

# Postavenie cielenej liečby v terapii karcinómu obličky

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

V liečbe svetlobunkového karcinómu obličiek došlo v posledných rokoch k veľkým zmenám. V krátkom časovom intervale sa zverejnili výsledky viacerých klinických štúdií, ktoré potvrdili účinnosť nových biologických látok (cielenej liečby) v liečbe tohto ochorenia. Keďže armamentrium použiteľné v liečbe karcinómu obličiek bolo doposiaľ veľmi chudobné a nie veľmi efektívne, zavedenie nových biologických látok do liečby je spájané s veľkými očakávaniami. V súčasnosti už niet pochyb, že použitie cielenej liečby je veľkým prínosom v liečbe svetlobunkového karcinómu obličiek; viaceré očakávania sa však asi nenaplnia.

**Kľúčové slová:** svetlobunkový karcinóm obličiek, cieleňá liečba.

## The role of targeted therapy in the treatment of renal cell carcinoma

In the treatment of clear cell renal cell carcinoma (RCC) has been achieved a big breakthrough in the recent years. Within a short time were published outcomes of various clinical studies proving the effectiveness of the new biological agents (targeted therapy) in the treatment of RCC. Treatment options for RCC have been until now extremely limited and not effective, therefore there are big expectations regarding new biological treatment for RCC. Currently there is no doubt that the targeted therapy is a great contribution, although some of the expectations would not probably be fulfilled.

**Key words:** clear cell renal cell carcinoma, targeted therapy.

Via pract., 2009, 6 (11): 430–434

## Úvod

Svetlobunkový karcinóm je najčastejšie sa vyskytujúci nádor obličiek v dospelom veku. Patrí medzi rádio- i chemosenzitivné nádory, takže donedávna jedinou liečebnou metódou inoperabilného diseminovaného ochorenia bola imunoterapia. Kurabilita dosahovaná imunoterapiou bola nízka a kľúčovou liečebnou metódou, na ktorej záviselo vyliečenie pacienta, bola operačná liečba.

## Chirurgická liečba

Chirurgickým odstránením celej nádorovej masy dochádza k vyliečeniu nielen u pacientov s primárnym nádorom (nefrektómia), ale aj u pacientov s izolovanou jednou alebo viacerými metastázami, ktoré sa podarí kompletne resekovať. Približne jedna tretina pacientov po metastazektómii preživa viac ako 5 rokov (1). Lepšie výsledky sa dosahujú u pacientov s metachrónnymi metastázami (vznikli neskôr ako primárny nádor) v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa metastázy objavili súčasne s primárnym nádorom (synchronne metastázy). Žiadnou systémovou liečbou, ani staršou imunoterapiou, ani novšou cieleňou liečbou, sa nedajú dosiahnuť rovnako dobré alebo lepšie výsledky. Chirurgická liečba zostáva i naďalej kľúčovou liečebnou metódou, od ktorej závisí vyliečenie pacienta. Metastazektómiu je potrebné zväžiť

u všetkých pacientov so solitárnou metastázou, resp. s menším počtom metastáz, ktoré by mohli byť kompletne resekovateľné. Aj po zavedení cielenej liečby indikáciou pre začatie akejkoľvek systémovej liečby zostávajú iba chirurgicky neresekovateľné metastázy.

## Imunoterapia

V imunoterapii karcinómu obličiek sa používajú dva cytokíny: interferón-alfa (INF) a interleukín-2 (IL-2). Približne 10 – 20 % pacientov liečených cytokínmi dosiahne kompletnú remisiu ochorenia a niečo menej ako polovica z nich sa vylieči. Vysoké dávky IL-2 dosahujú lepšie výsledky ako nízke dávky IL-2 alebo INF, ale sú spojené so závažnou toxicitou. Toxicita v prvých štúdiách s IL-2 bola spojená s 2 – 4 % mortalitou a pozostávala predovšetkým z kardiotoxicity, syndrómu zvýšenej priepustnosti kapilár, multiorgánového zlyhania a kožnej toxicity (1, 2). Zlepšenie skríningu pred začatím liečby s IL-2 zameraného na zistenie poškodenia jednotlivých orgánov a preventívne použitie podpornej liečby znížilo v súčasnosti mortalitu tejto liečby na minimum, ale podávanie vysokých dávok IL-2 zostalo obmedzené na špecializované jednotky intenzívnej starostlivosti s cieleňou vyškoleným personálom. Náročnosť podávania vysokých dávok IL-2 obmedzila širšie používanie tejto terapeutickú metódy. V sú-

časnosti sa používa na vybratých pracoviskách v USA, ale v Európe sa jej použitie vo väčšej miere neuplatnilo.

