

# INTERFERON ALFA V LÉČBĚ METASTAZUJÍCÍHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Šárka Lukešová<sup>1</sup>, MUDr. Otakar Kopecký, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Josef Dvořák<sup>2</sup>, MUDr. Zdeněk Špriňar<sup>3</sup>,  
MUDr. Dagmar Hlávková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, FN a LF UK Hradec Králové

<sup>2</sup>Klinika onkologie a radioterapie, FN a LF UK Hradec Králové

<sup>3</sup>Radiologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem ledviny mají i po provedení radikální nefrektomie vysoké riziko vzniku metastáz či lokální recidivy. Karcinom ledviny (RCC) je chemo- i radiorezistentní. Imunoterapie interferonem alfa (IFN- $\alpha$ ) samostatná nebo v kombinaci s jinými léky je hodnocena ve většině klinických studií jako účinná. Monoterapie IFN- $\alpha$  poskytuje u pacientů s RCC skromné, ale signifikantní prodloužení přežití se zvládnutelnými vedlejšími účinky. Část pacientů, především s dobrým výkonnostním stavem, s metastatickým nálezem pouze na plicích a po resekci primárního ložiska, může mít benefit z kombinované chemoimunoterapie. Je však potřeba další sledování k definitivnímu rozhodnutí, zda kombinovaná léčba je výhodnější než IFN- $\alpha$  samotný.

V článku jsou popsány nálezy od 2 pacientů s metastazujícím RCC, léčených nejprve chemoimunoterapií, následně monoterapií IFN- $\alpha$ .

**Klíčová slova:** interferon  $\alpha$ , renální karcinom, chemoimunoterapie.

## INTERFERON A IN THE TREATMENT FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Patients with locally advanced stages of renal cell carcinoma (RCC) are at high risk of both distant relapse and locoregional disease progression, even after radical nephrectomy. Renal cell carcinoma is refractory to both chemotherapy and radiotherapy. Immunotherapy with interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) alone or in combination with other drugs has been evaluated in clinical trials for efficacy. IFN monotherapy in patients with metastatic RCC provides a modest but significant prolongation of survival with manageable side effects. A subset of patients, in particular those with good performance status, lung-only disease and resected primaries, may benefit from combination chemoimmunotherapy, but more data are needed to determine whether combination therapy is superior to IFN alone.

There are findings of two patients with metastatic RCC described in this article. They were treated by chemoimmunotherapy, and then by IFN- $\alpha$  alone.

**Key words:** interferon  $\alpha$ , renal cell carcinoma, chemoimmunotherapy.

Interní Med. 2006; 10: 432–438

## Interferony

V roce 1957 Isaac a Lindeman popsali faktor vykazující antivirové účinky (interferující s virovým působením), který nazvali interferonem. V průběhu následujících 40 let byla odhalena řada vlastností interferonů, které se využívají u velkého počtu nádorových i jiných onemocnění. Výzkum odhalil různé účinky interferonů; od antivirové, imunostimulační až po cytostatickou aktivitu.

Klasifikace interferonů se vyvíjela s odhalováním nových poznatků. V současné době jsou interferony děleny do dvou skupin podle schopnosti vázat se na receptor typu I. nebo II. (IFN-R). Mezi interferony vázající se na IFN-R I. typu řadíme IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$  a IFN- $\tau$  (25). Mezi interferony II. typu patří IFN- $\gamma$ . Téměř všechny typy buněk produkují typ I interferonů. Typickými producenty IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  jsou leukocyty, resp. fibroblasty. Jejich produkce většinou následuje expozici virům, dvouvláknové RNA, polypeptidům a cytokinům. Typ II, IFN- $\gamma$  je produkován v T buňkách a NK buňkách následně po množství imunologických podnětů, zahrnující T specifické antigeny, stafylokokový enterotoxin A a kombinaci phytohemagglutininu a phorbol esteru. Na rozdíl od

IFN- $\alpha$  není IFN- $\beta$  přímo indukován v buňkách po virové infekci.

Klíčovým objevem je i v historii interferonů objev rekombinantní DNA technologie a její klinická aplikace. V r. 1980 se podařilo G. Weismannovi přenést lidský gen pro IFN- $\alpha$  do bakterií. To byl základ pro farmakologické použití levnějších, standardizovaných, čistých rekombinantních interferonů v klinické praxi. Principem této metody je izolace sekvence DNA, kódující příslušný cytokin z lidské buňky působením restriční endonukleázy. Tato sekvence DNA se zabuduje do genomu jiného organismu (do *Escherichia coli*, do kvasinek). Z budoucího nositele genu, tj. z bakterie, se získá plazmid (DNA uložená mimo jádro), který se restriční endonukleázou „nařízne“ a působením enzymu ligázy se do něho zabuduje izolovaný gen pro cytokin. Plazmid nesoucí gen pro produkci požadovaného cytokinu se znovu umístí do bakterie, která pak začne produkovat příslušný cytokin. Tyto produkty bakterií jsou pak izolovány a čištěny. Výsledné produkty mají identické biologické vlastnosti jako přirozené cytokiny.

Interferony vykazují široké spektrum vlastností a zapojují se do celého komplexu interakcí.

Vykazují antivirové působení, vliv na buněčný metabolismus a diferenciaci, protinádorové působení (36). Protinádorový účinek je způsoben kombinací přímého antiproliferativního působení spolu s nepřímým imunitně mediováním efektem. Interferony indukují v buňce, která je naváže na své povrchové receptory, degradaci RNA a interferují s proteosyntézou. Inhibují přechod buněk z klidového stadia (G0) do proliferace a zpomalují i S-fázi (regulují syntézu enzymů nutných pro přípravu na syntetickou fázi buněčného cyklu) (13, 45).

IFN- $\alpha$  vykazuje různé, mnohdy antagonistické aktivity vůči imunitním buňkám a nádorům. Stimulační i inhibiční vliv je možno pozorovat na populaci cytotoxických buněk. IFN- $\alpha$  zprostředkovaná stimulace NK buněk a makrofágů může být antagonizována IFN- $\alpha$  regulovaným zvýšením MHC I na nádorových buňkách. Zvýšením exprese buněčných povrchových molekul HLA I. třídy na povrchu nádorových buněk dojde ke zcitlivění vůči nádorově specifickým cytotoxickým CD8<sup>+</sup> T lymfocytům (4, 34). Dochází k účinnějšímu zpracování a prezentaci nádorových antigenů, a tím k rozvoji specifické T lymfocytární imunity. Přímý cytostatický efekt interferonu

lze pozorovat na nádorových buňkách, stejně jako zvýšení exprese nádorově specifických antigenů a adhezivních molekul. IFN- $\alpha$  může také vykazovat antiangiogenní efekt (64).

