

Užití cytokinů v léčbě metastazujícího renálního karcinomu ve stínu biologické léčby

Šárka Lukešová, Otakar Kopecký

II. interní klinika FN a LF UK v Hradci Králové a Oddělení klinické onkologie Oblastní nemocnice Náchod, a.s.

Ačkoliv představují maligní nádory ledvin 1–2 % všech maligních tumorů, jejich incidence v ČR je nejvyšší na světě. Vzhledem k jejich chemo a radiorezistenci představovala léčba cytokiny u metastazujícího renálního karcinomu velký pokrok. S objevem biologické léčby vyvstává otázka jejich správného dalšího užívání, jejich indikace ve správný čas správnému pacientovi. Nad těmito otázkami se zamýšlí následující sdělení.

Klíčová slova: renální karcinom, IFN- α , IL-2, sorefenib, sunitinib.

The use of cytokines in the treatment for metastatic renal carcinoma in the context of biological therapy

Although malignant renal tumors account for 1–2 % of all malignant tumors, their incidence in the Czech Republic is the highest in the world. Given the chemo- and radioresistance of malignant tumors, the use of cytokines in the treatment for metastatic renal carcinoma represented a major advance. The advent of biological therapy has raised the issues of their appropriate further use and their indication in the right patient at the right time. These issues are dealt with in the present paper.

Key words: renal carcinoma, IFN- α , IL-2, sorefenib, sunitinib.

Onkologie 2009; 3(2): 114–119

Maligní nádory ledvin představují 1–2 % všech maligních tumorů. V 85 % se jedná o renální karcinom, který je vysoce vaskularizovaným nádorem. Je typický tím, že časným stadiím tohoto nádoru chybí varující klinické příznaky (26). V okamžiku stanovení diagnózy jsou přítomny vzdálené metastázy u 20–30 % pacientů. Po nefrektomii se metastázy objevují až ve 30 % do 2 let (především stadia T3a, b, c). Pouze 10 % nemocných s diseminovaným onemocněním má šanci na pětileté přežití (9, 16, 54). Ovšem délka přežití může být velmi variabilní, v závislosti na různých prognostických faktorech (32).

Celosvětově je každoročně diagnostikováno 208 000 osob s touto nemocí. Závažnost demonstruje i vysoká mortalita, která u metastatického renálního karcinomu (mRCC) činí 102 000/rok (41).

V porovnání s ostatními vyspělými zeměmi je incidence RCC v České republice nejvyšší na světě, cca 2 800 pacientů. Přibližně 20 % představuje mRCC (cca 560 pacientů + cca 200 pacientů progreduje z ostatních stadií) (29), předpokládáných 65 % pacientů je léčeno.

Základem je léčba chirurgická – nefrektomie, parciální resekce ledviny či enukleace tumoru, chirurgické odnětí resektabilních metastáz. Karcinom ledviny neodpovídá dobře na tradiční systémovou léčbu, je chemo- a radiorezistentní, gestageny mají pouze roborující efekt. Sporadicky pozorovaná regrese metastáz po odstranění primárního tumoru přispěla k zavedení imunoterapie karcinomu ledviny, při které

jsou využívány interferon-alfa a interleukin-2. Oba preparáty vykazují nízkou, ale přesto re-produkovatelnou odpověď na léčbu u 10–20 % pacientů s tím, že dlouhodobá odpověď je pozorována méně než u 5 % pacientů. Celkové přežití nemocných s mRCC při léčbě cytokiny je přibližně 1 rok (18, 29, 30, 33, 37, 52).

Léčba cytokiny představovala mnoho let pilíř v léčbě mRCC. Tento pilíř ovšem postupně doznával statisticky významných trhlin.

Podle současných platných doporučení pro léčbu jsou cytokiny v diagnóze mRCC doporučeny pouze pro skupinu pacientů s dobrou prognózou, u pacientů se střední prognózou není efekt podávání cytokinů jednoznačný (13, 38). U nemocných patřících do nepříznivé prognostické skupiny nelze očekávat přínos léčby cytokiny.

