

## PROGNOSTICKÉ FAKTORY U METASTATICKÝCH NÁDORŮ LEDVIN

### PROGNOSTIC FACTORS FOR METASTATIC RENAL CANCER

ŠIFFNEROVÁ H., BUSTOVÁ I.

ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

**Souhrn:** Stanovení a zhodnocení prognostických faktorů významně ovlivňuje výsledky léčby u pacientů s metastatickým nádorem ledvin. V naší studii jsme sledovaly vztah mezi předléčebnými prognostickými faktory a přežitím. **Soubor a metodika:** Zařazeno bylo 33 pacientů s metastatickým nádorem ledvin, kteří byli léčeni imunochemoterapií dle Atzpodienu v letech 1996-2004. Sledovány byly následující prognostické rizikové faktory spojené s horším přežíváním: 1/Karnofsky performance status pod 80%, 2/ hladina LDH nad 1,5x normu, 3/ hladina sérového hemoglobinu pod hranici normy, 4/ hladina sérového vápníku nad normu, 5/ absence předchozí nefrektomie. Nemocní byli rozděleni do rizikových skupin a byl porovnáván medián přežití. **Výsledky:** Nízce rizikovou skupinu (0 rizikových faktorů) tvořilo 18 pacientů (55%). Medián přežití byl 21,3 měsíce (5-103 měsíce). Patnáct pacientů (45%) s 1-2 nepříznivými prognostickými faktory bylo zařazeno do středně rizikové skupiny s mediánem přežití 10,9 měsíce (2-114 měsíce). Pacienty s třemi a více rizikovými faktory jsme v souboru neměli. Medián doby sledování byl 32 měsíců (4-114 měsíců). **Závěr:** V naší studii jsme potvrdily vztah mezi rizikovými prognostickými faktory a zhoršeným přežitím. Zařazení pacientů do rizikových skupin je účelné pro určení prognosy a pro nově vytvářené klinické studie. Otázkou zůstává, zda a jakým způsobem by měly prognostické faktory ovlivňovat současný terapeutický přístup.

**Klíčová slova:** metastatický nádor ledvin, prognostické faktory

**Summary:** Identification and evaluation of prognostic factors significantly influences the treatment results in metastatic renal cell cancer patients. It was the relationship between pre-treatment prognostic factors and the survival rate that was the aim of our study. **Patients and methods:** 33 metastatic renal cell cancer patients treated with immunochemotherapy according to Atzpodien during the period between 1996 - 2004 were included in the study. The following prognostic risk factors associated with lower survival rate were studied: 1/ Karnofsky performance status lower than 80 %, 2/ lactate dehydrogenase levels >1,5x of the upper limit of normal, 3/ serum hemoglobin < lower limit of normal, 4/ serum calcium above normal, 5/ absence of previous nephrectomy. The patients were divided into risk groups and their median survival time was being compared. **Results:** Favorable-risk group (zero risk factors) included 18 patients (55%), reaching a median survival time of 21,3 months (5-133 months). Intermediate-risk group (one or two risk factors) included 15 patients (45%) with a median survival time of 10,9 months (2-114 months). No patients with three and more risk factors were found and included in the study. Median follow-up time was 32 months (4-114 months). **Conclusion:** Our study confirmed the relationship between risk prognostic factors and a lower chance of survival. It is reasonable to categorize patients into risk groups as it helps in the prognosis assessment and in designing of new clinical trials. However, whether and how the prognostic factors should influence the current treatment approach remains a question.

**Key words:** metastatic renal cancer, prognostic factors

#### Úvod

Incidence nádorů ledvin v posledních letech trvale stoupá a to jak u lokalizovaných tumorů, tak i u pokročilých forem onemocnění. Příčina zvýšené incidence není známa. Zvýšení výskytu renálního karcinomu je také spojeno s vyšší mortalitou.<sup>1</sup>

Stanovení a zhodnocení prognostických faktorů významně ovlivňuje výsledky léčby a celkové přežití.

#### Cíl práce

V naší práci jsme se zabývaly vztahem mezi předléčebnými prognostickými faktory a přežitím u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin.

#### Materiál a metodika

Do souboru byli zařazeni pacienti s metastatickým karcinomem ledviny, kteří byli léčeni na onkologickém oddělení Nemocnice Č.Budějovice v letech 1996-2004.

Používali jsme léčebné schema dle Atzpodienu, a to kombinací interleukinu 2, interferonu alfa a 5-fluorouracilu. Podmínkou pro zařazení bylo dokončení minimálně 1 serie imunochemoterapie, která trvala 8 týdnů.

Soubor tvoří 33 pacientů, 21 mužů a 12 žen. Medián věku byl 61 let (36-69 let).

Všichni nemocní měli performance status nad 80% a měli provedenou nefrektomii. Pacienti s mozkovými metastasami byli vyloučeni. U 16 nemocných (52%) byla zjištěna generalizace

pouze do plic, ostatní pacienti měli i extrapulmonální metastasy.

