

Postępowanie w przypadku rozpoznania raka nerki pozostaje kontrowersyjne. Wielu badaczy uważa, że jedyną skuteczną metodą terapii jest chirurgia. W opracowaniu przedstawiono przegląd proponowanych czynników prognostycznych i predykcyjnych w raku nerki. Omówiono najczęściej występujące mutacje w poszczególnych typach nowotworów nerki oraz dane patologiczne i kliniczne, które mogą mieć wpływ na podjęcie dalszych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych. Czynniki, które powtarzają się w różnych klasyfikacjach są: stan ogólny, poziom hemoglobiny, poziom wapnia w surowicy, poziom dehydrogenazy mleczanowej. Dają one możliwość przewidzenia losów chorego oraz wybrania optymalnej formy terapii. Bezdiskusyjna pozostaje rola resekcji zmian przerzutowych z płuc oraz kości, oczywiście w starannie dobranych przypadkach. Terapia systemowa przerzutowego raka nerki budzi szereg kontrowersji. Brak przekonujących dowodów na skuteczność radioterapii, chemioterapii czy hormonoterapii u pacjentów po nefrektomii. Radioterapia ma swoje miejsce w leczeniu zmian przerzutowych do kości i ośrodkowego układu nerwowego. Jedynie immunoterapia przyniosła znaczący przełom. Chemioimmunoterapia (IL-2, IFN, VBL, 5FU) pozostaje jedyną wartościową i skuteczną formą terapii przerzutowego raka nerki. Nowe leki, takie jak Bay 43-9006, Bevacizumab, CCI-779 dają nadzieję na zwiększenie skuteczności już stosowanej terapii.

Słowa kluczowe: rak nerki, czynniki prognostyczne, terapia.

Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki

Część II. Ocena stopnia zaawansowania raka nerki. Terapia

Guidelines for kidney cancer

Part II: Assessment of renal cell cancer staging. Therapy

Cezary Szczylik, Paweł Nurzyński, Jakub Żołąnierk

Klinika Onkologii, CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Proponowany dalszy schemat postępowania z chorym z rozpoznaniem rakiem nerki po usunięciu ogniska pierwotnego przedstawiono w tab. 1.

Konieczna jest także kontrola fosfatazy zasadowej – dla wszystkich T oraz badania obrazowe nerek (USG), zwłaszcza dla T1 i T2 [1]. Sprawą pierwszoplanową dla prowadzenia leczenia uzupełniającego jest kwalifikacja chorych oraz wybór właściwej metody postępowania.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA GUZA NERKI

Jak już wspomniano wcześniej, na rokowanie i przebieg leczenia chorych z rakiem nerki ma wpływ stopień zaawansowanie klinicznego i patologicznego guza nerki. Zależą one przede wszystkim od rodzaju guza, stopnia miejscowego zaawansowania, obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz istnienia przerzutów odległych w chwili rozpoznania nowotworu.

Stopień zaawansowania patologicznego określa się na podstawie

badania histopatologicznego. Czynnikiem wpływającym na rokowanie jest stopień zróżnicowania cytologicznego komórek guza (*grade*) wg Fuhrmana [2] rodzaj komórek występujących w guzie, zawartość w nich DNA oraz stan ich jąder komórkowych, oceniony morfologicznie i morfometrycznie (patrz część I, tab. 5.) [3–6].

Duże nadzieje wiąże się z możliwością oceny zaburzeń genetycznych występujących w komórkach nowotworu. Obserwacja zmian ekspresji niektórych genów w przebiegu RCC (*Renal Cell Carcinoma*) może przyczynić się do dalszego postępu w diagnostyce i terapii nowotworów nerek [7–10].

W związku z ostatnimi postęпами w genetyce molekularnej różne typy raka nerki zostały skojarzone z określonymi zaburzeniami genetycznymi. Zestawienie przedstawiono w tab. 2.

Przy ocenie zaawansowania nowotworu należy wziąć pod uwagę jako główne czynniki: zaawansowanie miejscowe i stan regionalnych węzłów chłonnych (T, N) (patrz część I, tab. 3. i 4.) [12–16].

In the case of renal cell cancer diagnosis the treatment is controversial. Many scientists claim that only surgery is the effective method of therapy. This article reviews proposed predictive and prognostic factors. It also discusses most common mutations of individual renal cancer types and pathological and clinical data which can have an influence on further diagnostic and therapeutic decisions. Factors which repeat in various classifications are the general status, levels of hemoglobin, calcium and lactate dehydrogenase. They make it possible to predict the patient's further condition and choose optimum therapy. The role of lung and bone metastases resection is undisputed. Systemic therapy of renal cell cancer is controversial. There is no convincing evidence that radiotherapy, chemotherapy or hormone therapy is effective in the adjuvant treatment. Radiotherapy is a good choice in the case of bone and brain metastases treatment. Only immunotherapy was a breakthrough. Chemoimmunotherapy (interleukin-2, interferon, VBL, 5-fluorouracil) is the only effective therapy for metastatic renal cell cancer. New medicines such as Bay 43-9006, Bevacizumab, CCI-779 give hope for increasing the efficacy of the applied therapy.

Key words: renal cell cancer, prognostic factors, therapy

Tab. 1. Schemat postępowania z chorym z rozpoznaniem rakiem nerki po usunięciu ogniska pierwotnego (zmodyfikowano na podstawie [1])

Table 1. Proposed management in the case of renal cell cancer diagnosis, after nephrectomy (modified based on [1])

Stadium	Termin wizyty	Badania	Cel
wszystkie T	4–6 tyg. po leczeniu zabiegowym	badanie fizykalne, kreatynina HGB	wykluczenie powikłań chirurgicznych, sprawdzenie funkcji nerki, określenie ubytków pooperacyjnych krwi
T1, T2	co 6 mies. do upływu 3 lat	badanie fizykalne	wykluczenie komplikacji chirurgicznych, miejscowej wznowy i przerzutów do węzłów chłonnych
	co roku od 3 do 5 lat	RTG KLP	wykluczenie przerzutów do płuc i wznowy miejscowej po częściowej resekcji nerki
T3, T4	co 6 mies. przez 3 lata	badanie fizykalne	wykluczenie komplikacji po leczeniu zabiegowym, wznowy miejscowej i przerzutów do węzłów chłonnych
	co roku od 3. do 10. roku	RTG KLP badania radiograficzne oceniające przestrzeń zaotrzewnową	wykluczenie przerzutów do płuc oraz wznowy miejscowej po częściowej nefrektomii wykrycie wznowy miejscowej, przerzutów kontralateralnych lub pojawienia się nowotworu

W przeprowadzonych w latach 1999–2001 analizach stwierdzono, że największe znaczenie dla rokowania miała wielkość guza do 4,5 cm ($p=0,0001$; analiza w grupie 661 chorych) [17]. Konieczność zmian w klasyfikacji TNM rozważają także inni autorzy, stwierdzając istotność dla rokowania wielkości guza w zakresie 4,5–5,7 cm (Hafez KS i wsp.

