radiorezistentnímu a chemorezistentnímu chování renálního karcinomu byly prakticky jedinou systémovou terapií, až k jejich užití v dnešní době, kdy ustupují do pozadí a nahrazují je nové biologické léky, jako především tyrozinkinázové inhibitory či inhibitory mTOR. Své místo si zachovává pouze interferon- α v kombinaci s bevacizumabem (monoklonální protilátka proti VEGF), jakožto jedna z možností léčby první linie terapie mRCC. Současně se článek také zabývá mechanismy účinků cytokinů, včetně nežádoucích, které také použití této léčby omezují.

Klíčová slova: karcinom, ledvina, cytokiny, interferon, interleukin-2.

Cytokines in treating metastatic renal cell carcinoma: past and present

The article summarizes the use of cytokines in treating metastatic renal cell carcinoma from the time when, given the radioresistant and chemoresistant properties of renal cell carcinoma, they were virtually the only systemic therapy until present day when they give way and are being replaced with new biological agents, such as tyrosine kinase inhibitors or mTOR inhibitors. It is only interferon- α in combination with bevacizumab (a monoclonal antibody against VEGF) that has retained its position as one of the therapeutic options in the first-line treatment for mRCC. The article also deals with the mechanisms of effects of cytokines, including adverse effects that limit the use of this treatment.

Key words: carcinoma, kidney, cytokines, interferon, interleukin-2.

Onkologie 2011; 5(4): 207–209

Úvod

Incidence karcinomu ledviny v posledních desetiletích stoupá a Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem tohoto onemocnění. Neustálý růst incidence bývá částečně přičítán zdokonalení diagnostických metod, zejména zobrazovacích, nicméně ani to zřejmě dostatečně neobjasňuje stále se zvyšující výskyt této nemoci se závažnou prognózou. Stoupá rovněž i její mortalita. Muži jsou postiženi až dvojnásobně častěji než ženy, přičemž maximální výskyt z hlediska věkového rozmezí bývá v literatuře udáván mezi 55 až 60 lety.

Je-li nádor zachycen v časných stádiích jako lokalizované onemocnění, což však bývá výjimečně, nejčastěji při sonografickém vyšetření břicha z jiného důvodu, může být úspěšně léčen chirurgicky. Čím dál častěji se prosazuje miniinvasivní chirurgie, např. laparoskopie či roboticky asistovaná chirurgie (1, 2). Příznaky, které by mohly být varující, však ve valné většině počátečních stádií chybí, proto je velká část pacientů primárně diagnostikována až ve stadiu pokročilého či metastatického onemocnění (3). Neléčený metastatický karcinom ledviny (mRCC – metastatic renal cell carcinoma) má velice špatnou prognózu, pětileté přežití se pohybuje pod 10%.

Karcinom ledviny nejčastěji metastazuje do plic, uzlin retroperitonea, mozku, kostí, do druho-

stranné ledviny. Ke vzniku metastáz může dojít i se značnou latencí po odstranění primárního tumoru (5 a více let).

Buňky renálního karcinomu vykazují rezistenci ke všem běžně používaným terapeutickým modalitám. Kromě rezistence k radioterapii je to zejména rezistence na cytostatickou a hormonální léčbu (4). Rezistenci na cytostatika velmi pravděpodobně způsobuje přítomnost p-glykoproteinu, jenž je zodpovědný za transport cytotoxických léků z cytoplazmy nádorové buňky (5), většina běžných protinádorových chemoterapeutik je tudíž u karcinomu ledviny neúčinná (6). Dostupná data na základě EBM (evidence based medicine) ukázala, že hormonální léčba je rovněž bez efektu (7, 8).

Chemorezistentní a radiorezistentní chování renálního karcinomu má též velký význam v prognóze tohoto onemocnění. Po dlouhou dobu byla terapie mRCC omezená na jednu linii léčby cytokiny – buď interferonem, nebo interleukinem-2. Cytokiny v terapii metastatického renálního karcinomu nevykazují vyšší účinnost, než je tomu u jiných nádorů, nicméně vzhledem k dříve omezenému spektru léčebných prostředků zaujaly v minulosti významnou pozici (9). Kromě těchto preparátů byly v léčbě mRCC zkoušeny i jiné cytokiny, včetně interferonu- γ , GM-CSF a interleukinu-12, které však v této indikaci nenalezly širší uplatnění.