Druhou látkou, ktorá našla široké uplatnenie v liečbe metastatického karcinómu obličiek, je interferón- $\alpha$  (INF). Podobne ako pri IL-2, ani pre INF nie je stanovená presná aplikačná schéma, ale panuje všeobecný konsenzus, že minimálna dávka INF používaná pri renálnom karcinóme by mala byť 10 mil IU denne aplikovaná podkožne 3 razy do týždňa. Objektívna odpoveď dosiahnuteľná touto liečbou je okolo 16 % (1), rovnako ako pri IL-2, ale kompletne dlhodobé remisie sa dosahujú zriedkavejšie. V dvoch randomizovaných štúdiách sa potvrdilo predĺženie prežívania pacientov liečenými INF o 1,5 – 7,5 mesiacov v porovnaní s pacientmi, ktorí INF nedostávali (1, 2). Toxicita INF je výrazne nižšia ako IL-2 a liečba sa vykonáva ambulantne. Viacero rokov vzbudzovalo pozornosť používanie kombinácie INF- $\alpha$  s 5-fluorouracilom a nízkymi subkutánne aplikovanými dávkami IL-2 (tzv. Atzpodienova schéma). Atzpodien a spol. dosiahli touto kombináciou výsledky podobné ako pri vysokých dávkach IL-2, avšak s výrazne nižšou toxicitou (1). Medzinárodná multicentrická štúdia porovnávajúca Atzpodienovú schému s INF nepotvrdila vyššiu účinnosť kombinovanej liečby oproti samotnému INF.

## Prognostické faktory pri metastazujúcom ochorení

Cytokíny sú efektívnou liečbou pri karcinóme obličiek, predlžujú medián prežívania, ale dlhodobý úžitok z nich má iba malá skupina pacientov. Viaceré pracoviská sa pokúsili identifikovať pacientov s vyššou pravdepodobnosťou dlhohodej odpovede na cytokíny. Najrozšírenejšie použitie sa dostalo klasifikácii vypracovanej v *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (1), ktorá rozdeľuje metastatický karcinóm obličky do troch skupín: s priaznivou, intermediárnou a nepriaznivou prognózou (tabuľka 1). Prežívanie pacientov v jednotlivých prognostických skupinách sa značne líši. Pacienti s priaznivou prognózou majú medián prežívania 20 mesiacov, s intermediárnou prognózou 10 mesiacov a s nepriaznivou prognózou iba 5 mesiacov.

Podrobnejšou analýzou súborov pacientov liečených cytokínmi sa ukázalo, že ani INF ani IL-2 nie sú účinné na mozgové metastázy a vykazujú iba malú efektívnosť na primárny nádor obličky. Neúčinnosť biologickej liečby na primárny nádor bola dôvodom na skúmanie významu nefrektómie u pacientov, ktorí majú vzdialené metastázy už v čase stanovenia diagnózy a budú potrebovať systémovú liečbu. V dvoch štúdiách sa porovnávala liečba interferónom u pacientov s disseminovanou chorobou, u ktorých bola vykonaná nefrektómia, voči pacientom bez nefrektómie. Medián prežívania pacientov s nefrektómiou bol v oboch štúdiách štatisticky signifikantne dlhší ako u pacientov liečených samotným INF (1, 2). Rozdiel v mediáne prežívania nebol síce veľký (13,6 mes. verus 7,8 mes.) (1), ale napriek tomu sa nefrektómia javí ako zmysluplný krok aj u pacientov so vzdialenými metastázami. Odstránením obličky sa vyhneme neskorším komplikáciám vyplývajúcim z poškodenia obličky nádorom a zároveň u mnohých získame touto cestou definitívnu histológiu. Vplyv nefrektómie na účinnosť inej systémovej liečby ako cytokínmi nie je presne známy.

