Wstęp: Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma* – RCC) stanowi ok. 3% litych guzów u dorosłych. U ok. 30% chorych w chwili rozpoznania RCC stwierdza się przerzuty, które najczęściej dotyczą płuc.

Cel pracy: Ocena remisji przerzutów płucnych zaawansowanego raka nerki po nefrektomii i chemioimmunoterapii.

Materiał i metody: Analizą objęto dane kliniczne 54 chorych na raka nerki z przerzutami płucnymi. Wszystkich chorych przed leczeniem systemowym poddano nefrektomii (bez metastazektomii), a stadium przerzutów choroby dokumentowano za pomocą tomografii komputerowej. Terapię oparto na IL-2 s.c., IFN- α s.c., 5-FU i.v. Stan ogólny oceniany był na podstawie skali ECOG, a odpowiedź zmian docelowych wg kryteriów RECIST.

Wyniki: Ocena 54 chorych wg skali ECOG: 0 – u 5 chorych, 1 – u 43, 2 – u 6. Po zastosowaniu chemioimmunoterapii zaobserwowano 5 odpowiedzi całkowitych (CR – 9%) oraz 12 odpowiedzi częściowych (PR – 22%). Obiektywne odpowiedzi zanotowano w 17 przypadkach. Średni czas trwania CR wynosił 24 miesiące (znacząco wpływał na wydłużenie przeżycia chorych). Ocena grupy wg skali ECOG: 0 u nikogo, 1 – u 4 chorych, 2 – u 1 chorego. Odpowiedź częściowa trwała średnio 12 miesięcy (zazwyczaj progresja choroby nowotworowej). Toksyczność zastosowanego schematu była przemijająca, z dobrą tolerancją leczenia przez chorych.

Wnioski: 1. Skojarzenie nefrektomii i następnej chemioimmunoterapii jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych z przerzutami raka nerki do płuc.

2. Dzięki zastosowanej immunochemioterapii uzyskano u 5 osób CR, co znamienne wydłużyło przeżycie chorych.

3. Leczenie chorych z przerzutowym RCC powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach i mieć charakter interdyscyplinarny.

Słowa kluczowe: uogólniony rak nerki, przerzuty do płuc, nefrektomia, chemioimmunoterapia.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego – operacyjnego i chemioimmunoterapii u chorych z przerzutami raka nerki do płuc

Efficacy and safety of surgical and chemoimmunotherapy combination treatment in patients with renal carcinoma and pulmonary metastases

Tomasz Syryto¹, Jakub Żotnierek², Cezary Szczylik², Henryk Zieliński¹, Leszek Bortnowski¹, Andrzej Bogdanowicz¹

¹Klinika Urologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Historia naturalna raka nerkowokomórkowego (*renal cell carcinoma* – RCC) jest bardzo zróżnicowana. Zapadalność na niego od lat 70. ubiegłego stulecia wzrasta rocznie o 2,5–3%. Około 50% guzów jest obecnie rozpoznawanych przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych jamy brzusznej (ultrasonografii lub tomografii komputerowej). Niestety, u 30% chorych w chwili rozpoznania raka nerki mamy już do czynienia z chorobą uogólnioną. Najczęstsza lokalizacja narządowa przerzutów RCC to płuca, kości, wątroba i mózg. Rozsiany rak nerki uznawany jest za chorobę nieuleczalną, średni czas przeżycia chorych wynosi ok. 8–12 miesięcy, a odsetek przeżyć 5-letnich 5% [1, 2]. U 30–40% chorych poddanych nefrektomii z powodu nowotworu ograniczonego do narządu dochodzi do nawrotu choroby i rozwinęcia przerzutów odległych. Od lat uwagę klinicystów zwracały obserwacje o wyraźnej zależności przebiegu choroby od statusu immunologicznego organizmu, w tym częstsze występowanie i szybka progresja choroby u osób z obniżoną odpornością. Obserwacje te skłoniły badaczy do podjęcia prób z zastosowaniem cytokin. Przedmiotem kontrowersji i wielu dyskusji była też zasadność wykonywania nefrektomii cytoredukcyjnej u chorych z rozsianym procesem nowotworowym wywodzącym się z nerki [3, 4].