– grupa 485 chorych; Miller J. – grupa 245 chorych; Elmore JM i wsp. – grupa 544 chorych; przy wielkości guza 5 cm, $p=0,003$) [18–21].

Innymi istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę stopnia zaawansowania nowotworu są stan ogólny, miejsca przerzutów odległych, czas, jaki upłynął między nefrektomią a rozpoznaniem prze-

Tab. 2. Zaburzenia genetyczne związane z różnymi typami raka nerki (zmodyfikowano na podstawie [11])

Table 2. Genetic abnormalities connected with different types of renal cell cancer (modified based on [11])

Typ utkania	Odsetek	Zmiana genetyczna
rak jasnokomórkowy	70–80 proc.	3p (VHL tumor suppressor)
rak brodawkowy	10–15 proc.	+7q (c-Met onkogen), +17, -Y
rak chromofobny	5 proc.	-1, -2, -6, -10
rak wywodzący się z cewek zbiorczych Belliniego (collecting duct ca)	<1 proc.	-11
onkocytoza	3–7 proc.	-1, -Y, 11q

Tab. 3. Przykładowe zestawienie czynników ryzyka, w niektórych badaniach klinicznych. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) – skala czynnościowa ECOG [29–31]**Table 3. Hypothetical risk factors in some clinical studies**

Autor	Rok	Liczba chorych	Niezależne czynniki ryzyka
Elson	1988	610	ECOG PS, czas od diagnozy do leczenia, mnogość miejsc meta, uprzednia chemioterapia, utrata masy ciała
Motzer	1999	670	brak nefrektomii, skala Karnofskiego < 80, niska HGB, wysokie skorygowane stężenie Ca ²⁺ , wysoki poziom LDH
Ljunberg	2000	106	ECOG PS, liczba lokalizacji z meta, niska HGB, poziom Ca ²⁺ w surowicy, zajęcie żył skrzepliną nowotworową

rzutów odległych oraz utrata masy ciała [6, 13, 22–24]. Podkreśla się również rokownicze znaczenie takich czynników, jak występowanie zatorów naczyniowych z komórek nowotworowych, a także stopień zajęcia żyły głównej dolnej [25, 26].

Według części autorów, to przede wszystkim liczba przerzutów do narządów odległych pełni istotną rolę przy ocenie czynników ryzyka u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych [27]. Według innych, także poziom neutrofilii < 6 500 vs ≥ 6 500, OB oraz brak lub obecność przerzutów do kości lub wątroby ma ważne znaczenie prognostyczne [26, 28].

W tab. 3. przedstawiono zestawienie niektórych czynników ryzyka w różnych badaniach dotyczących MRCC (*Metastatic Renal Cell Carcinoma*).

Na podstawie analiz prac badawczych zostało utworzonych kilka systemów kryteriów określających rokowanie w zależności od zaawansowania choroby. Poniżej przedstawiono trzy z nich.

I. W roku 1996 Lopez Haninen i wsp., na podstawie analizy w grupie 215 chorych opracowali skalę skumulowanego ryzyka. Każdemu z sześciu najważniejszych

Tab. 4. Podział grup chorych wg skali skumulowanego ryzyka [32]**Table 4. Stratification of patient groups based on the scale of cumulative risk**

Grupy ryzyka	Punktacja
niskie ryzyko	0 punktów
średnie ryzyko	1–3 punktów
wysokie ryzyko	4 lub więcej punktów

czynników ryzyka, które zostały ustalone w trakcie badania przypisano określoną wartość punktową. Suma punktów pozwala zakwalifikować chorych do określonej grupy ryzyka:

Czynniki ryzyka w raku nerki (Lopez Haninen i wsp.):

- ▮ OB > 70 mm/godz. – 2 punkty,
- ▮ dehydrogenaza mleczanowa > 280 U/l – 2 punkty,
- ▮ neutrofile > 6 000/ml – 1 punkt,
- ▮ hemoglobina < 10 g/dl – 1 punkt,
- ▮ tylko przerzuty pozapłucne – 1 punkt,
- ▮ przerzuty do kości – 1 punkt.

Podział grup chorych wg skali skumulowanego ryzyka przedstawia tab. 4.

II. Czynniki ryzyka w raku nerki wg MSKCC – *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* – 1999 (Motzer i wsp. – analiza w grupie 670 chorych):

- ▮ zły stan ogólny wg skali Karnofsky'ego < 80 proc.,

- ▮ wysokie, skorygowane stężenie wapnia w surowicy*,
- ▮ aktywność dehydrogenazy mleczanowej 1,5 raza przekraczająca normę,
- ▮ stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,
- ▮ niewykonanie nefrektomii.

(* skorygowane stężenie wapnia w surowicy obliczane jest jako: [(poziom albumin wg normy – poziom albumin chorego) x 0,8] + stężenie wapnia całkowitego w surowicy); lub inaczej *skorygowane stężenie wapnia* (w mmol/l) = oznaczone stężenie wapnia całkowitego + 1 – (0,025 x stężenie albumin w g/l). Podaje się, że każde 10 g/l stężenia albumin poniżej 40 g/l zmniejsza dolną granicę prawidłowego stężenia wapnia w surowicy o 0,2 mmol/l. Ten sposób obliczania stężenia wapnia jest przydatny zwłaszcza u chorych z hipoalbuminemią).

Znaczenie kliniczne czynników ryzyka (MSKCC) przedstawia tab. 5.

Tab. 5. Podział grup chorych ze względu na występowanie czynników ryzyka wg MSKCC [30]**Table 5. Stratification of patient groups as regards risk factors**

Grupy ryzyka	Liczba czynników ryzyka	Mediana przeżyć
grupa A	brak czynników ryzyka (ok. 25 proc. pacjentów)	20 mies.
grupa B	1–2 czynniki ryzyka (ok. 53 proc. pacjentów)	10 mies.
grupa C	powyżej 3 czynników ryzyka (22 proc.)	4 mies.