## Cielená liečba

Termín cielená liečba (*target therapy*) sa používa pre novú skupinu biologických látok, ktorých liečebný účinok je založený na ovplyvnení biologických pochodov (liečebných cieľov) vyskytujúcich sa výlučne alebo prevažne v nádorových bunkách. Klasická cytostatická liečba ovplyvňuje rovnako všetky tkanivá, nádorové i nenádorové, a jej terapeutický efekt je založený na rozdielnej proliferácii jednotlivých tkanív. Je nešpecifická, a preto aj toxická. Od

**Tabuľka 1.** Prognostická klasifikácia metastatického karcinómu obličiek.

### Nezávislé prognostické faktory:

- Karnofského PS < 80 %
- s-LDH > 1,5 násobok hornej fyziologickej hranice
- Hb < dolná fyziologická hranica
- Korigované s-Ca > 10 mg/dl
- Absencia nefrektómie

Prognóza	Medián prežívania
<b>priaznivá:</b> žiaden negatívny prognostický faktor	20 mes.
<b>intremediárna:</b> 1 – 2 negatívne prognostické faktory	10 mes.
<b>nepriaznivá:</b> viac ako 2 negatívne prognostické faktory	4 mes.

**Vysvetlivky:** Karnofského PS: celkový výkonnostný stav hodnotený podľa Karnofského stupnice; s-LDH: sérová hladina laktátdehydrogenázy; Hb: sérová hladina hemoglobínu; s-Ca: sérová hladina kalcia.

**Tabuľka 2.** Sunitinib pri recidíve karcinómu obličiek po liečbe cytokínmi – výsledky 2 štúdií.

	Štúdia 014	Štúdia 1006	Spolu
<b>Počet pacientov</b>	63	105	168
<b>Objektívna odpoveď</b>	40 %	33 %	45 %
<b>Stabilizácia ochorenia viac ako 3 mes.</b>	33 %	23 %	-
<b>Medián trvania odpovede</b>	10+ mes.	14 mes.	11,6 mes.
<b>Medián prežívania bez progresie</b>	8,7 mes.	10,7 mes.	-
<b>Medián prežívania</b>		8,3 mes.	8,4 mes.

**Tabuľka 3.** Sunitinib v 1. línii metastatického karcinómu obličiek – výsledky randomizovanej štúdie.

	sunitinib	INF- $\alpha$
<b>Počet pacientov</b>	451	452
<b>Pacienti s priaznivou prognózou</b>	38 %	34 %
<i>S intermediárnou prognózou</i>	56 %	59 %
<i>S nepriaznivou prognózou</i>	6 %	7 %
<b>Objektívna odpoveď</b>	31 %	6 %
<b>Stabilizácia ochorenia viac ako 3 mes.</b>	48 %	49 %
<b>Medián prežívania bez progresie</b>	11 mes.	5 mes.

**Vysvetlivky:** INF- $\alpha$ : interferón- $\alpha$ .

cielenej liečby sa očakáva zvýšená efektívnosť a nižšia toxicita.

## Liečebné ciele

Svetlobunkový karcinóm obličiek je charakteristický častou stratou funkcie tumor-supresorového génu VHL (1, 2). Mutovaný VHL gén ovplyvňuje viaceré procesy, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v karcinogéze. Medzi ne patrí zvýšená angiogenéza potrebná pre rast nádoru, stimulácia proliferácie a ovplyvnenie diferenciácie buniek. Účinné zablokovanie týchto procesov dáva predpoklady dobrého liečebného efektu.

Pôsobenie rastových faktorov na bunku sprostredkujú receptory. Receptory vyššie spomínaných procesov patria medzi tyrozínkinázové receptory. Tyrozínkinázové receptory majú tri časti: extracelulárnu, membránovú a intracelulárnu. Rastové faktory (ligandy) sa naväzujú na extracelulárnu časť receptora. Súčasťou

intracelulárnej časti sú enzýmy (tyrozínkinázy), ktoré ovplyvňujú fosforyláciu bielkovín a aminokyselín (tyrozín), čím spúšťajú v bunke kaskádu metabolických procesov (intracelulárnu signálnu cestu), pomocou ktorých sa prenáša informácia z aktivovaného receptora do jadra bunky. Pôsobenie rastových faktorov je možné inhibovať zablokovaním extracelulárnej časti receptora pomocou monoklonovej protilátky alebo zablokovaním aktivity tyrozínkinázy na intracelulárnej časti receptora pomocou tzv. malých molekúl. V klinických štúdiách sa ukázala ako efektívna blokáda angiogenézy monoklonovou protilátkou bevacizumabom a malými molekulami sunitinibom, sorafenibom a pazopanibom, ktoré okrem angiogenézy inhibujú aj procesy zodpovedné za proliferáciu a diferenciáciu.