Interferon se podílí spolu s řadou dalších cytokinů (např. TNF) na spuštění apoptózy (50, 54), jejímž hlavním smyslem je vyřadit z další reprodukce buňky s ireverzibilně poškozenou DNA, resp. s abnormalitami v genomu (9, 13, 45, 66).

Perorální podání interferonů není možné pro jejich proteolytickou degradaci.

Po podkožním podání je absorpce více jak 80 %, po intramuskulárním 30–70 %. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1–8 h, měřitelná koncentrace je ještě za 24 hodin po injekci. Intravenózní podání IFN- $\alpha$  vede k dvoufázovému snížení sérové koncentrace. Poločas konečné eliminace IFN- $\alpha$  je 4–16 hod. (34).

### Karcinom ledviny

Maligní nádory ledvin představují 1–2 % všech maligních tumorů. V 85 % se jedná o renální karcinom, který je vysoce vaskularizovaným nádorem. Je typický tím, že časným stádiím tohoto nádoru chybí varující klinické příznaky. V okamžiku stanovení diagnózy jsou přítomny vzdálené metastázy u 20–30 % pacientů. Po nefrektomii se metastázy objevují až ve 30 % do 2 let (především stadia T3a, b, c). Pouze 10 % nemocných s diseminovaným onemocněním má šanci na pětileté přežití (20, 67).

Základem je léčba chirurgická – provedení nefrektomie, parciální resekce ledviny či enukleace tumoru, chirurgické odnětí resekabilních metastáz. Karcinom ledviny neodpovídá dobře na tradiční systémovou léčbu, je chemo- a radiorezistentní. Sporadicky pozorovaná regrese metastáz vedla k zavedení imunoterapie karcinomu ledviny, při které jsou využívány interferon alfa a interleukin-2. Oba preparáty vykazují nízkou, ale přesto reprodukovatelnou odpověď na léčbu u 10–20 % pacientů s tím, že dlouhodobá odpověď je pozorována méně než u 5 % pacientů (65).

### Úloha nefrektomie

Benefit nefrektomie provedené před imunoterapií byl prokázán v randomizované studii SWOG (24). Pacienti s operabilním metastazujícím renálním karcinomem byli randomizováni do dvou ramen: s okamžitou léčbou IFN- $\alpha$  nebo provedení radikální nefrektomie s následnou léčbou IFN- $\alpha$ . Mezi lednem 1991 a říjnem 1998 bylo zařazeno 246 pacientů. Medián přežití byl signifikantně zvýšen v rameni s provedením nefrektomie, ale procento odpovědí na podání IFN- $\alpha$  bylo nízké, okolo 4 % v obou ramenech. To napovídalo, že delší přežití bylo spíše díky odejmutí nádorové masy, ne vlivem chirurgického zákroku na léčbu IFN- $\alpha$ .

### Imunoterapie

Primární farmakologickou léčbu pro pacienty s metastazujícím karcinomem ledviny představuje imunoterapie (7, 16, 61). Vedle interleukinu-2, jehož účinek je zprostředkován aktivací buněk imunitního systému, se k léčbě metastatického karcinomu ledviny užívá interferon-alfa.

### Monoterapie IFN- $\alpha$

Vhodnou dávkou IFN- $\alpha$  s maximálním efektem a nízkou toxicitou se jeví dávka 5–20  $\times 10^6$  IU/den (44).

Monoterapie IFN byla užita asi v 50 klinických studiích v rámci léčby metastazujícího RCC. Míra odpovědi u těchto pokusů byla mezi 0 % a 50 %, v průměru přibližně 15 % pro IFN- $\alpha$  a 10 % pro IFN- $\gamma$ . Nebyl prokázán rozdíl v odpovědi na léčbu metastazujícího RCC mezi rIFN- $\alpha$ 2a nebo IFN- $\alpha$ 2b (55). Různá schémata podávání (každodenní dávky méně než 5, 5–10 a více než 20 milionů jednotek denně) neprokazovala statisticky významné rozdíly ve výsledcích. Retrospektivní analýza prognostických znaků v odpovědích nasvědčovala, že provedení nefrektomie před zahájením léčby a generalizace pouze do plicního parenchymu byly známkou pro lepší výsledek. Celkový výkonnostní stav je jinak důležitým prognostickým faktorem odpovědi na léčbu (32).

Mnohé randomizované studie byly publikovány s cílem kvantifikovat benefit léčby IFN- $\alpha$  u RCC. „Medical Research Council Renal Cancer Collaborators“ randomizovali 350 pacientů s RCC mezi IFN- $\alpha$ 2b a medroxyprogesteronacetátem. Předběžná analýza v době, kdy byly k dispozici údaje o času do progresu u 335 pacientů, ukazovala statisticky signifikantní zlepšení mediánu přežití ve skupině léčené IFN- $\alpha$  (32).

Mnohé studie se pokoušely zlepšit efekt IFN- $\alpha$  kombinací s jinými preparáty.

### Kombinace s vinblastinem

Pyrhonen a kol. prospektivně randomizovali 160 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím RCC mezi samotným vinblastinem a kombinací vinblastinu s IFN- $\alpha$ 2a po 12 měsících nebo do progresu choroby (51). Míra odpovědi i medián přežití byly lepší ve skupině pacientů léčených IFN- $\alpha$ .

### Kombinace IFN- $\alpha$ s retinoidy

Na podkladě preklinických dat potenciace antiproliferativního účinku a efektu diferenciací přidáním 13-cis-retinové kyseliny k IFN- $\alpha$  byla prováděna studie s 320 pacienty (1), randomizovanými do dvou skupin. První skupina byla léčena monoterapií IFN- $\alpha$  v dávce 9 mil. IU denně, u druhé skupiny byly přidány retinoidy v dávce 1 mg/kg/den. Pacienti byli

léčeni do progresu choroby nebo rozvoje toxicity. Tato studie prokázala minimální signifikantní zlepšení v celkovém přežití (17,3 měsíců v rameni s kombinovanou léčbou oproti 13,2 měsíců v rameni s monoterapií IFN- $\alpha$ ). Další dvě studie však neukazují prodloužení přežití v rameni s kombinovanou léčbou (6, 42). Studie Motzera a kol. randomizovala 284 pacientů do dvou skupin, užívajících buď IFN- $\alpha$ , nebo IFN- $\alpha$  s retinoidy. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu odpovědí na léčbu, doby do progresu ani přežití. Pacienti léčení retinoidy však zaznamenali delší trvání odpovědi na léčbu (33 oproti 22 měsícům) (42).