Tab. 6. Zintegrowany system oceny zaawansowania i rokowania w guzach nerek wg UCLA (University of California at Los Angeles)
Table 6. Integrated staging and prognostic system in renal tumors according to UCLA

UISS	Stadium TNM	Grade	ECOG	5-letnie przeżycie (proc.)
I	I	1-2	0	94
II	I	1-2	≥1	67
	I	3-4	każdy	
	II	każdy	każdy	
	III	każdy	0	
	III	1	≥1	
III	III	2-4	≥1	39
	IV	1-2	0	
IV	IV	3-4	0	23
	IV	1-3	≥1	
V	IV	4	≥1	0

Tab. 7. Grupy ryzyka dla chorych bez przerzutów do narządów odległych (A) oraz ze zmianami przerzutowymi (B). Strzałki oznaczają progresję zgodnie z: stadiem wg AJCC, skalą Fuhrmana i ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) — skalą czynnościową ECOG
Table 7. Risk groups for patients with nonmetastatic (A) and metastatic (B) renal cell cancer patients

A										
Stadium T	1	1			2	3			3	4
Grade	1-2	1-2	3-4		↓	1		>1	>1	↓
ECOG PS	0	≥1	0	≥1		0	≥1	0	≥1	
Ocena ryzyka	niskie	pośrednie						wysokie		
B										
Stadium	N1M0	N2 M0/M1								
Grade	↓	1	1	2	2	3		4	4	
ECOG PS		0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1	
Ocena ryzyka	niskie	pośrednie	niskie	pośrednie				wysokie		

Tab. 8. Czas przeżycia charakterystyczny dla stanu zaawansowania choroby wg grup ryzyka zgodnie z UCLA Integrated Staging System (UISS) (The University of California at Los Angeles Integrated Staging System)
Table 8. Survival time for staging based on risk groups according to UCLA

Rok	Bez przerzutów w trakcie zdiagnozowania (n=468)			Z przerzutami w trakcie zdiagnozowania (n=346)		
	LR (proc.)	IR (proc.)	HR (proc.)	LR (proc.)	IR (proc.)	HR (proc.)
1	100	97	89	87	63	21
2	99	91	78	65	41	11
5	91	80	55	32	20	0

HR= High risk – wysokie ryzyko; IR= Intermediate risk – pośrednie ryzyko; LR= Low risk – niskie ryzyko

III. W roku 2001 został opublikowany przez UCLA (University of California at Los Angeles), na podstawie analizy w grupie 661 chorych leczonych w latach 1989–1999, inny system oceny

czynników ryzyka, tzw. **UCLA Integrated Staging System (UISS)**; patrz tab. 6. [6].

Do prawidłowej kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego może być przydatny także algo-

rytm opracowany przez UCLA (tab. 7. i 8.; zmod. na podst. [6])

Dane tabelaryczne zostały także przedstawione za pomocą wykresów (ryc. 1. i 2.).

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ZMIAN METASTATYCZNYCH W NIEKTÓRYCH NARZĄDACH ODLEGŁYCH

Blisko 30 proc. chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki w chwili diagnozy posiada zmiany metastatyczne. Pięcioletnie przeżycia osiąga zaledwie 10 proc. [33].

Najczęstsze umiejscowienie przerzutów to płuca – 50–60 proc.; kości 30–40 proc.; wątroba 30–40 proc. i mózg 5 proc. [34]. W celu potwierdzenia lub wykluczenia przerzutów odległych wykonuje się RTG klatki piersiowej, urografię, TK, próby wątrobowe oraz oznaczenie kalcemii lub poziomu fosfatazy zasadowej. U chorych z potwierdzonym rozsiewem nowotworu lub w przypadku występowania bólów kostnych należy wykonać scyntygrafię kości. Inne badania, np. NMR czy spiralna tomografia są wykonywane w zależności od ich znaczenia w rokowaniu. Badania wykonywane w diagnostyce RCC zostały omówione także w części I.

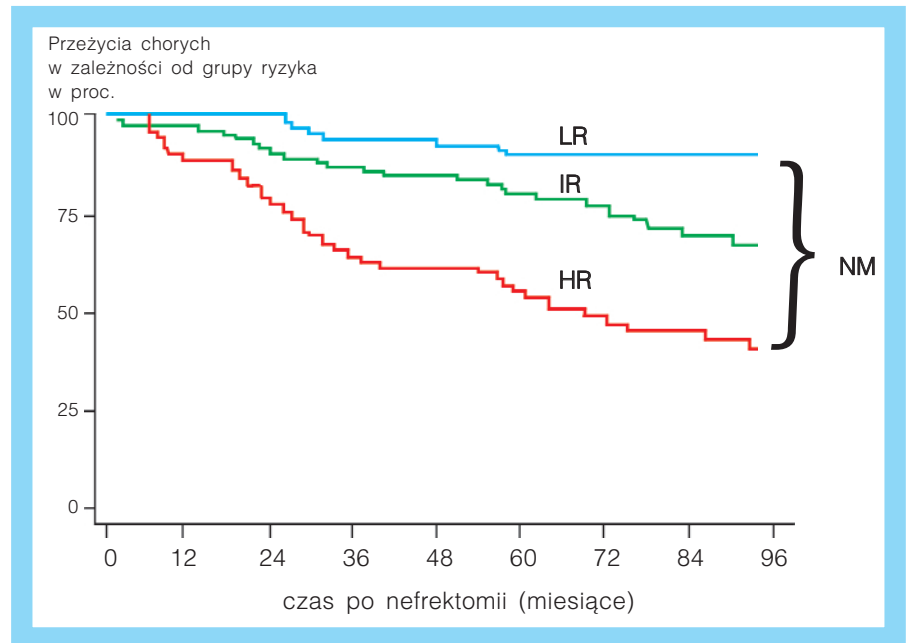
Dokładność oceny liczby i umiejscowienia przerzutów odległych jest kluczowa dla dalszego postępowania terapeutycznego.

Rokowanie jest lepsze u chorych, u których usunięto ognisko pierwotne oraz wykonano metastatektomię [28, 35, 36].