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem pro dobu přežití pacientů s renálním karcinomem je stadium (TNM). Na základě retrospektivních analýz pacientů s mRCC byly identifikovány další klinické charakteristiky, podle kterých lze nemocné zařadit do skupiny s rozdílnou prognózou (32). Mezi základní prognosticky nepříznivé faktory, vypracované MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), u mRCC patří výkonnostní stav (PS, performance status podle Karnofského) pod 80 %, LDH nad 1,5 násobek horní normy, hemoglobin pod dolní limit normy, sérová koncentrace kalcia nad 2,5 mmol/l, absence nefrektomie. Zařazení do rizikové skupiny určuje

počet rizikových faktorů. Pokud není přítomen žádný uvedený rizikový faktor, jedná se o pacienta s příznivou prognózou, kde medián doby přežití je 20 měsíců, při přítomnosti jednoho až dvou rizikových faktorů jde o pacienta s intermediární prognózou (medián přežití 10 měsíců) a při přítomnosti 3 a více faktorů jde o pacienta s nepříznivou prognózou (medián přežití 4 měsíce).

Jaký typ pacientů bude mít z léčby cytokiny největší profit? Na tuto otázku se snaží odpovědět následující sdělení.

V současné době jsou prověřeny a schváleny pro léčbu mRCC interferon alfa (IFN- α) a interleukin 2 (IL-2). Zatímco IFN- α v monoterapii vede k poměrně malému zlepšení přežití u širšího spektra pacientů, vysokodávkovaný IL-2 vede u malé skupiny pacientů ke kompletní, dlouhodobé odpovědi na léčbu (20, 31).

Yang a kol. prokázali signifikantně vyšší response rate (RR) u pacientů (156 pacientů) s vysoce dávkovaným rIL-2 (21 %), než u pacientů (150 pacientů) s nízké dávkovaným rIL-2 (13 %). Nebyl však nalezen rozdíl v celkovém přežití a morbidita byla vyšší v první skupině (52).

Pacienti s PS 1 a vyšším, s ponechaným primárním tumorem nebo jaterními či kostními metastázami vykazovali menší počet léčebných odpovědí (30).

Výsledky pozdější studie NCI hodnotící efekt IL-2 v závislosti na dávce u 200 nemocných s RCC vyzněly ve prospěch vysokých léčebných dávek ve smyslu procenta léčebných odpovědí, ale

nebyl nalezen signifikantní rozdíl v mediánu přežití (53).

V roce 1992 FDA (Food and Drug Administration) stanovilo na podkladě předchozích studií z let 1986–1992 léčebný protokol, v němž byl podáván rIL-2 v dávce 600 000 IU/kg intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dní (14 dávek) a cyklus se opakoval po 9denní pauze. CR (kompletní remise) byla pozorována u 4 % pacientů, PR (parciální remise) u 8 % pacientů, s celkovým RR 15 %. (20) Medián přežití u 255 pacientů byl 16,3 měsíce. Většina nemocných, kteří vykazovali odpověď na léčbu, měla měkkotkáňové postižení, především plicní a uzlinové metastázy. Do této studie však byli zařazeni nemocní v dobrém biologickém stavu (PS 0 nebo 1).

Po přehodnocení studie v roce 1997 autoři uváděli RR u 15 % (37 pacientů), 7 % (17 pacientů) s CR a 8 % (20 pacientů) s PR. Navýšení léčebných odpovědí bylo dáno zahrnutím nemocných po chirurgickém odstranění zbytkové choroby po předchozí PR (17). Shrnutím údajů ze 7 nerandomizovaných studií Fisher a kol. ukázal, že asi 9 % pacientů může mít při léčbě vysokodávkovaným IL-2 kompletní nebo dlouhotrvající remisi (18). Tyto údaje lze však těžko interpretovat vzhledem k nedostatečným kontrolním souborům.

Vyhodnocení všech studií na celkovém počtu 1 700 nemocných s RCC prokázalo, že objektivní odpovědi (CR nebo PR) bylo dosaženo podáváním vysokodávkovaného rIL-2 u 15–16 % pacientů (8). Nejdůležitějším prognostickým faktorem byl PS (ECOG 1-2) (20). Pacienti bez nefrektomie a pacienti s kostními nebo jaterními metastázami vykazovali horší odpověď na léčbu rIL-2 (20).