Celem pracy jest ocena remisji przerzutów raka nerkowokomórkowego do płuc po zastosowaniu leczenia skojarzonego (nefrektomia, chemioimmunoterapia).

Materiał i metody

Analizą objęto dane kliniczne (przegląd dokumentacji medycznej) leczonej, od lutego 1998 r. do kwietnia 2003 r. w Klinice Onkologii i Poradni Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, wyselekcjonowanej grupy 54 chorych na raka nerki, z przerzutami do płuc (warunek konieczny), przy zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej na interleukinie 2 (IL-2), interferonie α (INF- α) i 5-fluorouracylu (5-FU). Towarzyszenie innej lokalizacji zmian przerzutowych było kryterium wykluczającym włączenie do badania.

Badaną grupę stanowiło 10 kobiet i 44 mężczyzn w wieku 23–76 lat. Żaden z chorych w chwili rozpoczęcia leczenia nie miał przeprowadzonej metastazektomii oraz potwierdzonych w badaniu przy użyciu tomografii komputerowej przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, a także innych niż płucne przerzutów narządowych.

Background: Renal cell carcinoma (RCC) amounts to 3% of solid tumours in adults. In about 30% of newly diagnosed RCC patients metastases are found, the majority of them in the lungs.

The aim of the study is to assess remission of lung metastases of advanced renal cancer after nephrectomy and chemoimmunotherapy. Prior to systemic treatment all patients were subject to nephrectomy (without metastasectomy), and metastatic spread of the disease was documented by CT scan. The therapy was based on IL-2 s.c., IFN- α s.c., and 5-FU i.v. Performance status was assessed according to the ECOG scale, and response of target lesions according to RECIST criteria.

Results: ECOG score in 54 patients: 0 in 5 patients, 1 in 43, and 2 in 6. After chemoimmunotherapy, 5 complete responses (9%) and 12 partial responses (22%) were observed. An objective response was noted in 17 cases. Mean CR duration was 24 months (which significantly prolonged patients' survival). ECOG PS: 0 – 0, 1 – 4 patients, 2 – 1 patient. Mean PR duration was 12 months (usually progression of cancer). The regimen used showed only transient toxicity with good treatment tolerance by patients.

Conclusions: 1. Combined nephrectomy and chemoimmunotherapy is an effective and safe treatment option in patients with renal cancer and pulmonary metastases. 2. As a result of the administered chemoimmunotherapy 5 CRs were achieved, which significantly prolonged patients' survival. 3. Treatment of RCC patients should be carried out in specialised centres and should be interdisciplinary in nature.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, pulmonary metastases, nephrectomy, chemoimmunotherapy

Chorych przed leczeniem systemowym poddano nefrektomii. Przed leczeniem operacyjnym stosowano standardowo u wszystkich profilaktykę antybiotykową oraz heparynę drobnocząsteczkową (w celu zapobieżenia żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej) wg zaleceń anestezjologicznych. Nerka wraz z guzem była usuwana w sposób typowy z dostępu lędźwiowego lub przezotrzewnowego.

O wyborze dostępu operacyjnego decydowała wielkość guza. W przypadku guzów o średnicy większej niż 7 cm (w tomografii komputerowej jamy brzusznej) stosowano dostęp poprzez laparotomię. Gdy guz był umiejscowiony w górnym biegunie nerki, usuwano również ipsilateralne nadnercze. Limfadenektomia zazwyczaj dotyczyła węzłów chłonnych wnęki nerki. Obserwowane po nefrektomii powikłania (niewielkie zaburzenia hemostazy, przejściowa niewydolność drugiej nerki, wzrost ciepłoty ciała, zakażenie układu moczowego i inne) nie były istotne klinicznie, a tolerancja leczenia chirurgicznego była bardzo dobra. U 9 chorych (16%) przed nefrektomią (2–4 tyg.) w Zakładzie Radiologii Interwencyjnej WIM przeprowadzono embolizację tętnicy nerkowej (do której wskazaniem była głównie wielkość guza > 7 cm i obecne unaczynienie patologiczne w aortonefrografii).