Postępowanie z chorymi z przerzutami do płuc

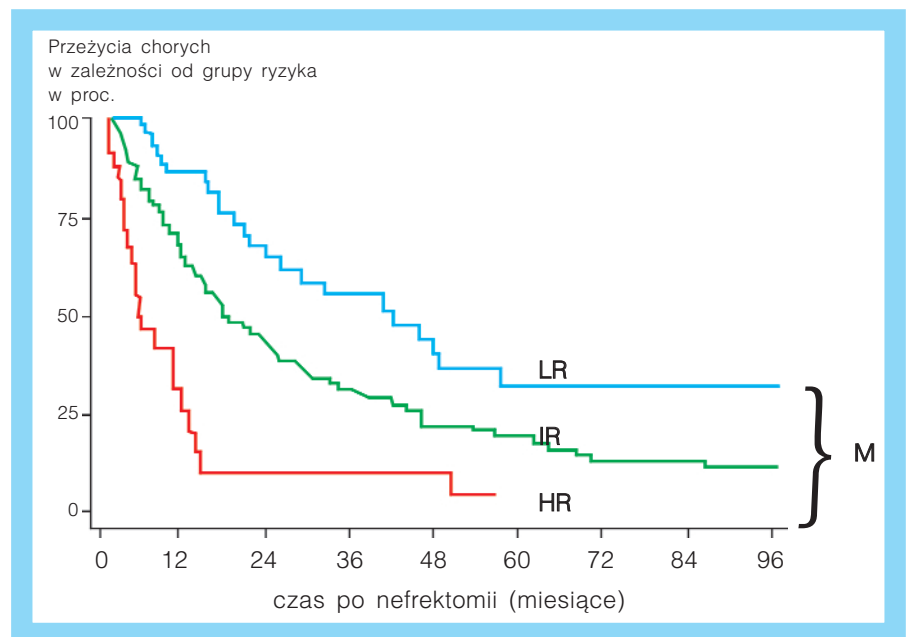
W kwalifikacji chorych do leczenia chirurgicznego należy brać pod uwagę czy:

- 1) ognisko pierwotne zostało usunięte,
- 2) czy nie obserwuje się przerzutów w innych narządach,
- 3) czy nie istnieje bardziej efektywna metoda leczenia, aniżeli leczenie chirurgiczne,
- 4) czy stopień sprawności chorego pozwala na podjęcie leczenia chirurgicznego,



Ryc. 1. Grupy ryzyka dla raka nerki przy braku przerzutów w trakcie diagnozy – (NM), (HR= High risk – wysokie ryzyko; IR= Intermediate risk – pośrednie ryzyko; LR= Low risk – niskie ryzyko); oprac. na podst. [6]

Fig. 1. Risk groups for renal cell cancer without metastases at the time of diagnosis (NM). Based on [6]



Ryc. 2. Grupy ryzyka dla raka nerki przy obecności przerzutów w trakcie diagnozy (M), (HR= High risk – wysokie ryzyko; IR= Intermediate risk – pośrednie ryzyko; LR= Low risk – niskie ryzyko); oprac. na podst. [6]

Fig. 2. Risk groups for renal cell cancer with metastases at the time of diagnosis (M). Based on [6]

- 5) czy istnieje możliwość doszczętnego usunięcia przerzutów.

- NMR lub TK głowy,
- oraz w razie konieczności scyntygrafię kości.

Przedoperacyjnie chorzy powinni mieć wykonane następujące badania obrazowe:

- spiralną tomografię komputerową,
- USG lub tomografię komputerową jamy brzusznej,

Zasadnicze znaczenie dla długości przeżycia ma doszczętność usunięcia zmian. Pięcioletnie przeżycia w przypadku nieradykalnego usunięcia przerzutów nie przekraczają 13 proc. Czynniki pro-

Tab. 9. Grupy ryzyka wg Międzynarodowego rejestru przerzutów do płuc
Table 9. Risk groups according to the International Registry of Lung Metastases

Grupy ryzyka	
I	DFI >36 mies., pojedynczy przerzut
II	DFI <36 mies. lub liczne przerzuty
III	DFI <36 mies. i liczne przerzuty
IV	zmiany nieoperacyjne

gnostycznymi są: TDT – *Tumor Doubling Time*, DFI – *Diseases Free Interval*, liczba przerzutów oraz obecność przerzutów raka nerki w węzłach chłonnych.

Według międzynarodowego rejestru przerzutów do płuc istnieją cztery grupy ryzyka wyznaczające prawdopodobieństwo długiego przeżycia (tab. 9.)

Istnieje możliwość ponownego zabiegu usunięcia przerzutów raka nerki do płuc, aczkolwiek wyniki tego leczenia są gorsze, aniżeli w przypadku pierwotnego zabiegu. Chorzy po metastatektomii wymagają ścisłej kontroli z możliwością wykonania zdjęcia klatki piersiowej w pierwszym roku co miesiąc, a tomografii komputerowej co 3 mies., w drugim roku i w następnych latach zdjęcia klatki piersiowej – co 3 mies., a tomografii komputerowej – co 6 mies. [37].

Postępowanie z chorymi z przerzutami w układzie kostnym

Jako główne czynniki prognostyczne podawane są: obecność pojedynczego przerzutu do kości, szeroka resekcja zmiany oraz uprzednie wykonanie nefrektomii. Skuteczność terapii zależy od agresywności leczenia [38, 39]. Z punktu widzenia rokowania istotny jest także czas, który upłynął pomiędzy rozpoznaniem zmiany pierwotnej i zmian metastatycznych [39].

W dobrze dobranych grupach chorych chirurgiczna resekcja zmian metastatycznych w kościach jest bezpieczną i pewną drogą postępowania, daje możliwość przywrócenia mechanicznej stabilności i prawidłowej funkcji układu kost-

nego oraz złagodzenia dolegliwości bólowych, jak również może prowadzić do względnego przedłużenia okresu przeżycia [40, 41].

Należy podkreślić, że wykrywanie przerzutów nowotworów stanowi ciągle duży problem. W stosowanej dziś rutynowo scyntygrafii kości możliwość wykrycia zmian metastatycznych jest znacznie niższa niż w przypadku zastosowania PET (*Positron Emission Tomography*) zwłaszcza w odniesieniu do zmian usytuowanych w obrębie kręgosłupa i miednicy [42, 43]. Dalszy postęp w diagnostyce radiologicznej może przyczynić się do lepszej kwalifikacji chorych do określonego typu terapii.

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Wybór metody leczenia uzupełniającego jest ograniczony. Przeprowadzono szereg badań obejmujących zastosowanie radio-, chemo- lub hormonoterapii. Od lat 80. czyniono systematyczne postępy w wykorzystaniu immunoterapii, która wydaje się być najbardziej skuteczna.

Badania dotyczące radioterapii nie wykazały korzystnego wpływu tego rodzaju leczenia, z powodu oporności większości zmian metastatycznych. Zastosowanie radioterapii jest ograniczone do nielicznych wskazań – szczególnie dotyczących przerzutów do mózgu oraz niektórych przerzutów do kości zwłaszcza dających silne dolegliwości bólowe [44–47].

W raku nerki w stadium pT3Nx/NOM0 po nefrektomii w niektórych ośrodkach w Polsce napromienia się łożę po nerce i regionalne węzły chłonne. Postępowanie

takie jest kontrowersyjne. Klinika Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii uczestniczy w wieloośrodkowym badaniu, mającym ocenić zasadność tego rodzaju terapii [48].