Zařazení pacientů s dobrým PS do léčby bylo spojeno s nižší morbiditou a mortalitou. Vyřazení pacientů s kardiopulmonálními poruchami ze souboru nemocných snížilo výskyt závažných toxických projevů. Negrier doložil, že rozdílné počty léčebných odpovědí v různých studiích závisí velkým dílem na výběru pacientů (35). Nemocní s metastatickým zasažením jater též neprofitují z léčby cytokiny (37). Tato pracovní skupina stanovila čtyři nezávislé prediktivní faktory rychlé progresy při léčbě cytokiny: již zmíněnou přítomnost jaterních metastáz, krátký interval od objevení se renální tumoru k objevení se metastáz (pod 1 rok), více než jednu lokalizaci metastáz a zvýšený počet neutrofilů. Pacienti, u kterých se vyskytla kombinace alespoň třech těchto faktorů, měli 80 % pravděpodobnost rychlé progresy navzdory léčbě (38). Nebyla podpo-

řena léčba cytokiny u pacientů s intermediární prognózou (39).

Celkově lze říci, že léčba vysoce dávkovaným rIL-2 byla akceptovatelná u pacientů s nezávažnými nebo žádnými komorbiditami a s výborným PS (12).

Kombinace INF- α + IL-2 je v ČR velmi oblíbená a vychází krom empirických zkušeností z dat Atzpodiena, kde výše zmíněná kombinovaná léčba prokázala u mRCC superioritu v délce přežívání nad monoterapií INF- α (3). V randomizované studii porovnávali u celkem 341 pacientů 3 léčebné režimy: v rameni A (n=132) s.c. IFN-alfa, s.c. IL-2 a i.v. 5-FU; v rameni B (n=146) stejný režim navíc s p.o. kyselinou 13-cis-retinovou; rameno C (n=63) s.c. IFN-alfa s vinblastinem. Ramena A, B a C vykazala tyto objektivní odpovědi: 31 %, 26 % a 20 %. Rameno B, ale ne rameno A, vykazalo signifikantní zlepšení intervalu do progresy (PFS) ve srovnání s ramenem C (p=0,0248). Obě ramena A (medián celkového přežití 25 měsíců, p=0,0440) a rameno B (medián celkového přežití 27 měsíců, p=0,0227) vedla k signifikantnímu zlepšení celkového přežití (OS) v porovnání s ramenem C (medián OS, 16 měsíců).

Tato pracovní skupina rovněž provedla 4ramennou randomizovanou studii k porovnání účinnosti režimů založených na IFN-alfa a IL-2 u 379 pacientů s mRCC. Pacienti s plicními metastázami, rychlostí sedimentace erytrocytů < nebo = 70 mm h⁻¹ a počtem neutrofilů < nebo = 6 000 μ l byli randomizováni do 2 skupin, v první skupině bylo rameno A léčné: sc-IL-2, sc-IFN-alpha2a, p.o. 13-cis-kyselina retinovou (n=78), nebo rameno B: léčené jako skupina A a navíc IL-2 inhalačně (n=65). Všichni další (skupina druhá) byli randomizováni do ramene C: léčeném jako rameno A plus nitrožilním podáním 5-fluorouracilu (iv-5-FU) (n=116), nebo rameno D: léčeném jako rameno A plus p.o. Capecitabine (n=120). Medián celkového přežití (OS) byl 22 měsíce (rameno A; 3letý OS: 29,7 %) a 18 měsíců (rameno B; 3letý OS: 29,2 %) ve skupině první, a 18 měsíců (rameno C; 3letý OS: 25,7 %) a 16 měsíců (rameno D; 3letý OS: 32,6 %) ve skupině druhé. Nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl v OS, v intervalu do progresy a v objektivní odpovědi mezi rameny A a B, a mezi rameny C a D. Přidání p.o. capecitabinu, i.v. 5-FU či krátkodobé inhalační léčby IL-2 nepřineslo benefit v přežití u dané skupiny pacientů s mRCC (4).

Atkins a kol. (2) ve své randomizované studii fáze 2 s podáváním vysokodávkovaného rIL-2 s a bez rINF- α nenašli rozdíl v odpovědi u žádné

skupiny. Navíc při přidání rINF- α byla pozorována vyšší toxicita.