Medián follow up pro přežívající byl 32 měsíců (4-114 měsíců).

K rozřídění do skupin jsme použili rizikové prognostické faktory, které byly publikovány v práci Motzera v roce 1999 .2

1) performance status pod 80%, 2) hladina LDH nad 1,5 x norma, 3) hladina hemoglobinu pod normu, 4) hladina kalcia nad normu, 5) absence předchozí nefrectomie.

Pacienti byli rozděleni do následujících skupin:

- a) níže riziková skupina s 0 rizikovými prognostickými faktory
- b) středně riziková skupina s 1-2 rizikovými prognostickými faktory
- c) vysoce riziková skupina s 3-5 rizikovými prognostickými faktory

### Výsledky

Níže riziková skupina- zařazeno 18 pacientů. Medián věku byl 60 let (36-69 let). Generalizaci pouze do plic mělo 55% pacientů. Zjištěný medián přežití je 21,3 měsíce (5-103 měsíce).

Středně riziková skupina - zařazeno 15 pacientů. Medián věku byl 57 let (44-68 let). Pouze plicní metastasy byli zjištěny u 40% nemocných.

Zjištěný medián přežití je 10,9 měsíce (2-114 měsíců).

Dva pacienti (13%) měli kombinaci dvou rizikových faktorů, jednou byla zjištěna anemie spolu s zvýšenou hladinou LDH a podruhé zvýšená hladina LDH a vápníku.

Zvýšenou hladinu vápníku jsme nekorigovaly s hladinou albuminu jako v publikaci Motzera, protože albumin nebyl vyšetřen.

Ostatní nemocní měli pouze jeden rizikový prognostický faktor a to nejčastěji anemii u 8 pacientů (54%) nebo zvýšenou hladinu LDH u 5 pacientů (33%).

Nemocné s třemi a více rizikovými faktory jsme v souboru nezaznamenaly.

### Diskuse

Metastatický karcinom ledviny zůstává nadále frustrujícím onemocněním navzdory zavedení imunochemoterapie.

Řada autorů se snažila stanovit určité prognostické faktory, které by pomohly zařadit nemocné do rizikových skupin a predikovat výsledky léčby.

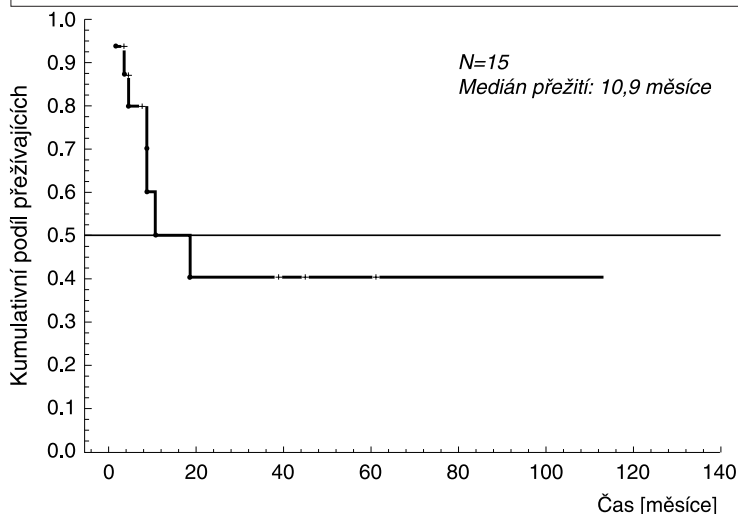
Hänninen publikoval v roce 1996 práci, ve které udává jako významné nezávislé rizikové prognostické faktory vyšší sedimentaci a vyšší hladinu LDH . Za méně významné prognostické faktory považuje nižší počet neutrofilů, sníženou hladinu hemoglobinu, extrapulmonální metastasy a kostní léze. Sledoval údaje zjištěné před léčbou metastatického karcinomu ledviny, která sestávala z interleukinu 2 +- interferonu alfa a fluorouracilu.3

Motzer ve své pozdější analýze 670 pacientů udává 5 významných prognostických faktorů a to: performance status, hladiny hemoglobinu, LDH, vápníku a absenci předchozí nefrectomie. Téměř 60% nemocných bylo léčeno imunoterapií a 40% nemocných chemoterapií.