Chemioterapia nie wydaje się być skuteczną metodą. W metaanalizie 83 randomizowanych badań, obejmującej ponad 4,5 tys. chorych z zaawansowanym rakiem nerki, uzyskano tylko 6,8 proc. obiektywnych odpowiedzi [44, 49]. Również metaanaliza wykonana przez Motzera i Russo w roku 2000, obejmująca 51 badań drugiej fazy, przeprowadzonych w latach 1990–1998 w grupie 1 347 chorych, nie wykazała skuteczności chemioterapii w leczeniu raka nerki [50].

Prawdopodobnie jest to związane z nadekspresją genu MDR (*multidrug resistance*) w komórkach raka nerki [44, 51]. Przeprowadzono szereg badań, w których próbowano modulować oporność wielolekową w raku nerki. Żaden ze stosowanych do tej pory chemioterapeutyków nie spowodował zadowalającego wzrostu efektu przeciwnowotworowego, nie dawał też odpowiedzi na leczenie, uzasadniającej użycie go w monoterapii [50]. Mimo to kilka z chemioterapeutyków (m.in. 5-FU – 5 fluorouracyl i VBL – Vinblastyna) dzięki ich synergistycznemu działaniu jest stosowanych w leczeniu skojarzonym – chemioimmunoterapii – z cytokinami [32, 52–54].

Mało zachęcające wyniki uzyskano po zastosowaniu w zaawansowanym raku nerki hormonoterapii [55, 56]. Co prawda niektórzy autorzy raportowali odpowiedzi na leczenie sięgające 17 proc., jednakże czas ich trwania był krótki, a żaden ze stosowanych leków nie wpłynął na wydłużenie czasu przeżycia [57].

Rak nerki jest jednym z niewielu nowotworów, w przebiegu których zauważa się samoistną regresję zmian [58, 59]. Szacuje się, że spontaniczna regresja dotyczy mniej

niż 1 proc. chorych [60, 61]. Samoistne regresje, częstsze występowanie raka u osób ze zmniejszoną odpornością oraz fakt, że w wielu przypadkach nowotworów naciek złożony z efektorowych komórek odpornościowych wiąże się z lepszym rokowaniem, dało podstawę do zastosowania w leczeniu uzupełniającego przerzutów raka jasnokomórkowego nerki immunoterapii zawierającej IL-2 i IFN-alfa [62]. Możliwość stosowania cytokin w leczeniu raka nerki jest tym ważniejsza, że do tej pory brakowało terapii wykazujących korzystny wpływ w leczeniu, zwłaszcza zaawansowanych postaci tego nowotworu.

Z obecnych opracowań wynika, że jedynie rak jasnokomórkowy i do pewnego stopnia zmiany sarkomatyczne są wrażliwe na immunoterapię [7–9].

W Europie powszechnie stosowaną metodą jest leczenie skojarzone zawierające: s.c. IL-2 i IFN-alfa oraz 5-FU lub VLB podawane *i.v.* [32, 52–54, 63].

Warto zwrócić uwagę także na ekonomiczne przesłanki wykorzystania tego typu terapii. W badaniach z zastosowaniem schematu 3-lekowego (IL-2, IFN-alfa, 5-FU) leczenie części chorych było prowadzone ambulatoryjnie – co redukowało koszty związane z hospitalizacją. Przy dobrym efekcie terapeutycznym uzyskano w związku z tym korzystny wskaźnik koszty – efektywność [32].

Zastosowanie schematu IL-2, IFN-alfa oraz 5-FU lub VLB

Kryteria włączenia (wg [64]):

- 1) potwierdzenie rozpoznania hist.-pat.: rak jasnokomórkowy nerki;
- 2) chorzy w dobrym stanie ogólnym Karnofsky 80–100 proc.;
- 3) mierzalność zmian przerzutowych bądź pierwotnych w badaniu obrazowym;
- 4) parametry funkcji (w granicach nieprzekraczających 1,5 raza normy przyjętej w danym

ośrodku stosownie dla danego badania i wieku chorego):

- a) wątroby (AST, ALT, GGTP, A.P. bilirubina),
- b) nerek (kreatynina, jonogram, mocznik, ew. klirens kreatyniny),
- c) szpiku (RBC, WBC, PLT),
- d) serca (EKG, w wątpliwych przypadkach ECHO serca),
- 5) nieobecność zmian przerzutowych w OUN;
- 6) nieobecność choroby psychicznej w wywiadzie.

Jednocześnie wyróżnia się 3 zasadnicze czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie i czas przeżycia:

- ▶ ECOG >1,
- ▶ przerzuty o więcej niż jednej lokalizacji, przy czym przerzuty do płuc, kości lub *inne* przerzuty są liczone jako pojedyncza lokalizacja,
- ▶ mniej niż 24 mies. od rozpoznania pierwotnego guza do stwierdzenia przerzutów i zakwalifikowania do leczenia.

Tab. 10. Zestawienie badań klinicznych II i III fazy z zastosowaniem podskórnej postaci Interleukiny 2, Interferonu alfa i 5-fluorouracylu u chorych na raka nerkowokomórkowego w stadium rozsiewu [32, 52, 53, 63, 68–77]

Table 10. Phase II and III clinical studies with subcutaneous interleukin-2, interferon and intravenous 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer

	Liczba chorych	Odpowiedź całkowita (proc.)	Odpowiedź częściowa (proc.)	Ogółem odpowiedzi (proc.)	Średnie przeżycia (mies.)
Kirchner et al. 1998	24	10,5	22,0	32,6	21,0
Lopez Hänninen et al. 1996	12	10,8	28,2	39,1	–
Ravaud et al. 1998	11	0	1,8	1,8	12,0
Hofmockel et al. 1996	34	9,0	29,0	38,0	12,6
Ellerhorst et al. 1997	52	7,7	23,1	30,8	22,9
Dutcher et al. 1997	50	4,0	12,0	16,0	16,7
Tourani et al. 1998	62	1,6	17,7	19,3	33 proc. w 2. roku
Elias et al. 1999	16	0	25,0	25,0	22,0
Samland et al. 1999	47	15,0	4,0	19,0	37 proc. w 3. roku
Negrier et al. 1997	61	0	8,2	8,2	52 proc. w 1. roku
van Herpen et al. 2000	52	0	12,0	12,0	16,5
Atzpodien et al. 2001	41	17,1	21,9	39,1	24,0
Atzpodien et al. 2002	132	NA	NA	31,0	>25,0
Szczylik et al. 2003*	79	7,6	17,7	25,3	13,3

* dane zaktualizowano w lutym 2004 r.

Wraz ze wzrostem liczby występujących czynników ryzyka zmniejsza się odsetek odpowiedzi na leczenie oraz mediana przeżycia [65, 66].