Randomizovaná tříramenná studie Negriera a francouzské imunoterapeutické skupiny studovala 425 pacientů léčených buď samotnou kontinuální intravenózní infuzí rIL-2 (18MIU/m²) nebo kombinací lidského IL-2 (18MIU/m² denně) a rINF- α (6MIU 3x týdně), nebo lidským INF- α samotným (18MIU 3x týdně) (39). Výsledky z 10. týdne léčby vykazovaly, že kombinované rameno mělo vyšší RR (18,6 %) než rameno se samotným rINF- α (7,5 %) nebo se samotným rIL-2 (6,5 %). Signifikantní byla toxicita kombinovaného ramene, vysoká byla mortalita spojená s léčbou. Ačkoliv v kombinovaném rameni byl vyšší RR, nebyl signifikantní rozdíl v celkovém přežití mezi všemi třemi rameny (v kombinovaném rameni 12 měsíců, v rameni s rINF- α 13 měsíců, v rameni s rIL-2 17 měsíců).

Francouzská studie PERCY QATTRO potvrdila, že podávat IL-2 pacientům s mRCC a středně závažnou prognózou dle MSKCC nevede ke klinickému benefitu (39). Tato studie porovnávala u pacientů s intermediární prognózou medroxyprogesteron acetate (MPA rameno), rINF- α (9MIU 3x týdně) (IFN rameno), podkožní rIL-2 (18 MIU 5 dní v týdnu po 2 cyklech po 4 týdnech) (IL-2 rameno), a kombinovaný podkožní rIL-2 (18 MIU 5 dní v týdnu 2 cykly po 4 týdnech) s rINF- α (6 MIU 3x týdně) (IFN/IL-2 rameno) (39). Do každého ramene bylo zařazeno minimálně 114 pacientů, celkově bylo zařazeno 492 pacientů. Porovnání ramen s interferonem a bez interferonu nevykázalo rozdíl v celkovém přežití (15,4 versus 15,1 měsíců). Ani při porovnání ramen s IL-2 a bez IL-2 nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití (15,7 měsíců versus 14,9 měsíců; p=0,52). Nebyl nalezen rozdíl v přežití mezi všemi rameny (MPA 14,9 měsíců, IFN 15,2 měsíce, IL-2 15,3 měsíce, IFN/IL-2 16,8 měsíců). RR na 6 měsících byl 1,6 % pro MPA rameno, 8,7 % pro IFN rameno, 4,2 % pro IL-2 rameno a 7,1 % pro IFN/IL-2 rameno. Na podkladě těchto pozorování bylo rozhodnuto, že cytokiny nebudou používány v léčbě pacientů s RCC s intermediární prognózou. V randomizované studii fáze 3, McDermott a kol. porovnávali kombinaci rIL-2 (5 MIU/m², podkožně každých 8 hodin ve 3 dávkách denně, vždy 5 dnů v týdnu, celkem 4 týdny) a rINF- α (5 MIU/m², podkožně, 3x týdně 4 týdny) každých 6 týdnů s vysokodávkovaným rIL-2 (600 000 IU/kg na dávku, intravenózně, každých 8 hodin 1.–5. den a 15.–19. den) po 12 týdnech (30). Na rozdíl od jiných studií byli pacienti děleni během léčby, na podkla-

dě ECOG (0 nebo 1), jaterních nebo kostních metastáz, a primární nefrektomie. Studie zahrnovala 192 pacientů. RR byl 23 % u skupiny s vysokodávkovaným rIL-2, 9,9 % u podávání podkožního rIL-2 a podávání rINF- α . Celkový medián přežití nebyl signifikantně odlišný, 17,5 měsíců a 13 měsíců ($p=0,24$). U pacientů bez nefrektomie a s jaterními nebo kostními metastázami vykazoval vysoce dávkovaný rIL-2 delší medián celkového přežití (14,7 % versus 8,0 %; 12,4 % versus 8,2 %). Tato studie vedla při porovnání všech pacientů k závěru, že podávání vysokodávkovaného rIL-2 vykazuje lepší výsledky než kombinace podkožně podávaného rIL-2 a rINF- α .

Přesné určení genotypu pacientů, kteří mají největší šanci odpovědět na léčbu IL-2, je zatím v nedohlednu, přesto první práce již takovou profilaci naznačují. Např. pacienti s vyšší expresí karboanhydrázy IX lépe reagují na léčbu IL-2 (46, 49).

Někteří autoři se snaží odhalit histologické prediktory odpovědi na léčbu IL-2. Upton a kol. uvádějí, že pacienti s nesvětlobuněčným renálním karcinomem či se světlobuněčným s papilárním, ne alveolárním, a/nebo více než 50 % zrnitými prvky odpovídají hůře na léčbu IL-2 a mají být směřováni k jiné léčbě (50).