W całej populacji badanej dokonano weryfikacji histopatologicznej guza pierwotnego, a stadium rozsiewu dokumentowano przed leczeniem operacyjnym za pomocą standardowych metod diagnostyki obrazowej (tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz scyntygrafia kości w przypadku podejrzenia przerzutów kostnych). Po konsultacji onkologicznej podejmowano decyzję o zastosowaniu chemoimmunoterapii. Pierwszy kurs leczenia rozpoczynano zazwyczaj 2–3 tyg. po zabiegu chirurgicznym. Głównym sposobem terapii trójkowej był, zmodyfikowany w Klinice Onkologii WIM, schemat zaproponowany przez Atzpodiena i Hofmockela (tab. 1.) [5].

Leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych (oprócz infuzji 5-FU, które przeprowadzane były na Oddziale Chemioterapii Kliniki Onkologii) – terapię kontynuowano do momentu potwierdzenia jej nieskuteczności (progressja choroby) lub do pojawienia się niekontrolowanej lub zagrażającej życiu toksyczności. Przerwy między 8-tygodniowymi kursami wahały się w granicach 4–6 tyg. W badanej populacji nie stosowano systemowego leczenia kolejnego rzutu.

Stan ogólny (stopień sprawności) każdego chorego na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oceniano przy użyciu skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (tab. 2.).

Ocenę skuteczności zastosowanego leczenia przeprowadzano na podstawie badania klinicznego, a odpowiedź zmian docelowych (przerzuty do płuc oceniane metodą tomografii komputerowej klatki piersiowej) na zastosowane leczenie była oceniana wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) po każdym kursie immunoterapii (co 10–14 tyg.) (tab. 3.).

Wyniki

W badanej populacji nie obserwowano istotnych klinicznie powikłań związanych z przeprowadzonym zabiegiem operacyjnym lub naczyniowym (embo-

Tabela 1. Zastosowany schemat leczenia

Table 1. Study regimen

Lek	Sposób dawkowania	
IL-2	10 × 10 ⁶ j.m./m ² s.c. 5 × 10 ⁶ j.m./m ² s.c.	2 razy dziennie w dniach 3.–5., w tygodniach 1. i 4. w dniach 1., 3. i 5., w tygodniach 2. i 3.
IFN- α	5 × 10 ⁶ j.m./m ² s.c. 10 × 10 ⁶ j.m./m ² s.c.	w dniu 1. w tygodniach 1. i 4.; w dniach 1., 3., i 5., w tygodniach 2. i 3. w dniach 1., 3. i 5., w tygodniach 5.–8.
5-FU	1000 mg/m ² i.v.	w dniu 1. w tygodniach 5.–8.

lizacja tętnicy nerkowej). Dren asekuracyjny zazwyczaj był usuwany w trzeciej dobie po operacji.

Spośród poddanych analizie 54 chorych stopień sprawności wg skali ECOG przedstawiał się następująco:

- 0 – stan ogólny bardzo dobry (5 chorych),
- 1 – stan ogólny dobry (43 chorych),
- 2 – stan ogólny średni (6 chorych).

Po zastosowaniu chemioimmunoterapii w badanej grupie chorych zaobserwowano 5 odpowiedzi całkowitych (*complete response* – CR) (9,25%) oraz 12 odpowiedzi częściowych (*partial response* – PR) (22,2%). Obiektywne odpowiedzi, na które złożyły się odpowiedzi całkowite i częściowe, odnotowano u 17 chorych. Średnia wieku chorych, u których zaobserwowano odpowiedź całkowitą, to 54 lata (33–66 lat). Badaniem histopatologicznym materiału pobranego w trakcie zabiegu nefrektomii stwierdzono: u 4 osób – *ca clarocellulare*, a u 1 – *ca claro-granulocellulare*. Średni czas obserwacji wyniósł 24,3 miesiąca (15,1–43,3 miesiąca). U 1 osoby CR osiągnięto po pierwszym kursie chemioimmunoterapii, u 4 osób po dwóch kursach leczenia. Przerzuty synchroniczne zdiagnozowano u 1 chorego (tylko w płucach), przerzuty metachroniczne u 4 pacjentów (3 osoby tylko w płucach, 1 osoba w płucach i kościach); czas do wystąpienia przerzutów wynosił 3–18 miesięcy.