### Kombinace s IL-2

Kombinace IFN- $\alpha$  a IL-2 byla intenzivně studována u pacientů s metastazujícím RCC. Fáze I a II studií vykazovaly míru odpovědi v průměru 20 %, s 5 % kompletních remisí (10). Schéma léčby, dávky cytokinů, kritéria pro výběr pacientů a kritéria odpovědi se mezi studiemi liší.

Atkins a kol. ve fázi II studie rozdělil pacienty na skupinu, která dostávala pouze IL-2, a skupinu léčenou IL-2 i IFN- $\alpha$ . Po 28 pacientech vstoupilo do každého ramene, ale rameno kombinované léčby bylo uzavřeno pro neúspěch vyhovět očekávaným výsledkům léčby. Dodatečně bylo do ramene monoterapie IL-2 zařazeno 43 pacientů. Odpověď byla u 3 z 28 pacientů (11 %) na IL-2/IFN- $\alpha$  a u 12 z 71 (17 %) pacientů na samostatném IL-2 (5).

Francouzská skupina (Negrier a kol.) randomizovala 425 pacientů s metastazujícím RCC na skupinu léčenou kontinuální infuzí IL-2, s.c. injekcemi IFN- $\alpha$ 2a nebo obojím (47). U pacientů s kombinací obou léků bylo významně vyšší procento (18,6 %) odpovědi na léčbu než u monoterapií (u IL-2 6,5 %, u IFN- $\alpha$  7,5 %), ale míra přežití se významně nelišila. Také další studie probíhaly k porovnání efektu monoterapie či kombinované terapie cytokiny (8, 29, 33, 37, 39). Protože mnohé další studie neprokázaly výhodu v přežití na kombinované léčbě cytokiny, nelze ji doporučit jako standardní léčbu.

### Kombinace s IL-2 a 5-FU

Ceněna je kombinace IFN- $\alpha$ , IL-2 a 5-FU u metastazujícího RCC. In vitro studie dokazují zlepšení účinnosti 5-FU, když je podáván v kombinaci s IFN- $\alpha$  (31, 40). V řadě dalších studií bylo celkové procento odpovědi přibližně 30 % (10, 21, 23, 28, 30, 38, 49, 58, 59, 62). Některé monocentrické studie uváděly odpověď na léčbu až u více než 40 % pacientů, multicentrická studie SWOG zjistila odpověď pouze u 9 % pacientů (22).

Negrier a kol. randomizovali 131 pacientů mezi IL-2, IFN- $\alpha$  a IL-2, IFN- $\alpha$  a 5-FU a nezjistili signifikantní rozdíl mezi oběma léčebnými rameny (47).

Atpodien a kol. randomizovali pacienty mezi skupinu léčenou Tamoxifenem a IFN- $\alpha$  a skupinu léčenou IL-2 a i.v. 5-FU. Našli vysoce signifikantní zlepšení v míře odpovědi a přežití v kombinovaném rameni (6). Výsledky Atpodienovy studie jsou povzbudivé, ale vzhledem k absenci potvrzujících studií jsou nedostatečné ke stanovení IL-2, IFN- $\alpha$  a 5-FU jako standardní léčby RCC.

### Pegylovaný interferon

Výhodnější farmakokinetický profil nabízejí pegylované interferony. Po subkutánním podání vykazují prodlouženou absorpci a prodloužený biologický poločas. Motzer a kol. sledoval efektivnost, toxicitu a farmakokinetický profil peginterferonu- $\alpha$  2a u pacientů s pokročilým renálním karcinomem. Efektivnost a tolerance byla kvalitativně stejná jako u standardního IFN- $\alpha$  a nežádoucí účinky byly většinou mírné intenzity (43).

### Antiangiogenní léčba

Dalším novým směrem v protinádorové léčbě je léčba antiangiogenní zaměřená vůči různým terčům v průběhu angiogenetického procesu (52, 53). Cílem sledování je např. kombinovaná léčba antiangiogenní zaměřená vůči VEGF (bevacizumab) s imunoterapií. Jednoduché studie s anti-EGFR složením erlotinib a gefitinib ukázaly limitující protinádorový efekt (18, 41), ale v klinické studii s metastazujícím renálním karcinomem, kde byl podáván bevacizumab v kombinaci s erlotinibem, byla referována 25% částečná odpověď (60). Nutná jsou další sledování.

### Adjuvantní podání IFN- $\alpha$

Pro adjuvantně podávaný IFN- $\alpha$  u pacientů po nefrektomii s vysokým rizikem vzniku recidivy onemocnění (např. invaze dolní duté žíly, regionální lymfatické metastázy) nebyl zatím prokázán pozitivní efekt ve smyslu delšího přežití, takže v současné době není adjuvantní imunoterapie po nefrektomii indikována a standardním postupem jsou opakovaná vyšetření umožňující časný záchyt progresu RCC.

### Nežádoucí účinky interferonu- $\alpha$

Mezi časté nežádoucí účinky léčby IFN- $\alpha$  patří hematologická toxicita (2). Tlumivý vliv IFN- $\alpha$  na buněčný růst se přirozeně projevuje v krevním oběhu především v granulocytární řadě. Leukopenie je reverzibilní, ale bývá limitujícím faktorem léčby. Objevit se může trombocytopenie, pokles hemoglobinu a hematokritu (34).

Mezi nehematologické nežádoucí účinky patří především zvýšená teplota až horečka, únava, celková slabost, anorexie, ztráta na váze, bolesti hlavy, svalů a kloubů (17, 19). Protože většina těchto příznaků připomíná virovou infekci, nazývají se „flu-like

syndrom“. Většinou se tyto příznaky časem zmírňují nebo zcela odezní. V akutním stadiu je možno chřipkové příznaky tlumit paracetamolem nebo nesteroidními antirevmatiky.