W przypadku progresji choroby lub bardzo złej tolerancji leczenia należy zastosować schemat z VLB [54, 64].

Jednym ze stosowanych schematów podawania terapii trójlekowej jest schemat opracowany przez Atzpodię i wsp. w 2001 r. [63]:

- ▶ **IL-2** 10×10^6 IU/m² s.c. – 2 razy dziennie w dniach 3.–5., w tygodniu 1. i 4. oraz 5×10^6 IU/m² w dniach 1., 3. i 5., w tygodniach 2. i 3.;
- ▶ **IFN-alfa** 5×10^6 IU/m² s.c. – w dniu 1., w tygodniach 1. i 4.; w dniach 1., 3. i 5.; w tygodniach 2. i 3. oraz 10×10^6 IU/m² w dniach 1., 3. i 5., w tygodniach od 5. do 8.;
- ▶ **5-FU** $1\ 000$ mg/m² w bolusie i.v. – w dniu 1., w tygodniach 5.–8.

Stosowany jest także z powodzeniem schemat wg Hofmockela i wsp.:

- ▶ **IL-2** 20×10^6 IU/m² s.c. dni 3.–5., w 1. tygodniu; 5×10^6 IU/m² s.c. w dniach 1., 3. i 5. w tygodniach 2. i 3.; 20×10^6 IU/m² w dniach 3., 4. i 5., w tygodniu 4.
- ▶ **IFN-alfa** 6×10^6 IU/m² s.c. dzień 1., w tygodniu 1. i 4.; IFN-alfa 6×10^6 IU/m² w dniach 1., 3. i 5., w tygodniu 2. i 3., 9×10^6 IU/m²

dzień 1., 3. i 5., w tygodniach od 5. do 8.

- ▶ **5-FU** 750 mg/m² i.v. w dniu 1., w tygodniach od 5. do 8. [67, 68].

Efekty leczenia skojarzonego wg badań klinicznych II/III fazy z zastosowaniem podskórnej postaci IL-2, IFN-alfa i 5-FU i.v. – u chorych na raka nerki w stadium rozszewienia przedstawia tab. 10.

Zwraca uwagę także duża grupa chorych ze stabilizacją choroby – w największym do tej pory opracowaniu stanowili oni 35,4 proc. (tab. 11.).

W świetle dotychczasowych badań zastosowanie chemioimmunoterapii wydaje się korzystniejsze po leczeniu zabiegowym. Radykalna nefrektomia lub zmniejszenie masy guza z następową immunocytochemioterapią może wydłużać czas do progresji oraz przeżycia chorych w zaawansowanych stadiach rozwoju choroby, spełniających określone kryteria prognostyczne [79–83].

Bardzo duże znaczenie dla rozwoju guzów złośliwych ma powstawanie nowych naczyń. Głównymi związkami stymulującymi angiogenezę są czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) oraz zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF – *basic fibroblast growth*

factor). Wykazano korelację między poziomem cytokin angiogenicznych a stopniem złośliwości wielu nowotworów, w tym raka nerki. Zablokowanie czynników angiogenicznych przez zastosowanie inhibitorów angiogenezy może ograniczyć przerzuty [84–86]. Skuteczność inhibitorów angiogenezy może być ograniczona faktem, że komórki nawet w tym samym naczyniu nowotworowym mogą się bardzo różnić [84].

Warto rozważyć możliwości prowadzenia terapii przy użyciu inhibitorów angiogenezy w połączeniu z IL-2 i/lub IFN-alfa.

Zagadnieniem, na które zwrócono ostatnio uwagę jest rola transplantacji komórek macierzystych krwiotworzenia i infuzji limfocytów dawcy w leczeniu przerzutowego raka nerki. Nadal zbyt mała liczba chorych leczonych za pomocą transplantacji oraz stosunkowo krótki okres ich obserwacji czyni koniecznym dalszą wnikliwą ocenę napływających wyników, aby ostatecznie ocenić rolę i miejsce tej metody w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki [87, 88].

Inne rodzaje terapii przeciwnowotworowej mają na celu wytworzenie szczepionek przeciwnowotworowych. Zastosowanie szczepionek na raka opiera się na pobudzeniu reakcji cytotoksycznych limfocytów T. Powoduje to wytworzenie swoistej odporności przeciwnowotworowej. Inną metodą postępowania jest stosowanie swoistych peptydów. Rosenberg i wsp. zmodyfikowali immunodominujący peptyd gp 100 i stosowali go łącznie z IL-2. Badania nad skojarzonym stosowaniem szczepionek peptydowych trwają. Zasady optymalnego stosowania szczepionek pozostają do ustalenia.

Odkrycie kluczowej roli komórek denrytycznych (*Dendritic cell*) DC w procesie prezentacji antygeny

Tab. 11. Zestawienie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia i stabilizacji choroby wśród chorych otrzymujących chemioimmunoterapię z IL-2, INF-alfa, 5-FU i kwasem 13cis retinowym [78]

Table 11. Efficacy of interferon 2-alpha, interleukin-2, 5-fluorouracil and cis-retinoic acid therapy in patients with advanced renal cell cancer

Odpowiedź	n	Chorzy (proc.)	Średnie ogólne przeżycia (mies.)
całkowita	37	8,4	nieustalona po 158 mies.
częściowa	89	20,1	36
stabilizacja choroby	157	35,4	23
progresja choroby	160	36,1	10
ogółem	443	100	21

doprowadziło do szeregu badań nad ich zastosowaniem w raku nerki. Podjęto także pracę nad zastosowaniem GMCSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), który zwiększa liczbę komórek dendrytycznych oraz je pobudza. Konieczne są dalsze badania zakrojone na szeroką skalę, określające skuteczność takich metod terapii [62].

Ostatnio wytworzone przeciwciała monoklonalne G250, wykazujące duże powinowactwo do komórek raka jasnokomórkowego nerki i jego przerzutów, stanowi interesującą perspektywę w kontekście przyszłych badań także z zastosowaniem chemioimmunoterapii [89].

Ze względu na udowodnioną skuteczność immunoterapii z zastosowaniem IL-2 i IFN-alfa w RCC, cytokiny te stosowane są w większości badań. Nadal jednak trwają prace, mające na celu ustalenie optymalnego dawkowania i zastosowania dodatkowych leków zwiększających skuteczność terapii wielolekowej.

Do rozważenia w terapii adjuwantowej raka nerki pozostają następujące schematy: Bevacizumab + IL-2 i/lub IFN; Thalidomid + IL-2 i/lub IFN (Olencki); Neovostat + IL-2 i/lub IFN (Batist); Gemcytabina, Navelbina + IL-2 i/lub IFN (Guida); Capecitabina + IL-2 i/lub IFN (Wenzel); Fareston + IL-2 i/lub IFN (Gersanowich); pegylowany IFN + IL-2 (Clark).