Interleukin-2

Aktivita interleukinu-2 je pravděpodobně podminěna stimulací nespecifické i specifické imunitní odpovědi na nádor. Můžeme však také očekávat uplatnění antiproliferativních i angiostatických účinků sekundárních cytokinů. Užití interleukinu-2 v terapii metastatického karcinomu ledviny je v rámci EBM podpořeno daty prokazujícími trvalou dlouhodobou odpověď na léčbu u menší části nemocných, u nichž bylo dosaženo objektivní odezvy. U 255 pacientů léčených vysokými dávkami (600 000 – 720 000 IU/kg) interleukinu-2 podaného intravenózně byla pozorována objektivní odpověď u 14% pacientů (10). Zajímavé však je, že střední délka trvání této odpovědi činila celých 54 měsíců (11). Analogicky mezi 1 291 pacienty ve 39 studiích byla objektivní odpověď na podání interleukinu-2 pozorována v 16% (12). Z dostupných dat tedy vyplývá, že interleukin-2 je účinný pouze u malé části patientského spektra. Navíc je nutno dodat, že nitrožilní podání tohoto léku je spojeno se závažnou toxicitou a je uskutečnitelné pouze na jednotkách intenzivní péče. Zejména proto byly hledány vhodné kombinace či cesty podání léku spojené s nižší toxicitou. Bylo stanoveno, že subkutánní podání interleukinu-2 opravdu může být v některých studiích spojeno s výrazně lepší tolerancí, nicméně se však zdá, že na úkor účinnosti (13), což potvrdily zejména výsledky randomizované studie, v níž byla u 192 pacientů s metastatickým

renálním karcinomem srovnávána účinnost vysokých dávek intravenózního interleukinu-2 (600 000 IU/kg každých 8 dní den 1–5 a 15–19) s kombinací subkutánně podávaného interleukinu-2 (500 000 IU/m² 3x denně den 1, poté 1x denně 5 dní v týdnu 4 týdny) a interferonu- α (5 MU/m² 3x týdně 28 dní) (14). Objektivní odpověď byla výrazně vyšší u pacientů léčených vysokými dávkami intravenózního interleukinu-2 (23 % oproti 10 %). Předmětem jiné randomizované studie bylo srovnání účinnosti intravenózního podání vysokých (720 000 IU/kg) a nízkých (72 000 IU/kg) dávek interleukinu-2 podávaného v 8hodinových intervalech (maximálně 15 dávek) s nízkými dávkami interleukinu-2, podávanými podkožně (250 000 IU/kg/den 5 dní v týdnu první týden, následně 125 000 IU/kg 5 dní v týdnu 5 týdnů) (15). I zde byla objektivní odpověď významně vyšší u pacientů léčených vysokými dávkami intravenózního (iv.) interleukinu-2 (21 %) ve srovnání s nízkými dávkami podanými nitrožilně (11 %) a podkožně (10 %). Co se týče celkového přežívání, nebyly mezi rameny studie pozorovány statisticky významné rozdíly, u nemocných s kompletní odpovědí však bylo pozorováno významně delší trvání odpovědi i celkové přežití při podání vysokých dávek interleukinu-2 iv. ve srovnání s nízkými dávkami iv. Pokud si uvědomíme, že podkladem pro použití a registraci interleukinu-2 u pacientů s mRCC byla trvalá objektivní odpověď pouze u menší části nemocných, pak je třeba za standardní postup považovat intravenózní podání vysokých dávek interleukinu-2, což však užití této terapie výrazně redukuje.

Interferon-alfa

Interferon- α je cytokin, jenž může působit hned několika mechanismy účinku (16). Jde přitom zejména o přímý antiproliferativní účinek na nádorové buňky, a to včetně nádorových buněk renálního karcinomu; tím se liší od interleukinu-2 (viz výše). Jiným pravděpodobným terapeutickým mechanismem interferonu- α je inhibice angiogeneze, jež má klíčový význam v progresi metastatického renálního karcinomu. Interferon- α také zvyšuje imunogenitu buněk (prostřednictvím zvýšené exprese HLA antigenů i jiných molekul) a stimuluje leukocytární populace odpovídající za nespecifickou (vrozenou) i specifickou (adaptivní) imunitu. V nádorových buňkách může vyvolávat indukci diferenciace, jenž je spojena se zpomalením nádorového růstu, a konečně interferon- α může také vyvolat programovanou buněčnou smrt.

Procento nemocných, u kterých dojde po podání interferonu- α k dosažení objektivní odpovědi, je poměrně nízké. V celé řadě studií, které zahrnovaly více než tisíc pacientů, byla objektivní odpo-

věd v průměru pozorována u 12 % nemocných (17). V jiné analýze výsledků klinických studií je udávána objektivní odpověď u 14 % pacientů (18). Zajímavé byly výsledky na poměrně velkém souboru pacientů (333 nemocných) britské studie Medical Research Council Renal Cancer Collaborators, které u prognosticky nepříznivé části souboru dokumentovaly zlepšení mediánu přežívání po podání interferonu- α 2b (10 MU 3x týdně) ve srovnání s terapií medroxyprogesteron acetátem o 2,5 měsíce (19). Naopak novější randomizovaná studie prokázala, že interferon- α nezlepšuje přežití u pacientů s intermediární prognózou, dá se tedy předpokládat, že účinnost terapie interferonem- α je spíše omezena na pacienty prognosticky příznivé (20). Léčba tímto cytokinem je při běžně používaném dávkování (9–18 MU 3x týdně) spojena s řadou vedlejších účinků. Vyjma leukopenie a trombocytopenie, které většinou nebývají klinicky závažné, provází podání interferonu- α především únava a horečky. Podobně jako u interleukinu, i zde se hledaly nové cesty ke zlepšení poměru účinnosti vs. toxicity. Tzv. pegylace molekuly interferonu- α má za následek prodloužení účinku po subkutánním podání, díky čemuž může být lék podáván jednou týdně. Dosavadní výsledky s podáním pegylovaného interferonu- α u nemocných s metastatickým renálním karcinomem naznačují, že by tato forma mohla být nejméně stejně účinnou a lépe tolerovanou alternativou klasických preparátů tohoto cytokinu (21).