Někdy může IFN- $\alpha$  působit přechodnou ztrátu vlasů, výjimečně retinopatii. K častým nehematologickým projevům toxicity patří zvýšení jaterních enzymů (34). U některých nemocných léčených IFN- $\alpha$  se zvyšuje hladina lipidů v krvi.

Mezi méně časté nežádoucí účinky IFN- $\alpha$  patří účinky v oblasti kardiovaskulární. Může se objevit hypotenze, hypertenze, poruchy srdečního rytmu, a to častěji u nemocných s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční. Podání IFN- $\alpha$  může vést k manifestaci ischemické choroby srdeční, výjimečně je pozorována městnavá srdeční slabost. Vznik akutního infarktu myokardu během léčby IFN- $\alpha$  je pozorován vzácně. Bylo popsáno i selhání pravé komory srdeční při náhlém vzniku plicní hypertenze (14).

Zásah IFN- $\alpha$  do imunity se nemusí projevit jen žádoucím protinádorovým efektem, ale také indukci autoimunity, a to buď zhoršením již preexistujícího onemocnění, či indukci nového nebo latentního onemocnění (26). Bylo popsáno autoimunní poškození v oblasti endokrinního a hematopoetického systému, autoimunní poškození ledvin, kožní nemoci (psoriáza). Přibližně u 1% léčených pacientů se mohou vyskytovat dysfunkce štítné žlázy: hypo- nebo hypertyreóza (11, 15, 27, 35, 48, 56).

Ačkoliv IFN- $\alpha$  není nefrotoxický, při léčbě bývá pozorována proteinurie a byly popsány i případy nefrotického syndromu a intersticiální nefritidy. Ojedinelé byl popsán i případ reverzibilního akutního selhání ledvin na bázi akutní tubulární nekrózy (46, 57).

Poškození nervového systému se týká jak periferních nervů, tak i centrálního nervového systému. Po IFN- $\alpha$  bývají zaznamenány psychické změny ve smyslu deprese (až suicidální tendence), nespavosti, zhoršení paměti, podrážděnosti, bolesti hlavy až přímo psychotické projevy a neurologické změny (extrapyramidové příznaky), snížení libida a potence (3, 12, 63).

### Vlastní pozorování

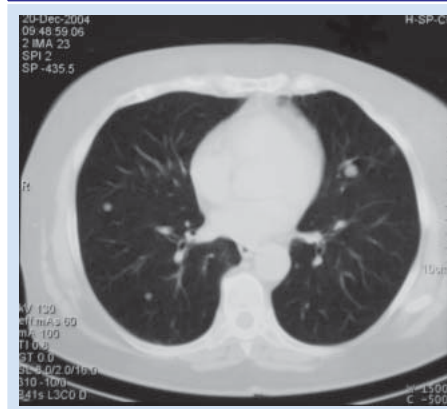
#### Kazuistika 1

**Žena S. K.**

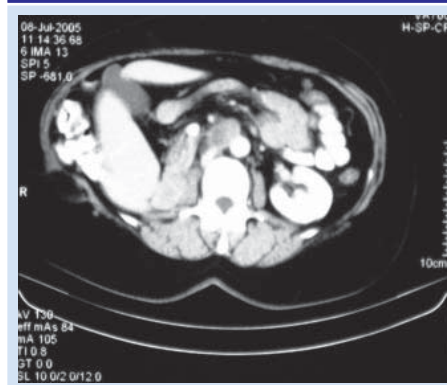
V 63 letech (v lednu 2001) byla provedena nemocné radikální nefrektomie pro karcinom z chromofobních buněk, vel. 110 mm, který v centru propadal nekróze a místy i kalcifikaci. Nádor byl opouzdřen. V těsné blízkosti byl uzel stejné barvy průměru 60 mm, v němž byly histologicky zachyceny obdobné struktury chromofobního karcinomu (i zde poměrně silné pouzdro prakticky bez známek lymfatické tkáně). Patolog hodnotil tento uzel jako sou-

visející s hlavním nádorem a ne jako metastázu do lymfatické uzliny. Nadledvinka byla bez metastáz a ani v hilových uzlinách se nenacházely nádorové struktury. V TNM klasifikaci byl nález hodnocen T2N0M0, buněčný grading dle Fuhrmannovy byl II. Pacientka byla sledována v intervalu 3 měsíců. V listopadu 2002 byla překvapivě zjištěna při kontrolním UZ vyšetření suspektní lymfatická uzlina vel. 28×24×21 mm. Na CT břicha s podáním kontrastní látky byla popsána překvapivě pod úrovní renálních žil uzlina velikosti 32×28×25 mm a kaudálněji dvojice uzliny do 10 mm, ventrolaterálně od

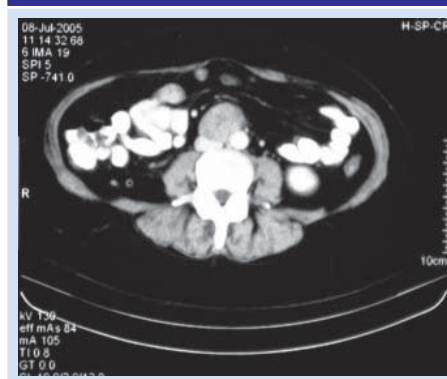
**Obrázek 1. 2IMA23 (prosinec 2004) vícečetné drobné metastázy velikosti zhruba 10 mm**



**Obrázek 2. 6IMA13 (červenec 2005) lůžko vpravo po nefrektomii bez recidivy, v renálním retroperitoneu metastatická lymfadenopatie**



**Obrázek 3. 6IMA19 (červenec 2005) vícečetná, převahou solidní metastatická retroperitoneální lymfadenopatie s opacifikací do 70 HU, do tloušťky 30 mm**

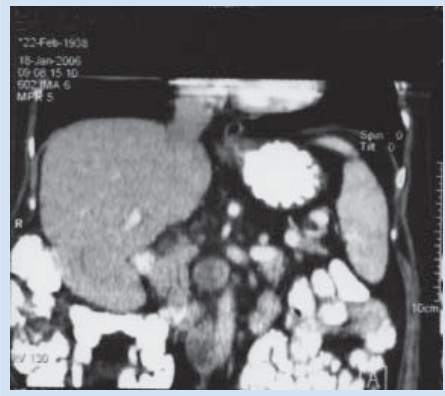




**Obrázek 4. 10IMA58 (leden 2006) lymfadenopatie do tloušťky 22 mm má solidní porci jen na periferii (70 HU), v centru je regresivně změněná**