Średni czas trwania CR wynosił 24 miesiące i znacząco wpływał na wydłużenie przeżycia chorych, u których udało się ją uzyskać, a PR 12 miesięcy (zazwyczaj progresja choroby nowotworowej).

Ocena grupy CR wg skali ECOG: 0 – nikt, 1 – 4 chorych, 2 – 1 chory.

Toksyczność zastosowanego schematu leczenia była przemijająca i obejmowała przede wszystkim objawy zespołu rzekomogrypowego o nieznacznym nasileniu.

W większości przypadków dotyczyły one wczesnych kursów chemioimmunoterapii i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia objawowego. Nie zanotowano przypadków rezygnacji z zastosowanego leczenia z powodu występowania objawów niepożądanych.

Dyskusja

Wybór metod leczenia w zaawansowanym raku nerki-wokomórkowym jest ograniczony. Przez wiele lat nie było jasnych wytycznych odnośnie do postępowania w przypadku stwierdzenia raka nerki w stadium rozsiewu. Nadal

Tabela 2. Skala sprawności wg ECOG

Table 2. ECOG scale performance status

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

dyskusyjne jest wykonanie nefrektomii w przypadku istnienia odległych zmian przerzutowych raka nerki. Nefrektomia w takich przypadkach powinna być rozważana, gdy jest technicznie możliwa, z małym ryzykiem chirurgicznym, a chory jest w dobrym stanie ogólnym, rokującym szybką rekonwalescencję i poddanie się leczeniu systemowemu. Płuca stanowią najczęstszą lokalizację narządową rozsiewu RCC (przerzuty pojedyncze lub mnogie, synchroniczne lub metachroniczne). Metastazektomię przerzutów płucnych należy brać pod uwagę przede wszystkim, gdy ognisko pierwotne zostało usunięte, zmiany o typie meta nie występują w innych narządach oraz resekcja będzie doszczętna chirurgicznie (dotyczy głównie pojedynczych, peryferyjnych zmian przerzutowych i jest leczeniem pierwszego rzutu) [1, 2].

Rak nerki jest jednym z nielicznych nowotworów, w przebiegu których u ok. 1% chorych dochodzi do samoistnej regresji zmian nowotworowych. Wskazuje to na niepodważalną rolę układu immunologicznego w naturalnej historii tego nowotworu i warunkuje zastosowanie, począwszy od połowy lat 80. ubiegłego stulecia, w leczeniu systemowym tzw. modyfikatorów odpowiedzi biologicznej, w tym najbardziej powszechnych cytokin (IL-2, IFN- α) [4, 6, 7]. Początkowe stosowanie podskórne IFN- α oraz dożylnie

Tabela 3. Definicje odpowiedzi wg klasyfikacji RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) – zmiany docelowe meta

Table 3. Definition of RECIST – metastases

Rodzaj odpowiedzi	
całkowita (CR)	ustąpienie wszystkich objawów (klinicznych i biochemicznych), potwierdzone przez 2 obserwacje w odstępie co najmniej 4 tyg.
częściowa (PR)	zmniejszenie o co najmniej 30% sumy największych wymiarów wszystkich zmian docelowych potwierdzone przez 2 obserwacje w odstępie co najmniej 4 tyg., jednocześnie brak nowych zmian
stabilizacja (SD, NC)	odpowiedź niespełniająca ani kryterium PR, ani PD
progresja (PD)	powiększenie o co najmniej 20% sumy największych wymiarów wszystkich zmian docelowych lub stwierdzenie nowych zmian

CR – całkowita remisja, PR – częściowa remisja, SD – stabilizacja choroby, NC – bez zmian, PD – progresja choroby

Ryc. 1. Przerzuty w płucach. Odpowiedź całkowita po leczeniu
Fig. 1. Pulmonary metastases. Complete response after treatment