Ďalším vhodným cieľom pre liečbu karcinómu obličiek je inhibícia aktivity enzýmu mTOR. Bielkovina mTOR (*mammalian target of rapamycin*)

**Tabuľka 4.** Sorefenib pri recidíve karcinómu obličiek po liečbe cytokínmi – výsledky randomizovanej štúdie.

	sorafenib	placebo
Počet pacientov	335	327
Pacienti s priaznivou prognózou	52 %	50 %
s intermediárnou prognózou	48 %	49 %
Objektívna odpoveď	10 %	2 %
Stabilizácia ochorenia viac ako 3 mes.	52 %	35 %
Medián prežívania bez progresie	5,5 mes.	2,8 mes.
Medián prežívania	19,3 mes.	15,9 mes.

**Tabuľka 5.** Temsirolimus v liečbe pacientov s karcinómom obličiek s intermediárnou a nepriaznivou prognózou – výsledky randomizovanej štúdie.

	INF- $\alpha$	temsirolimus	temsirolimus + INF- $\alpha$
Počet pacientov	207	209	210
Pacienti s intermediárnou prognózou	24 %	31 %	24 %
s nepriaznivou prognózou	76 %	69 %	76 %
Objektívna odpoveď	4,8 %	8,6 %	8,1 %
Stabilizácia ochorenia viac ako 6 mes.	15,5 %	32,1 %	28,1 %
Medián prežívania bez progresie	3,1 mes.	5,5 mes.	4,7 mes.
Medián prežívania	7,3 mes.	10,9 mes.	8,4 mes.

**Vysvetlivky:** INF- $\alpha$ : interferón -alfa

je intracelulárna kináza, ktorá reguluje bunkovú odpoveď na prísun energie a výživy. Jej účinok závisí na viacerých rastových faktoroch, mitogénoch a inzulíne. Ak má bunka dostatočné zásoby energie a výživy, alebo je stimulovaná príslušnými rastovými faktormi, mTOR spustí transláciu bielkovín zodpovedných za rast a proliferáciu buniek a zároveň stimuluje angiogenézu (1). Zablokovanie funkcie mTOR funkcie pomocou malých molekúl (temsirolimus, everolimus) sa ukázalo ako účinné v liečbe svetlobunkového karcinómu obličiek.

### Výsledky klinických štúdií

Vyššie spomenuté lieky sa testovali vo viacerých štúdiách, do ktorých boli zaradení pacienti s rôznou prognózou ochorenia a v rôznych štádiách ochorenia. Prvé štúdie sa zamerali na pacientov predliečených cytokínmi (2. línia liečby). Výsledky dosiahnuté sorafenibom (1) a sunitinibom (2) v tejto skupine pacientov boli veľmi priaznivé (tabuľka 2). V priamej porovnávej štúdií sa potvrdilo, že podávaním sorafenibu možno dosiahnuť vyšší počet objektívnych odpovedí (parciálne remisie a dlhodobá stabilizácia), predĺžiť čas do progresie i celkové prežívanie pacientov. Veľmi podobné výsledky sa dosiahli aj podávaním sunitinibu, tento však nebol testovaný v porovnávej štúdií ako sorafenib. Predbežné výsledky (klinické výsledky

v štúdií 2. fázy klinického skúšania) boli také presvedčivé, že Americký úrad pre dohľad nad liekmi a potravinami (FDA) nepripustil zorganizovanie porovnávej štúdie. Výsledky dosiahnuté oboma preparátmi boli veľmi dobré, ale určitým sklamaním bol fakt, že žiadny pacient nedosiahol kompletnú remisiu ochorenia (t. j. kompletné vymiznutie ochorenia), čo by dávalo predpoklad vyliečenia. Prakticky všetci pacienti zrecidivovali počas liečby alebo krátko po jej skončení, ak ju bolo treba ukončiť pre toxicitu. Najčastejšou toxicitou sunitibu bola slabosť, hnačka, stomatitída, dermatitída a hypertenzia. V laboratórnom obraze sa najčastejšie pozorovala neutropénia, zvýšenie sérovej lipázy a anémia. Najčastejšie nežiaduce účinky sorafenibu boli kožná a gastrointestinálna toxicita, hypertenzia, slabosť, senzorická neuropatia a pľúcna toxicita.