**Obrázek 5. 10IMA78 (leden 2006) dominantní metastatická lymfadenopatie zregredovala na tloušťku 20 mm, má denzitu 40 HU**



**Obrázek 6. 602IMA6 (leden 2006) regrese velikosti i solidní porce obou metastaticky postižených uzlin v renálním retroperitoneu. Játra bez průkazných metastáz. Plicě čisté.**



ilických cév vpravo další uzlina do 10 mm. V pravém laloku jater bylo popsáno hypodenzní ložisko velikosti 10 mm, hodnocené jako drobná jaterní cysta. Vzhledem ke zdrženlivému postoji chirurgů bylo doporučeno sledování nálezu a byla podávána imunomodulační léčba (Immodin s.c.). Stav se jevil jako stacionární do dubna 2004, kdy při kontrolním CT vyšetření byla popsána mírná progresie retroperitoneální lymfadenopatie (prekaválně přibližně v úrovni levé renální žíly do 35 mm, před bifurkací aorty také asi 35 mm a preaortálně nad bifurkací do 15 mm). Na játrech bylo popsáno susp. metastatické ložisko v dorzálním segmentu pravého laloku o průměru do 20 mm. Na CT plic byla v obou plicních křídlech četná kulovitá ložiska, vpravo 13, vlevo 12 do velikosti 18 mm, v mediastinu pretracheálně nesignifikanční lymfadenopatie do 10 mm. Pacientce byla nasazena 8týdenní kúra chemoimunoterapie dle Atzpodienu (kombinace interferon alfa, interleukin-2 a 5-fluorouracil). Kontrolní CT provedené v srpnu 2004 prokázalo stacionární nález ložiskového postižení plic, ale progresi nálezu na játrech. Postiženy byly oba laloky několika hypodenzními ložisky velikosti do 20 mm. Známá lymfadenopatie v retroperitoneu jevila velikost 40 mm. Pacientce byla podána 2. léčebná kúra chemoimunoterapie dle Atzpodienu, po níž ovšem byla na CT v prosinci 2004 popsána další mírná progresie. Uzliny v retroperitoneu měly velikost do 43 mm, v obou lalocích jater byla hypodenzní metastatická ložiska do 23 mm, v plicích drobné vícečetné metastázy do 11 mm. Přes další progresi nálezu jsme vzhledem k dobrému somatickému stavu pacientky, snášenlivosti léčby a pacientčinu rozhodnutí boj s chorobou nevzdávat podali 3. kúru chemoimunoterapie. Kontrolní CT vyšetření v polovině března roku 2005 prokázalo spíše menší (do 9 mm) sporadická metastatická ložiska na plicích, játra se sotva naznačenými drobnými hypoechogenními ložisky do 25 mm s ojedinelou 10 mm velkou cystou vpravo při konvexitě a horní retroperitoneální lymfadenopatii

vpravo do 48×40 a 34×25 mm. Pacientce byla podána 4. kúra chemoimunoterapie dle Atzpodienu. Podání této léčby se zkomplikovalo epizodou akutního průjmu s mírnou dehydratací, kterou se podařilo zvládnout doplněním tekutin (ambulantní podání infuze, tekutiny p.o.), podáním Smecty sacc. a Endiaronu 3×1 tbl. Kontrolní MDHRCT plic a CT břicha po podání kontrastní látky prokázalo významnou regresi nálezu. Plicě byly již bez zřejmých ložiskových změn, retroperitoneální lymfadenopatie byla vel. 32 a 23 mm, na játrech byla popsána pouze asi 10 mm velká cysta v subfrenické části na přechodu pravého a mediálního segmentu levého laloku jater. Vzhledem k této významné regresi nálezu jsme pacientce nasadili individualizovanou léčbu interferonem alfa (3× týdně 10 mil. IU. s.c.). Kontrolní CT plic a břicha z ledna 2006 vykazuje tento nález: „Játra vyjma dvojice drobných cyst pod konvexitou bez ložiskových změn. Výrazné regresivní změny v obou zachycených uzlinách v renálním retroperitoneu, dolní uzlina pod úrovní hilu solitární levé ledviny se zmenšila z tloušťky 30 mm na tloušťku 20 mm, v arteriální i venózní fázi se významně neopacifikuje (40 HU). Zhruba konstantní zůstává uzlina těsně nad úrovní hilu ledviny s opacifikací značně nehomogenní, v arteriální fázi na maximálně 70 HU, i když vyšetření je zatíženo přítomností artefaktů od p.o. podané syté k.l. Tato uzlina se zdá lehce méně voluminózní. Vpravo lůžko po nefrektomii bez recidivy. Plicě vyjma drobných postspecifických změn čisté. Mediastinum bez lymfadenopatie“.

Pacientka pokračuje v započaté individualizované léčbě interferonem alfa, cítí se dobře, drží si stabilní váhu, a dokonce i cestuje.

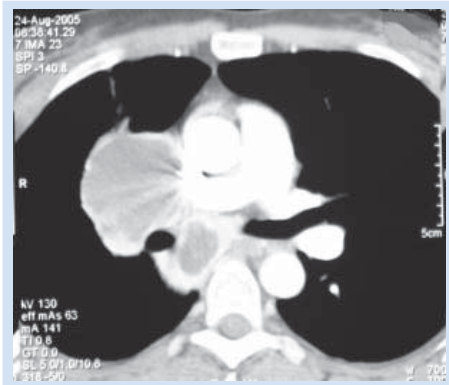
#### Kazuistika 2

##### Žena V. U.

V listopadu 1999 byla 34letá pacientce provedena pravostranná nefrektomie pro světlóbněčný karcinom T2NOMO, buněčný grading II–III. V říjnu 2002 bylo prokázáno metastatické postižení obou plicních