(bolus) IL-2 obarczone było poważnymi, nierzadko zagrażającymi życiu, objawami niepożądanymi (szczególnie zespołem przesiąkania włośniczkowego z hipotonią, zaburzeniami rytmu serca i ciśnienia tętniczego). Od czasu, kiedy rozpoczęto stosowanie mniejszej dawki IL-2 podskórnie, zaobserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, przy podobnej skuteczności leczenia zaawansowanego RCC. Zastosowanie immunoterapii w leczeniu rozlanego raka nerki, najpierw IFN- α w monoterapii, z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi (CR + PR) u ok. 6–15% chorych, skłoniło badaczy do podjęcia prób leczenia skojarzonego (IFN- α + IL-2, IFN- α + IL-2 + 5-FU) ze zwiększeniem wyników skuteczności zastosowanego leczenia. Addycja cytostatyku do immunoterapii opartej na IL-2 i IFN- α może dodatkowo poprawić czas przeżycia. Takie wnioski można wysnuć, analizując część badań klinicznych II i III fazy przeprowadzonych głównie przez Hofmockela, Kirchnera i Atzpodiena [5, 8, 9]. Niewątpliwie zastosowanie chemioimmunoterapii wydaje się korzystniejsze po leczeniu zabiegowym. Potwierdziły to m.in. dwa duże, prospektywne, przeprowadzone z randomizacją badania SWOG (Southwestern Oncology Group) i EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

W badaniu SWOG w grupie 241 chorych z rozlanym RCC porównywano skuteczność i wpływ na przeżycie nefrektomii z uzupełniającą terapią IFN- α oraz monoterapii IFN- α . Średnie przeżycie w grupie leczonej wyłącznie IFN- α wyniosło 8,1 miesiąca w porównaniu z przeżyciem 11,1 miesiąca uzyskanym w grupie, w której przeprowadzono nefrektomię z uzupełnieniem leczenia IFN- α ($p = 0,05$).

Oparte na podobnym protokole badanie EORTC wykazało, że czas do progresji (5 vs 3 miesiące, $p = 0,04$) oraz śred-

nie przeżycie (17 vs 7 miesięcy, $p = 0,03$) były znamienne wydłużone w grupie, w której przeprowadzono nefrektomię. Dlatego uważa się, że nefrektomia pozytywnie wpływa na całkowity czas przeżycia u chorych na raka nerki w stadium rozsiewu w porównaniu z leczeniem jedynie immunoterapią i powinna być wykonywana standardowo przed planowanym leczeniem immunoterapią [10, 11]. W prezentowanym materiale wszyscy chorzy mieli wykonaną nefrektomię, niekiedy poprzedzoną embolizacją tętnicy nerkowej. Rodzaj zastosowanego dostępu operacyjnego (przez lumbotomię lub laparotomię) zależy przede wszystkim od średnicy guza i raczej nie ma wpływu na wyniki leczenia, w tym przeżycie chorych na raka nerki [12]. W chwili obecnej przeważa pogląd, że wykonanie cytoredukcyjnej nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia systemowego jest integralną częścią strategii leczenia chorych z uogólnionym rakiem nerki [13]. Spełnienie określonych kryteriów prognostycznych pozwoliłoby na wyodrębnienie grupy chorych mogących pozytywnie zareagować na leczenie systemowe po leczeniu operacyjnym. Popularnym systemem prognostycznym powstałym na bazie doświadczeń Uniwersytetu Kalifornijskiego jest *UCLA Integrated Staging System* [14]. Na podstawie klasyfikacji TNM, stopnia złośliwości histologicznej i oceny stanu ogólnego wg skali ECOG chorych na RCC podzielono na trzy grupy prognostyczne odrębne dla choroby ograniczonej i rozlanej. Małe ryzyko wystąpienia choroby dotyczy przede wszystkim pacjentów w stanie ogólnym dobrym i bardzo dobrym. W analizowanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych bez wątplenia dobry stan ogólny miał pozytywny wpływ na ich przeżywalność.

W praktyce klinicznej istnieje kilka systemów, których potencjał predykcyjny systematycznie się poprawia.