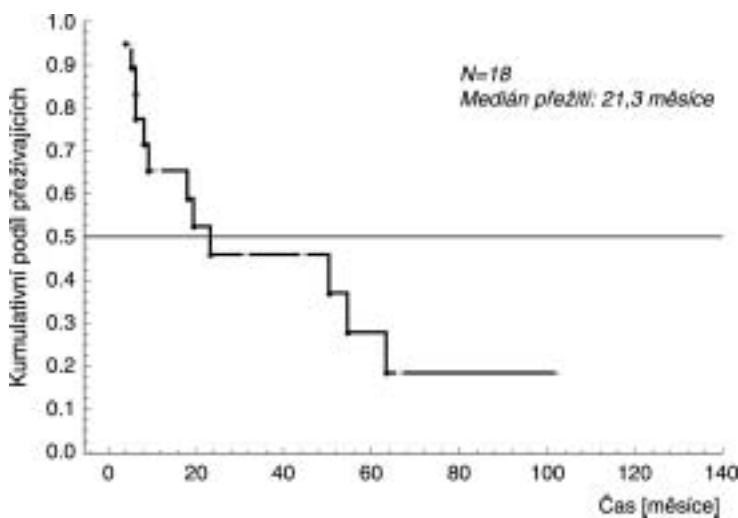
V této studii byl medián přežití u všech pacientů 10 měsíců, jednoleté přežití 42% a dvouleté přežití 20%.2

Performance status je stejně jako u jiných pokročilých malignit základním kritériem pro indikaci onkologické léčby. Ve většině studií by měl být nad 80 %.

### Celkové přežití pacientů s metastatickým karcinomem ledviny – středně riziková skupina



### Celkové přežití pacientů s metastatickým karcinomem ledviny – níže riziková skupina



Dalším důležitým prognostickým faktorem je provedení nefrectomie.

D.P.Wood se zabýval důkazem, že nefrectomie má smysl a je přínosná i pro pacienty s metastatickým nádorem ledviny.

Byly provedeny 2 téměř identické randomizované studie III. fáze (SWOG 8949 a EORTC 30 947), které hodnotily výsledky nefrectomie s následným interferonem alfa oproti samotnému interferonu alfa. Medián přežití v operované skupině byl 12,6 měsíců oproti 7,8 měsíce u neoperované skupiny. Všichni pacienti měli WHO 0,1,4

Navíc, pokud byla provedena resekce metastas, bylo také pozorováno zlepšení mediánu přežití oproti neoperovaným pacientům. Při odstranění metastas, které se vyskytly jenom v plicích byl medián přežití 14,3 měsíce oproti 10,3 měsíce u neoperovaných pacientů. Horších výsledků bylo dosaženo při operaci extrapulmonálních metastas. Medián přežití pro operované byl 10,2 měsíce a pro neoperované 6,3 měsíce. Signifikantní komplikace operace se objevily pouze u 5,2% nemocných.4

V našem souboru měli dva pacienti odstraněny residuální plicní metastasy a jsou v kompletní remisi po 61 a 114 měsících.

Jeden nemocný měl pro metastasy ve slezině provedenu splenectomii a je dosud 6 měsíců v kompletní remisi.

Vyšší hladina LDH a vyšší hladina vápníku jsou zase spjaty s kostními a jaterními metastasami, které predikují špatné přežití. Anemie, která těsně souvisí s nízkým albuminem je také nepříznivým prognostickým faktorem.<sup>5</sup>

Hodnoty mediánu přežití v našem souboru korelují s výsledky, které publikoval ve své práci Motzer. Nemocní, kteří byly v uvedené publikaci zařazení do nížce rizikové skupiny měli medián přežití 19,9 měsíce. Pacienti ve středně rizikové skupině měli medián přežití 10,3 měsíce. Ve stejné práci udává i výsledky u pacientů s vysokým rizikem, kdy byl medián přežití pouze 3,9 měsíce.

## **Závěr**

V našem souboru byl medián přežití u nížce rizikové skupiny pacientů 21,3 měsíce.

Medián přežití u středně rizikové skupiny byl 10,9 měsíce. Pacienty, kteří by splňovali kritéria pro zařazení do vysoce rizikové skupiny jsme v souboru nezaznamenaly.

Dosavadní nepříznivé výsledky léčby pokročilých nádorů ledvin zdůrazňují potřebu vývoje nových postupů a léků, nejspíše cílených na biologické abnormality.

Zařazení do rizikových skupin je účelné pro určování prognosy a mělo by být využíváno pro tvorbu designu nových klinických studií pro pacienty s metastatickým karcinomem ledvin.

Otázkou zůstává, zda by prognostické faktory měly ovlivňovat i terapeutický postup.

Pokud ano, je přínosem pro pacienta provádět nefrectomii při výskytu 3 rizikových faktorů, například anemie, zvýšené hladiny LDH a vápníku?

Ovlivní úprava anemie indikaci k nefrectomii a výsledky přežití?

---

## **Literatura:**

1. Redman BG., Current approaches to advanced kidney cancer. American Society of Clinical Oncology, 253-257, 2004
2. Motzer RJ., et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17, 2530, 1999
3. Hänninen EJ., Kircher H., Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy

of metastatic renal cell carcinoma: Risk and benefits in 215 consecutive patients. J Urol 155, 19-25, 1996

4. Wood DP., Role of surgery in the treatment of advanced renal cell carcinoma. American Society of Clinical Oncology, 264-266, 2004
5. Stadler WM., et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol 170, 1141-1145, 2003