laloků (popsáno v obou plicních křídlech několik měkkotkáňových ložisek velikosti do 15 mm). Podána byla 8týdenní kúra chemoimunoterapie dle Atzpodienu (kombinace interferon alfa, interleukin-2 a 5-fluorouracil). Kontrolní CT vyšetření v únoru 2003 prokázalo regresi jak velikosti, tak počtu metastatických ložisek v plicním parenchymu (největší ložisko do 7 mm, v počtu po jednom v obou plicních křídlech). Podána byla druhá kúra chemoimunoterapie stejného dávkovacího schématu, po níž nebyly při CT vyšetření plic v červnu 2003 popsány žádné ložiskové změny plicního parenchymu. Pacientka odmítla přes poučení o závažnosti základní diagnózy a nebezpečí z prodlení námi doporučovanou 3. kúru chemoimunoterapie. V září 2003 však došlo k mírné progresi nálezu na plicích: vpravo byla popsána 3 metastatická ložiska do velikosti 6 mm (menší než v září 2002) a vlevo nejméně jedno ložisko velikosti asi 9 mm (rovněž menší než v září 2002). Nově byla popsána pravostranná hilová lymfadenopatie do 22×18 mm. Po sdělení tohoto nálezu pacientka s podáním 3. kúry chemoimunoterapie souhlasila. Kontrolní CT vyšetření v prosinci 2003 prokazovalo stacionární velikosti plicních ložisek, mírnou progresi pravostranné hilové lymfadenopatie (24 mm). Nález byl konzultován s hrudními chirurgy pro zvážení možnosti radikálního chirurgického řešení. V únoru 2004 bylo pacientce provedeno i PET/CT vyšetření trupu. Popsáno bylo drobné 8 mm velké ložisko v pravém horním plicním laloku. Ložisko 18 mm velikosti v pravém hilu nevykazovalo zvýšený metabolismus glukózy, takže bylo hodnoceno tak, že se s největší pravděpodobností nejedná o viabilní neoplázii. Hrudní chirurg doporučil v tomto případě chirurgické řešení nálezu, ovšem to pacientka odmítla a souhlasila s podáním 4. kúry chemoimunoterapie. CT vyšetření hrudníku v červnu 2004 prokazovalo stacionární nález v pravém hilu a drobné ložisko v plicním parenchymu vlevo bazálně do 10 mm retrokardiálně. Pacientce byl podáván Immodin s.c. Při kontrolním CT vyšetření v září 2004 byl popsán stacionární nález dvou

**Obrázek 7. 7IMA23 (srpen 2005) v horním pólu pravého hilu po léčbě cysticky degenerovaná pravostranná hilová lymfadenopatie velikosti asi 50 mm má denzitu 10 HU. Subkarinálně převahou solidní metastatické postižení.**

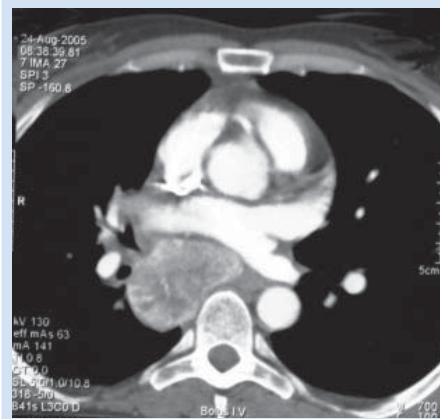


parenchymových ložisek a lymfadenopatie v pravém hilu, v prosinci 2004 však již progres (pravý hilus zvětšen na 35 mm, subkarinální lymfadenopatie zvětšena na 45×35 mm, dominantní plicní metastatické ložisko velikosti 20 mm bylo ve vnitřní části zadního bráničního úhlu retrokardiálně periferně v S10 levého dolního laloku). Vzhledem k možnosti povolení individualizované léčby interferonem alfa byla pacientce tato léčba nasazena (3× týdně 9 mil. IU s.c.). V březnu 2005 jevil nález na plicích lehkou regresi (pravý hilus 35 mm, uzliny vpravo subkarinálně do 40×35 mm), plicní metastatické ložisko vlevo mediodorzobazálně regredovalo o čtvrtinu (velikost do 15 mm). Přes pokračování v léčbě došlo k přechodnému zhoršení jak klinického stavu (suchý dráždivý kašel), tak ke zhoršení objektivního CT nálezu v srpnu 2005. Došlo k progresi lymfadenopatie v pravém hilu na tloušťku 45 mm, subkarinálně na 42 mm s obrůstáním kariny a s mírnou stenozou tracheální bifurkace, plicní metastatické ložisko vlevo mediodorzobazálně se zvětšilo na 20 mm. V pravém horním laloku byla popsána bronchopneumonická infiltrace. V léčbě bylo vzhledem k věku pacientky doporučeno pokračovat i přes nově objevenou hypotyreózu. V lednu 2006 CT vyšetření plic prokázalo mírnou regresi nálezu ve smyslu extenzivních rozpadových změn v dominantní subkarinální metastatické lymfadenopatii. Hilová lymfadenopatie vpravo do tloušťky 40 mm mírně zmenšila volum, vpravo subkarinálně byla voluminoznější, z velké části nekrotická metastatická lymfadenopatie do tloušťky 45 mm. Sporadická plicní metastatická ložiska byla zhruba konstantní velikosti, největší mediodorzobazálně vlevo mělo průměr přes 20 mm.

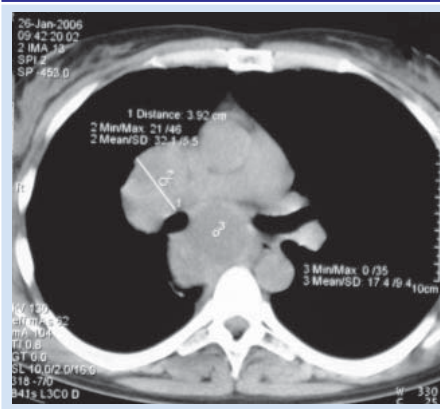
## Závěr

Metastazující karcinom ledviny je nádor vysoce rezistentní na systémovou terapii, a proto velmi obtížně léčitelný. Imunoterapie představuje v současné době stále velmi efektivní léčbu. Hodnoceno bylo celkem 42 randomizovaných kontrolovaných stu-

**Obrázek 8. 7IMA27 (srpen 2005) vpravo subkarinálně převahou solidní metastatická mediastinální lymfadenopatie o denzitě zhruba 70 HU**



**Obrázek 10. 2IMA17 (leden 2006) subkarinálně progres tloušťky metastatické lymfadenopatie do 45 mm, rovněž převahou solidní denzita, v centru regresivně změněná po léčbě**