W ostatnich latach, szczególnie dzięki zastosowaniu metod biologii molekularnej, ustalono, że ważną rolę w etiopatogenezie RCC odgrywają szlaki metaboliczne związane z receptorami błonowymi dla czynników wzrostu, a nowym celem terapeutycznym stały się białka o aktywności kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinases inhibitors* – TKI) i serynowo-treoninowych (*serine-threonine kinases inhibitors* – STKI) oraz przeciwciała monoklonalne. Potwierdzona w badaniach klinicznych skuteczność (w szczególności odnośnie do przeżywalności oraz wydłużenia czasu do progresji choroby przy mniejszej toksyczności) nowych leków (sorafenibu, sunitinibu, bewacizumabu, ewerolismusu) w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC oraz ich rejestracja do leczenia chorych stała się dużą szansą dla pacjentów z uogólnionym rakiem nerki [15–17]. Zdeklasowanie immunoterapii w algorytmach postępowania wydawałoby się nieuchronne, oczywiście jest jednak, że i ona znajdzie swoje miejsce w ustaleniu strategii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki. Istnieje bowiem grupa chorych, która poddana umiejętnej selekcji może odnieść znaczną korzyść z zastosowania immunoterapii. Obserwowane są długotrwałe remisje, które w przypadku odpowiedzi całkowitych trwają znamienne długo i mogą zostać uznane za wyleczenie (leki nowej generacji nie są w stanie wyleczyć chorego). Dzięki takiemu postępowaniu odsetek obiektywnych odpowiedzi zwiększa się do 15–20%, a średni całkowity czas przeżycia chorych reagujących na leczenie wydłuża się o wiele miesięcy. W chwili obecnej IFN- α może być korzystnie kojarzony z bewacizumabem (humanizowane przeciwciało IgG anty-VEGF; *vascular endothelial growth factor*), co potwierdziły wyniki badania III fazy z randomizacją AVOREN – zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie średniego czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej [18].

Pozostaje do rozważenia jeszcze sekwencja stosowania poszczególnych leków oraz niebagatelny aspekt ekonomiczny leczenia i jego refundacji.

Podsumowując:

1. Skojarzenie nefrektomii i następowej chemioimmunoterapii jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych z przerzutami raka nerki do płuc,
2. Dzięki zastosowanej chemioimmunoterapii uzyskano 5 odpowiedzi całkowitych i trwały one wiele miesięcy, z przełożeniem na wydłużenie przeżycia chorych,
3. Leczenie chorych z rozsianym RCC powinno być poprzedzone umiejętną kwalifikacją, prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach i mieć charakter interdyscyplinarny.

Piśmiennictwo

1. European Association of Urology: Guidelines 2008; 21-2.
2. Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology: WB Saunders 2002; 2672-31.
3. Koźmińska E. Leczenie zaawansowanego raka nerki. W: Borkowski A, Czaplicki M (red.). Nowotwory i torbiele nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 323-56.
4. Wysocki PJ, Żońnierek J, Szczylik C, Mackiewicz A. Recent developments in renal cell cancer immunotherapy. Expert Opin Biol Ther 2007; 7: 727-37.

5. Hofmockel G, Langer W, Theiss M, Gruss A, Frohmüller HGW: Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alfa and 5-fluorouracil. J Urol 1996; 156: 18-21.
6. Marcus A et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. J Urol 1993; 150: 463-66.
7. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999; 13: 801-10.
8. Azpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2 and interferon alfa-2a based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group. J Clin Oncol 2004; 22: 1188-94.
9. Żońnierek J. Retrospektywna ocena bezpieczeństwa i skuteczności chemioimmunoterapii w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki. Rozprawa doktorska. WIM, Warszawa 2006.
10. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa compared with interferon alfa alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1655-9.
11. Mickisch GH, Garni A, van Poppel H; the EORTC Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: randomized trial. Lancet 2001; 358: 966-70.
12. Bortnowski L, Zieliński H, Piotrowicz G. Wpływ zastosowanego dostępu operacyjnego na wyniki leczenia chorych na raka nerki. Urol Pol 2007; 60: 300-8.
13. Rini BI, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009; 373: 1119-32.
14. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrating staging system. J Clin Oncol 2001; 19: 1649-57.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-24.
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125-34.
17. Żońnierek J. Leczenie sekwencyjne chorych na rozsianego raka nerki. Współcz Onkol 2009; 3: 113-19.
18. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 22: 370: 2103-11.

Adres do korespondencji

lek. **Tomasz Syryło**
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa
e-mail: tsyrylo@wp.pl