PIŚMIENNICTWO

- Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, et al. *Guidelines on Renal Cell Cancer*. Eur Urol 2001; 40: 252-5.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol 1982; 6: 655-63.
- Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, et al. *Histopathology and molecular genetics of renal tumours: toward unification of a classification system*. J Urol 1999; 162: 1246-58.
- Larsson P, Roos G, Stenling R, Ljungberg B. *Tumor cell proliferation and prognosis in renal cell carcinoma*. Int J Cancer 1993; 55: 566-70.
- Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. *Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases*. Cancer 1971; 28: 1165-77.
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. J Clin Oncol 2001; 15; 19 (6): 1649-57.
- Reuter VE, Presti JC, Jr. *Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors*. Sem Oncol 2000; 27 (2): 124-37.
- Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. *Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology*. J Clin Oncol 2002; 20 (9): 2376-81.
- Upton MP, Parker RA, Youmans A, et al. *Histologic predictors of renal cell carcinoma (RCC) response to interleukin-2-based therapy*. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: p 851 (abstr. 3420).
- Skubitz KM. *The role of micro-array gene analysis in the biology of renal cell cancer*. Materiały Zjazdowe Konferencja Rak nerki Wierzba 2003.
- Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun A. *Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging*. Semin Urol Oncol 2001; 19: 72-79.
- Dinney CPN, Award SA, Gajewski JB, et al. *Analysis of imaging modalities, staging systems and prognostic indications for renal cell carcinoma*. Urology 1992; 39: 122-9.
- Golimbu M, Joshi P, Sperber A. *Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors*. Urology 1986; 27: 291-301.
- McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. *Renal cell carcinoma: Long term survival and late recurrence*. J Urol 1981; 126: 17-23.
- Robson CJ, Churchill BM, Andersen W. *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. J Urol 1969; 101: 297-301.
- Selli C, Hinschaw WM, Woodward BH. *Stratification of risk factors in renal cell carcinoma*. Cancer 1983; 52: 899-903.
- Zisman A, Pantuck AJ, Chao D. *Re-evaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4,5 rather than 7 cm better correlates with clinical outcome*. J Urol 2001; 166: 54-8.
- Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. *Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patients survival, tumor recurrence and TNM staging*. J Urol 1999; 162: 1930-3.
- Miller J, Fischer C, Freese R. *Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma – is tumor size a suitable parameter for indication?* Urology 1999; 54: 988-93.
- Pawlak WZ, Górnasiowa M, Zaucha R i wsp. *Nowa klasyfikacja zaawansowanych nowotworów złośliwych*. Współcz Onkol 2003; 7 (10): 795-807.
- Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. *Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma*. Cancer 2003; 1, 98 (11): 2329-34.
- Golimbu M, Al-Askari S, Tessler A. *Aggressive treatment of metastatic renal cancer*. J Urol 1986; 136: 805.
- Neves RJ, Zincke H, Taylor WF. *Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: Identification of prognostic factors and patients survival*. J Urol 1988; 139: 1173-6.
- Thrasher JB, Clark JR, Cleland BP. *Surgery for pulmonary metastases from renal cell carcinoma: Army experience from 1977-1987*. Urology 1990; 35: 487.
- Kim HL, Zisman A, Han KR, et al. *Prognostic Significance of Venous Thrombus in Renal Cell Carcinoma. Are Renal Vein and Inferior Vena Cava Involvement Different?* J Urol 2004; 171 (2): 588-91.
- Atzpodiën J, Royston P, Wandert T, Reitz M. *Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system*. Br J Cancer 2003; 10, 88 (3): 348-53.
- Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, et al. *Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma*. Urology 2003; 61 (2): 314-9.
- Takashi M, Takagi Y, Sakata T, et al. *Surgical treatment of renal cell carcinoma metastases: prognostic significance*. Int Urol Nephrol 1995; 27 (1): 1-8.
- Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. *Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic*

- renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (4): 246-51.
30. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2530-40.
 31. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. *Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer Res* 1988; 48 (24 Pt 1): 7310-3.
 32. Lopez Hanninen EL, Kirchner H, Atzpodien J. *Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risk and benefits in 215 consecutive single institution patients*. *J Urol* 1996; 155: 19-25.
 33. Motzer RJ, Baner NH, Nanus DM. *Renal cell carcinoma*. *NEJM* 1996; 335: 865-75.
 34. Ritchie AW, Chisholm GD. *The natural history of renal carcinoma*. *Semin Oncol* 1983; 10: 390-400.
 35. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. *Resection of metastatic renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6): 2261-6.
 36. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis*. *Eur Urol* 1999; 35 (3): 197-203.
 37. Orłowski T. *Chirurgicznie leczenie przerzutów raka nerki do płuc*. Materiały Zjazdowe Konferencja Rak nerki, Wierzbica 2003.
 38. Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, Scully SP. *Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. *Clin Orthop* 2003; (409): 223-31.
 39. Durr HR, Maier M, Pfahler M, et al. *Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. *Clin Orthop* 1999; (367): 283-90.
 40. Kollender Y, Bickels J, Price WM, et al. *Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention*. *J Urol* 2000; 164 (5): 1505-8.
 41. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. *Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma*. *Cancer* 1997; 15, 80 (6): 1103-9.
 42. Schirrmeyer H, Guhlmann A, Elsner K, et al. *Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET*. *J Nucl Med* 1999; 40 (10): 1623-9.
 43. Peterson JJ, Kransdorf MJ, O'Connor MI. *Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography*. *Clin Orthop* 2003; (415 Suppl): S120-8.
 44. Vogelzang NJ, Stadler WM. *Kidney cancer*. *Lancet* 1998; 352: 1691-6.
 45. Kjaer M, Iverson P, Hvidt V. *Radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma*. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 285-9.
 46. Halperin EC, Harisiadis L. *The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer* 1983; 51: 614-17.
 47. Seitz W, Karcher KH, Binder W. *Radiotherapy of metastatic renal cell carcinoma*. *Semin Surg Oncol* 1988; 4: 100-2.
 48. Pęczkowski P. *Rola radioterapii w urologii onkologicznej*. *Przegl Urolog* 2002; 2 (12): 21-6.
 49. Yagoda A, Abi Rached B, Petrylak D. *Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma*. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
 50. Motzer RJ, Russo P. *Systemic therapy for renal cell carcinoma*. *J Urol* 2000; 163 (2): 408-17.
 51. Tobe SW, Noble-Topham SE, Andrulis IL, et al. *Expression of the multiple drug resistance gene in human renal cell carcinoma depends on tumor histology, grade and stage*. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1611-15.
 52. Kirchner H, Buer J, Probst-Kepper M, et al. *Risik and longer-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving SC interleukin-2, SC IFN-alfa and 5-fluorouracil [abstract]*. *Proc Am Soc Oncol* 1998; 17: 310a.
 53. Atzpodien J, Kirchner H, Joans U, et al. *13cis-retinoic acid, IFN-alpha 2a, IL-2, and chemotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. *ASCO* 2002a; Abstract 734.
 54. Pectasides D, Varthalitis J, Kostopoulou M, et al. *An outpatient phase II study of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha-2b in combination with intravenous vinblastine in metastatic renal cell cancer*. *Oncology* 1998; 55 (1): 10-5.
 55. Hrushesky WJ, Murphy GP. *Current status of the therapy of advanced renal carcinoma*. *J Surg Oncol* 1977; 9 (3): 277-88.
 56. Gattinoni L, Alu M, Ferrari L, et al. *Renal cancer treatment: a review of the literature*. *Tumori* 2003; 89: 476-84.
 57. Heinzer H, Huland E, Huland H. *Systemic chemotherapy and chemoimmunotherapy for metastatic renal cell cancer*. *World J Urol* 2001; 19 (2): 111-9.
 58. Everson TC, Cole WH. *Spontaneous regression of cancer*. Philadelphia: WB Saunders and Co. 1966.
 59. Kavaussi LR, Levine SR, Kadmon D, Fair WR. *Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review*. *J Urol* 1986; 135: 1005-7.
 60. Snow RM, Schelhammer PF. *Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma*. *Urology* 1982; 20: 177-81.
 61. Bloom HGJ. *Regression of renal cancer*. *Cancer* 1973; 32: 1066-71.
 62. Nathan PD, Eisen TG. *The biological treatment of renal cell carcinoma and melanoma*. *Lancet Oncol* 2002; 3: 89-96.
 63. Atzpodien J, Kirchner H, Illieger HJ, et al. *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*. *B J Cancer* 2001; 85: 1130-6.
 64. *Protokół badawczy leczenia raka jasnokomórkowego nerki chemoimmunoterapią złożoną z interferonu alfa, Interleukiny-2 oraz 5-fluorouracylu, kwasu 13 cis-retinowego lub vinblastyny*. Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.
 65. Palmer PA, Vinke J, Philip T, et al. *Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2*. *Ann Oncol* 1992; 3 (6): 475-80.
 66. Jones M, Philip T, Palmer P, et al. *The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis*. *Cancer Biother* 1993; 8 (4): 275-88.
 67. Nurzyński P, Korniluk J, Wcisło G i wsp. *Chemoimmunoterapia raka jasnokomórkowego nerki. Doniesienie wstępne*. Materiały zjazdowe, Spała 2000.
 68. Hofmockel G, Langer W, Theiss M, et al. *Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of IL-2, IFN-alfa and 5-fluorouracil*. *J Urol* 1996; 156: 18.
 69. Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, et al. *Subcutaneous IL-2, IFN-alfa and continuous infusion of 5 fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: multicenter phase II trial*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2728-32.
 70. Ellerhorst JA, Sella A, Amato RJ, et al. *Phase II trial of 5-fluorouracil, IFN-alfa and continuous infusion IL-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer* 1997; 80: 2128-32.

71. Dutcher JP, Atkins M, Fisher R, et al. *IL-2 based therapy for metastatic renal cell cancer: The Cytokine Working Group Experience, 1989-1997*. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 572.
72. Tourani JM, Paster C, Berdhasr JF, et al. *Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with 5-fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential non-randomised phase II study*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2505-13.
73. Elias L, Binder M, Mangalik A, et al. *Pilot trial of infusion 5-fluorouracil, interleukin-2, and subcutaneous interferon-alpha for advanced renal cell carcinoma*. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 156-61.
74. Samland D, Steinbach F, Reiher F, et al. *Results of immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha 2 and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic renal cell cancer*. *Eur Urol* 1999; 35: 204-09.
75. Negrier S, Caty A, Lesimple T, et al. *Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without 5-fluorouracil*. *J Clinical Oncol* 2000; 24: 4009-15.
76. van Herpen CM, Janesen RL, Kruit WH, et al. *Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study*. Dutch Immunotherapy Working Party. *Br J Cancer* 2000; 8: 772-8.
77. Szczylik C, Żołnerek J, Nurzyński P, Leśniewski-Kmak K. *Chemoimmunoterapia przerzutowego raka nerki. Materiały Zjazdowe Konferencja Immunoterapia w leczeniu nowotworów – Fakty i mity*. Warszawa, listopad 2003.
78. Atzpodiën J, Hoffmann R, Franzke M, et al. *Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2 – based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma*. *Cancer* 2002; 1, 95 (5): 1045-50.
79. Kim B, Louie AC. *Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission*. *Arch Surg* 1992; 127 (11): 1343-9.
80. Tanguay S, Swanson DA, Putnam JB Jr. *Renal cell carcinoma metastatic to the lung: potential benefit in the combination of biological therapy and surgery*. *J Urol* 1996; 156 (5): 1586-9.
81. Belldegrun A, Shvarts O, Figlin RA. *Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma*. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 Suppl 1: S88-92.
82. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. *Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2001; 6, 345 (23): 1711-2.
83. Pantuck AJ, Zisman A, Chao D. *A comparison of interferon versus interleukin-2 for metastatic renal cell carcinoma*. Abstr 755. *Materiały Zjazdowe ASCO* 2002.
84. Obrocka B, Wcisło G, Nurzyński P i wsp. *Celowana terapia antyangiogenna raka nerki*. *Współcz Onkol* 2002; 4: 242-8.
85. Folkman J. *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases*. *Nat Med* 1995; 1 (1): 27-31.
86. Folkman J. *Tumor angiogenesis*. In: *Tumor angiogenesis* (Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA), Saunders, Philadelphia 1995; 206-32.
87. Żołnerek J, Rzepecki P, Sarosiek T i wsp. *Rola transplantacji komórek macierzystych krwiotworzenia i infuzji limfocytów dawcy w leczeniu przerzutowego raka nerki*. *Materiały Zjazdowe Konferencja Rak nerki, Wierzba* 2003.
88. Childs R, Chernoff A, Contentin N. *Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation*. *N Engl J Med* 2000; 343 (11): 750-8.
89. Liu Z, Smyth FE, Renner C. *Antirenal cell carcinoma chimeric antibody G250: cytokine enhancement of in vitro antibody dependent cellular cytotoxicity*. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 171-7.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Cezary Szczylik**
 Klinika Onkologii
 CSK MON
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128
 00-909 Warszawa