Pacientům, kteří byli léčeni interferonem- α nebo interleukinem-2 v monoterapii, zpravidla další linie léčby cytokinem nasazována není, neboť po progresi je účinnost léčby druhým cytokinem velmi nízká. Například u 113 nemocných (metastatické postižení jater u 34 % nemocných) léčených interferonem- α nebo interleukinem-2 po selhání druhého cytokinu byly pozorovány pouze 4 případy parciální odpovědi, ve 3 z 65 případů (5 %) nemocných léčených ve druhé linii interleukinem-2 a v 1 ze 48 případů (2 %) nemocných léčených interferonem- α , v žádném z těchto případů se však nejednalo o metastatické postižení jater (22).

Použití cytokinů v léčbě metastatického renálního karcinomu s boomem tyrozinkinázových inhibitorů – sunitinibu, axitinibu, pazopanibu a sorafenibu téměř ztratilo na významu. Svě místo si zachovává pouze interferon- α v kombinaci s bevacizumabem (monoklonální protilátka proti VEGF) jakožto jedna z možností léčby první linie terapie mRCC. Velký význam má v terapii i další skupina biologických léků – inhibitory proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) – temsirolimus a everolimus. Zavedení cílené terapie, která je dnes již standardem doporučených postupů, do léčeb-

né praxe obrovským způsobem změnilo prognózu tohoto onemocnění, jež dříve vedlo k záhubě pacienta velmi záhy, a nyní s využitím všech terapeutických možností se stává spíše onemocněním chronickým. Dá se říci, že zatím dostupné klinické studie zodpověděly mnoho otázek týkajících se optimalizace využití a sousledu všech současných možností léčby, stále jsou však před námi otázky další, vyvíjejí se nové preparáty, zdokonalují se a inovují intervenční postupy (23) a dá se očekávat, že na základě výsledků budou tyto integrovány do nových komplexních terapeutických algoritmů.

Literatura

1. Fiala R, Všetická J. Laparoskopická ručně asistovaná resekce ledvin za využití radiofrekvenční koagulace. *Ces Urol* 2008; 12(2): 117 Abstract 60.
2. Hartmann I, Študent V, Grepl M, Hrabec M, Vidlář A. Laparoskopická nefrektomie – zlatý standard? *Ces Urol* 2008; 12(2): 116 Abstract 58.
3. Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. *Groupe Français d'Immunotherapie. J Clin Oncol* 1998; 16: 2728–2732.
4. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 20: 303–321.
5. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken PM. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 755–759.
6. Motzer RI, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–296.
7. Medical-Research-Council-Renal-Cancer-Collaborators. 1999. Interferon-alfa and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 14–17.
8. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, Funke PJ, Gramatzki M, von Jurgenson S, Wandert T, Patzelt T, Reitz M. 2001. IL-2 in combination with IFN-alfa and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85: 1130–1136.
9. Melichar B. How Can Second-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma Help to Define an Overall Management Strategy? *Oncology* 2009; 77: 82–91.
10. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. 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.
11. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70–S72.
12. Murray Law T, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, O Connell M, Khan A, Vlamis V, Vogelzang NJ, Bajorin DF. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 824–832.
13. Ravaud A, Truffandier N, Ferriere JM, Debled M, Palussiere J, Cany L, Gaston R, Mathoulin-Pelissier S, Bui BN. Subcutaneous interleukin-2, interferon -2b and 5-fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma as second-line treatment after failure of previous immunotherapy: a phase II trial. *Br J Cancer* 2003; 89: 2213–2218.
14. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS,

Tretter CPG, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133–141.

15. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.

16. Williams BRG. Interferon-alfa and -beta: Basic principles and preclinical studies: In: Principles and Practice of the Biologic Therapy of Cancer (Rosenberg SAs, eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 194–208.

17. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.

18. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 283–295.

19. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators, Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial, *Lancet* 353 (1999) (9146), pp. 14–17.

20. Negrier S, Petrol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468–2477.

21. Motzer RJ, Rakhit A, Ginsberg M, Rittweger K, Vuky J, Yu R, Fettner S, Hooftman L. Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1312–1319.

22. Escudier B, Chevreau C, Lasset C, Douillard JY, Ravaud A, Fabbro M, Caty A, Ross JF, Viens P, Bergerat JP, Savary J, Negrier S. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it

useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J Clin Oncol* 1999; 17: 2039–2043.

23. Kolombo I, Kříž R, Vymazal J, et al. Karcinom ledviny – současná situace a integrace miniinvazivních technik (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace), biologické a konvenční chirurgické léčby. *Urolog. pro Praxi* 2011; 12(2): 80–90.

MUDr. Michaela Zezulová

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

michaela.zezulova@fnol.cz