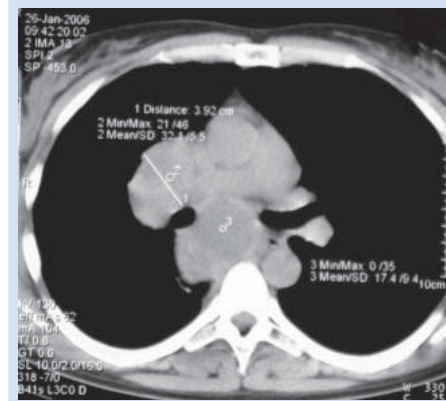


dií, zahrnujících 4216 pacientů (16). IFN-α je sdružen s prodloužením mediánu přežití o 2,6 měsíců, snížením jednoleté úmrtnosti o 27 % a snížením rizika úmrtí v prvním dvou letech o 22 % v porovnání s kontrolní skupinou bez imunoterapie. Optimální dávkovací schéma je diskutováno.

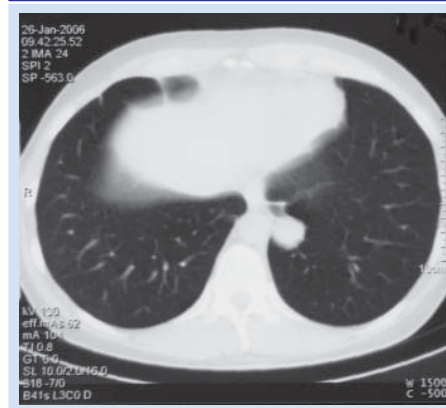
Nutné je standardizovat objektivní hodnocení efektu léčby i v zobrazovací medicíně. K hodnocení nálezu na plicích je třeba využít MDHRCT (spirální CT), u dušných kaudokraniálně, k hodnocení nálezu v oblasti břicha arteriální (35.–40. s) a venózní fázi (60. s). Tumor je vaskularizovaný, a tedy hyperdenzní vůči svalovině psoatů. Perorální příprava se nedoporučuje žádná (nalačno) nebo krátkým pitím vody (odpadnou artefakty od perorálně podané kontrastní látky). Hodnotit se doporučuje klasicky velikost patologických ložisek, ale vhodná je i subjektivní zmínka o struktuře (kvalitě) metastáz. Při velikosti ložisek 10–20 a více mm lze doporučit PET-CT.

Důležité bude pokusit se vytipovat pacienty, kteří budou na léčbu odpovídat. K tomu by měl přispět i náš výzkumný záměr, ve kterém sledujeme tumor infiltrující buňky, lymfocytární subpopulace v periferní krvi, markery angiogeneze a další, a hodláme

**Obrázek 9. 2IMA13 (leden 2006) metastatická lymfadenopatie v horním pólu pravého hilu se zmenšila na tloušťku 40 mm, má však solidní denzitu 35 HU**



**Obrázek 11. 2IMA24 (leden 2006) dominantní metastáza vlevo paravertebrálně v S10 zhruba konstantní velikosti do 20 mm**



je porovnat s histopatologickými údaji a dalšími klinickými nálezy.

*Tento příspěvek vznikl s podporou grantu výzkumného záměru IGA MZ ČR: NR/8914-4.*

## Použité zkratky:

|        |                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------|
| CD     | clusters of differentiation                                                   |
| CT     | počítačová tomografie (computerized tomography)                               |
| DNA    | deoxyribonukleová kyselina                                                    |
| EGFR   | epidermal growth factor receptor                                              |
| IFN    | interferon                                                                    |
| HLA    | lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)                       |
| HRCT   | počítačová tomografie se zvýšenou rozlišovací schopností (high resolution CT) |
| HU     | Hounsfieldovy jednotky                                                        |
| IL     | interleukin                                                                   |
| IU     | mezinárodní jednotky                                                          |
| k.l.   | kontrastní látka                                                              |
| MDHRCT | multidetektorové HRCT                                                         |
| MHC    | hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)           |

|          |                                           |       |                                                                |
|----------|-------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|
| NK-buňky | přírození zabíječi (natural killer cells) | s. c. | subkutánně                                                     |
| PET      | pozitronová emisní tomografie             | TNM   | klasifikační systém nádorů (tumor, node, metastasis)           |
| p. o.    | perorální                                 | UZ    | ultrazvuk                                                      |
| 5-FU     | 5-fluorouracil                            | VEGF  | endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor) |
| RCC      | renální karcinom                          |       |                                                                |
| RNA      | ribonukleová kyselina                     |       |                                                                |

**MUDr. Šárka Lukešová**

Ústav klinické imunologie a alergologie  
Fakultní nemocnice, Sokolská tř. 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: lukesova@fnhk.cz