Podobné výsledky sa dosiahli použitím biologických látok aj v 1. línií liečby metastatického ochorenia. V jednej porovnávej štúdií sa porovnával efekt sunitinibu voči INF (1) a v dvoch štúdiách efekt kombinácie bevacizumabu s INF voči samotnému INF (1, 2). Počet objektívnych odpovedí a prežívanie do recidívy boli v týchto štúdiách približne dvojnásobné v porovnaní s INF, ale dosiahnutie kompletnej remisie bolo veľmi ojedinelé. Častočným sklamaním bola aj dĺžka prežívania pacientov liečených cieľnou terapiou. Vo všetkých štúdiách pacienti liečení

cieľnou liečbou prežívali dlhšie ako pacienti liečení samotným INF, ale tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný (1, 2, 3). K malému rozdielu v prežívaní medzi experimentálnym a kontrolným ramenom iste prispela aj tzv. následná liečba. Pacienti boli zo štúdií vyradení, keď došlo k progresii ochorenia alebo závažnej toxicite. Po vyradení zo štúdií mohli byť liečení podľa uváženia lekára. Približne polovica pacientov liečená samotným INF v rámci štúdie dostávala po vyradení zo štúdie cieľnú liečbu, čo mohlo podstatne skresliť výsledky celkového prežívania. Tento predpoklad potvrdzuje aj fakt, že v sunitinibovej štúdií bol u pacientov, ktorí nedostávali žiadnu následnú liečbu, rozdiel v prežívaní štatisticky signifikantný. V obidvoch štúdiách s bevacizumabom sa však štatisticky významný rozdiel ani v takejto skupine pacientov nepotvrdil. Toxicita bevacizumabu s INF je rozdielna v porovnaní so sunitinibom. Pri liečbe bevacizumabom s INF sa častejšie vyskytuje nefrotoxicita (proteinúria) a krvácanie. Menej často sa vyskytuje slabosť, hnačky, kožná toxicita a mukozitída. Výskyt hypertenzie je približne rovnaký.

Všetky tri štúdie boli zamerané iba na pacientov s priaznivou a intermediárnou prognózou. Na pacientov s nepriaznivou prognózou sa zamerala jediná štúdia, v ktorej sa testovalo temsirolimus voči kombinácii temsirolimus + INF a samotnému INF. Podávanie samotného temsirolimu prinieslo lepšie výsledky ako kombinácia temsirolimus + INF alebo samotný INF (tabuľka 2). Najčastejšou toxicitou bola asténia. V porovnaní s INF sa pri liečbe s temsirolimom častejšie pozoroval rash, periférne edémy a stomatitída.

Výsledky vyššie spomínaných klinických štúdií nastolili mnohé otázky. Hlavnou otázkou je, či sú výsledky štúdií dostatočným dôkazom, aby sa nové cieľné lieky nahradili INF u všetkých pacientov. Vyššie spomínané štúdie sú dobre zostavené, je do nich zaradený dostatočný počet pacientov, výsledky nie sú protirečivé, takže ich skutočne môžeme akceptovať ako podklad pre zmenu klinickej praxe. Výsledky štúdií jasne potvrdili, že nové lieky prinášajú väčšine pacientov väčší benefit ako samotný INF. Liečba cytokínmi (vysoké dávky IL-2 alebo INF) však dokáže natrvalo vyliečiť veľmi malý počet pacientov (menej ako 10 %), čo nové biologické látky asi nedokážu. V súčasnosti nevieme jednoznačne vyselektovať skupinu pacientov, ktorí by mohli dlhodobo profitovať z liečby cytokínmi. Väčšina pracovísk sa zhoduje, že túto liečbu by sme mali ponúknuť iba pacientom, ktorí majú malo agresívnu, pomaly progredujúcu chorobu lokalizovanú v mäkkých tkanivách alebo pľúcach. Počas liečby

INF treba starostlivo sledovať dynamiku ochorenia a v prípade progresie ukončiť liečbu INF a podať pacientovi biologické látky. Oneskorené podanie biologických látok by nemalo byť spojené s poškodením pacienta, lebo klinické štúdie ukázali, že pacienti, ktorí začali dostávať najprv INF a biologické lieky dostali neskôr až pri progresii, prežívali rovnako ako pacienti, ktorí dostávali biologické látky od začiatku.