**Literatura**

- Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, et al. Randomized phase II/III trial of interferon alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol* 2005; 23: 4172–4178.
- Adam Z. Nežádoucí účinky interferonu alfa. *Vnitř Lék* 1994; 40 (2): 127–129.
- Adams F, Fernandez F, Mavligit G. Interferon induced organic mental disorders associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. *J Neurooncol* 1988; 6: 355–359.
- Arnaud P. The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects. *Rev Med Interne* 2002; 23 Suppl. 4: 449–458.
- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 661–670.
- Atzpodi J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a- based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188–1194.
- Autenrieth M, Heidenreich A, Gschwend JE. Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 594–599.
- Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and interleukin-2 plus interferon-alpha in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori* 1998; 84: 534–539.
- Borden EC. Interferons and cancer: Where from here? *J Interferon Cytokine Research* 2005; 25: 511–527.
- Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198–1220.
- Burman P, Totterman TH, Oberg K, et al. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086–1090.
- Caraceni A, Gangeri L, Martini C, et al. Neurotoxicity of interferon alfa in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial. *Cancer* 1998; 83: 482–489.
- Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, et al. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis* 2003; 8: 237–249.
- Cohen MC, Huberman M, Nesto RW, et al. Recombinant alpha-2 interferon related cardiomyopathy. *Amer J Med* 1988; 85: 549–551.
- Conlon KC, Urba WJ, Smith JW II, et al. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990; 65: 2237–2242.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer (Review). *The Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons, Ltd.,* 2006; 1–66.
- Dalakas MC, Mock V, Hawkins MJ. Fatigue: definitions, mechanisms, and paradigms for study. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl. 1): 48–53.
- Dawson NA, Guo C, Zak R, et al. A phase II trial of gefitinib (Iressa, ZD1839) in stage IV and recurrent renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res* 2004; 10: 7812–7819.
- Dean GE, Spears L, Ferrell BR, et al. Fatigue in patients with cancer receiving interferon alfa. *Cancer Pract* 1995; 3: 164–172.
- Dušek P, Kawaciuk I, Hyršl L. Imunoterapie zhoubných nádorů uropoetického traktu. *Urologie* 2000; 22: 7.
- Dutcher J, Logan T, Gordon M, et al. 5FU + subcutaneous (SC) interleukin-2 (IL2) plus SC Interferon (IFN) in metastatic renal cell cancer (RCC) patients (pts). A CWG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 272a.
- Elias L, Lew D, Figlin RA, et al. Infusional interleukin-2 and 5-fluorouracil with subcutaneous interferon-alpha for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: a southwest oncology group Phase II study. *Cancer* 2000; 89: 597–603.
- Ellerhorst JA, Sella A, Amato RJ, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2128–2132.
- Flanigan RC, Blumenstein BA, Salmon SE, et al. Cytorreduction nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of Southwest Oncology Group Trial 8949. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 3.
- Foster GR, Masri SH, David R, et al. IFN-alpha subtypes differentially affect human T cell motility. *J Immunol* 2004; 173: 1663–1670.
- Franzke A, Peest D, Probst-Keppler M, et al. Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 529–533.
- Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 363–367.
- Giltitz B, Dolan N, Pierce W, et al. Fluoropyrimidines plus interleukin-2 and interferon-α in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: the UCLA Kidney Cancer Program. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 248a.

- Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, et al. Survival in renal cell carcinoma—a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998; 77: 1311–1317.
- Hofmoeckel G, Langer W, Theiss M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. *J Urol* 1996; 156: 18–21.
- Houghton JA, Morton CL, Adkins DA, et al. Locus of the interaction among 5-fluorouracil, leucovorin, and interferon-alpha 2a in colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1993; 53: 4243–4250.
- Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999; 353: 14–17.
- Jayson GC, Middleton M, Lee SM, et al. A randomized phase II trial of interleukin 2 and interferon 2- interferon alpha in advanced renal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 366–369.
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001; 6: 34–55.
- Jones TH, Wadler S, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl. 1): 54–63.
- Kadowaki N, Antonenko S, Lau JY, Liu YJ. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity. *J Exp Med* 2000; 192: 219–226.
- Lissoni P, Barni S, Ardizzone A, et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy versus interleukin-2 plus interferon-alpha as first line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Tumori* 1993; 79: 397–400.
- Lopez Hanninen E, Kirchner H, Atzpodi J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996; 155: 19–25.
- Lummen G, Goepel M, Mollhoff S, et al. Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 455–458.
- Morita T, Tokue A. Biomodulation of 5-fluorouracil by interferon-alpha in human renal carcinoma cells: relationship to the expression of thymidine phosphorylase. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 91–96.
- Motzer RJ, Amato R, Todd M, et al. Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2003; 21: 99–101.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
- Motzer RJ, Rakhit A, Thompson J, et al. Phase II trial of branched peginterferon-alpha 2a (40 kDa) for patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1799–1805.
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
- Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, et al. A comparison of the antitumor effects of interferon-alpha and beta on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine* 2006; 33 (3): 121–128.
- Nair S, Ernstoff M, Bahnson R, et al. Interferon induced reversible acute renal failure with nephrotic syndrome. *Urology* 1992; 39 (2): 169–172.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
- Oberg K, Norheim I, Lind E, et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon: long-term results. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1297–1304.
- Olencki T, Bukowski R, Budd G, et al. Phase I/II trial of simultaneously administered rIL-2/rhIFN-α2a and 5-FU in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 263.
- Park SY, Seol JW, Lee YJ, et al. IFN-gamma enhances TRAIL-induced apoptosis through IRF-1. *Eur J Biochem* 2004; 271(21): 4222–4228.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.
- Rini BI, Campbell SC, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 289–296.
- Rini BI, Jaeger E, Weinberg V, et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status. *BJU Int* 2006; Jul 7.
- Saidi RF, Williams F, Ng J, et al. Interferon receptors and the caspase cascade regulate the antitumor effects of interferons on human pancreatic cancer cell lines. *Am J Surg* 2006; 191 (3): 358–363.
- Savage PD, Muss HB. Renal cell cancer. In: De Vita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Biologic Therapy of Cancer Second Ed.* Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1995; 373–387.
- Scalzo S, Gengaro A, Boccoli G, et al. Primary hypothyroidism associated with interleukin-2 and interferon alpha-2 therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1152–1156.
- Selby P, Kohn J, Raymond J, et al. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Brit Med J* 1985; 290: 1180.



58. Sella A, Kilbourn RG, Gray I, et al. Phase I study of interleukin-2 combined with interferon-alpha and 5-fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer Biother* 1994; 9: 103–111.
59. Sella A, Zukiwski A, Robinson E, et al. Interleukin-2 (IL-2) with interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) and 5-fluorouracil (5-FU) in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 237a.
60. Spigel DR, Hainsworth JD, Sosman JA, et al. Bevacizumab and erlotinib in the treatment of patients with metastatic renal carcinoma (RCC): Update of a phase II multicenter trial. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2005; 23: 4540.
61. Stolz J, Novák J. Léčba metastazujícího karcinomu ledviny. *Čs Urologie* 2004; 1: 25–28.
62. Tourani JM, Pfister C, Berdahl JF, et al. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized phase II study. Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2505–2513.
63. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, et al. Mood and cognitive side effects of interferon alfa therapy. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl. 1): 39–47.
64. von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 437–448.
65. Wagley DG, Scal DR. Renal cell carcinoma-a review of 256 cases. *J Surg Oncol* 1970; 2: 23–32.
66. Wei J, Sun Z, Chen Q, Gu J. Serum deprivation induced apoptosis in macrophage is mediated by autocrine secretion of type I IFNs. *Apoptosis* 2006; Mar. 9, Epub ahead of print.
67. Zachoval R, Urban M, Heráček J, et al. Současný pohled na metastazující karcinom ledviny z hlediska přežití v závislosti na druhu terapie. *Urologie pro praxi* 2003; 5: 190–192.