Ďalšou otvorenou otázkou zostáva výber preparátu v jednotlivých líniiach liečby. Výsledky klinických štúdií poukazujú, že najvhodnejšou liečbou v 1. línii pre skupinu pacientov s nepriaznivou prognózou je temsirolimus. Pre pacientov s priaznivou interemediárnou prognózou sa nám ponúkajú dve možnosti: sunitinib alebo kombinácia bevacizumabu s INF. Výsledky oboch sú približne rovnaké, iba dĺžka prežívania mierne favorizuje sunitinib. Toxicita oboch liečob je síce rozdielna, ale jej závažnosť je približne rovnaká. Takže výber preparátu najviac ovplyvní asi cena. Štandardnou liečbou pre pacientov, ktorí zrecidivovali po cytokínoch, je sorafenib alebo sunitinib. Pre pacientov, ktorí zrecidivovali po biologických látkach, nemáme na Slovensku zatiaľ štandardnú 2. líniiu liečby. V priamej porovnávacej štúdií, výsledky ktorej sa zverejnili minulý rok, potvrdil svoju efektívnosť pre túto skupinu pacientov everolimus (2). V súčasnosti prebieha v Európskej únii registračný proces everolimu, ktorý sa stane štandardným liekom pre túto skupinu pacientov.

Cielená liečba čiastočne splnila naše očakávania, dokázala vyššiu efektívnosť ako staršie protinádorové lieky. Nesplnila však naše očakávania o menšej toxicite. Závažné vedľajšie účinky spojené s podávaním vyššie spomínaných liekov (hematologická toxicita, hypotyreóza, hypertenzia, kardiálny toxicita, krvácanie, tromboembolická choroba) nie sú síce veľmi časté a prakticky vždy sú reverzibilné. Väčším problémom sa však javia menej závažné a častejšie sa vyskytujúce vedľajšie účinky ako slabosť, únava, mukozitída, kožná toxicita a pod. Biologické preparáty dostáva pacient dlhodobo, mnohokrát až do konca života, a preto aj nižšie stupne toxicity významne ovplyvňujú kvalitu jeho života. Pozornosť preto vzbudili výsledky štúdie s pazopanibom zverejnené v tomto roku (2). Pazopanib je preparát podobný sunitini-

bu alebo sorafenibu a jeho účinnosť sa ukazuje ako porovnateľná s týmito preparátmi, pričom toxicita sa zdá byť nižšia. Definitívne miesto pazopanibu v liečbe svetlobunkového karcinómu obličky určia ďalšie štúdie.

## Záver

Cielená liečba znamená prelom v liečbe pokročilého karcinómu obličky, hoci výsledky, ktoré sa ňou dosiahli, ani zďaleka nie sú uspokojivé. Významným prínosom štúdií s cieľnou liečbou je potvrdenie našich predstáv o patogenéze tohto ochorenia. Otvárajú sa tým ďalšie možnosti testovania biologických látok, ktoré by podľa našich predstáv mali zasahovať do procesov vedúcich k vzniku a rozvoju karcinómu obličky.

## Literatúra

1. Middleton RG. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1967; 97: 973 s.
2. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889 s.
3. Lotze MT, Chang AE, Seipp CA et al. High-dose recombinant interleukin 2 in the treatment of patients with disseminated cancer: responses, treatment-related morbidity and histologic findings. *JAMA* 1986; 256: 3117 s.
4. Ouesada JR. Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1989; 34: 80 s.
5. Pyrhönen 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
6. MRCRC. 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.
7. Atzpodien J, Hanninen EL, Kirchner H et al. Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 497 s.
8. 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: 2530 s.
9. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655 s.
10. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
11. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
12. Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, Buys CH, Maher ER. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary re-

nal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumorigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22: 200–209.

13. Gallou C, Joly D, Mejean A et al. Mutations of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: definition of a risk factor for VHL patients to develop an RCC. *Hum Mutat* 1999; 13: 464–475.
14. Hudson CC, Liu M, Chiang GG et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 7004–7014.
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–34.
16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21): 2516–2524.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 11, 356(2):115–124.
18. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 22, 370(9605): 2103–2111.
19. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 20, 26(33): 5422–5428.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 1, 27(22): 3584–3590.
21. Escudier J, Bellmunt J, Negrier S et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s. (suppl; abstr 5020).
22. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J et al. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18 s. (suppl; abstr LBA5019).
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 31, 356(22): 2271–2281.
24. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 9, 372.
25. Sternberg CN, Szczylik C, Lee E et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s. (suppl; abstr 5021).

Článok je prevzatý z *Onkológia (Bratisl.)*, 2009; roč. 4 (5): 275–278.

**doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.**  
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ,  
Bratislava  
Klenová 1, 833 01 Bratislava  
mardiak@nou.sk



Viac informácií nájdete na

[www.viapractiva.sk](http://www.viapractiva.sk)