Kontraindikace užívaných cytokinů dle SPC jsou následující (47, 48):

Kontraindikace IL-2:

- ECOG PS ≥ 2 ,
- ECOG PS ≥ 1 , + více než 1 orgán postižený metastázami a méně než 24 měsíců mezi první diagnózou primárního tumoru a indikací k léčbě IL-2,
- vážné srdeční onemocnění (současné a/nebo v anamnéze),
- akutní těžké infekční onemocnění vyžadující antibiotickou léčbu,
- pacienti s $pO_2 < 60$ mm Hg v klidu,
- pacienti s vážnou dysfunkcí životně důležitých orgánů,
- metastázy do CNS nebo záchvatovitě onemocnění CNS (krom pacientů s úspěšně odléčenými metastázami do mozku – negativní CT, neurologická stabilizace),
- známá precitlivělost na lidský rekombinantní interleukin-2,
- hodnoty leukocytů $< 4 \times 10^9/l$,
- trombocyty $< 100 \times 10^9/l$,
- hematokrit $< 30\%$,
- hodnoty bilirubinu a kreatininu mimo normální rozmezí,
- pacienti s orgánovými transplantáty,

- pacienti s předpokládanou léčbou kortikoidy,
- autoimunitní onemocnění.

Kontraindikace INF- α :

- hypersenzitivita na rekombinantní interferon alfa-2a nebo na kteroukoli složku daného léčivého přípravku,
- vážné srdeční onemocnění nebo jakákoli srdeční choroba,
- vážná ledvinová, jaterní nebo myeloidní dysfunkce,
- záchvaty a/nebo porušená funkce centrálního nervového systému,
- chronická hepatitida doprovázená pokročilým dekompenzujícím jaterním onemocněním, cirhózou jater nebo proběhlou či trvajícím léčbou imunosupresivy,
- benzylalkohol (u kojenců a malých dětí),
- kombinace s ribavirinem (u současné chronické HCV).

Nežádoucí účinky

Závažné toxické projevy rIL-2 souvisejí s poškozením endotelu (21). Zvýšení cévní permeability vede k extravazaci intravaskulární tekutiny do mezibuněčných prostor a vzniku otoků. Nejčastějším nežádoucím projevem je hypotenze (96 %), akutní infarkt myokardu (2 %), srdeční arytmie (14 %), respirační insuficience (30 %), renální postižení s oligurií (81 %), neurologické postižení včetně agitovanosti a zmatenosti (82 %), nauzea a zvracení (81 %), průjem (81 %) (27). „Capillary leak syndrom“ v plicním řečišti imituje „respiratory distress syndrom“. Při léčbě vysokodávkovaným rIL-2 je proto nutné monitorovat vitální funkce pacienta.

Mezi nežádoucí účinky IFN- α patří především horečka, únava, celková slabost, anorexie, ztráta na váze, bolesti hlavy, svalů a kloubů (14, 15). Protože většina těchto příznaků připomíná virovou infekci, nazývají se „flu-like syndrom“ (23). V akutním stadiu je možno tyto příznaky tlumit paracetamolem nebo nesteroidními antirevmatiky. Většinou se tyto příznaky v průběhu léčby zmírňují nebo odezní. Únava je nejběžnější symptom spojený s dlouhodobým užíváním IFN- α , vyskytující se u více než 70 % pacientů, obvykle závislý na dávce. Přesný mechanismus rozvoje únavy není znám. Účast se přisuzuje psychologické i neuromuskulární složce. Chronická únava je obvykle zhoršována kontinuální léčbou, je na dávce závislá, nereaguje na léčbu steroidy a protizánětlivými léky (24).

Častým nežádoucím účinkem léčby IFN- α je hematologická toxicita (1). Tlumivý vliv IFN- α na

buněčný růst se přirozeně projevuje granulocytopenií, trombocytopenií, poklesem hemoglobinu a hematokritu. Leukopenie je reverzibilní, ale bývá limitujícím faktorem léčby.

Zásah IFN- α do imunity se nemusí projevit jen žádoucím protinádorovým efektem, ale také indukci autoimunity, a to buď zhoršením již preexistujícího onemocnění, či indukci nového či latentního onemocnění (19). Bylo popsáno autoimunní poškození v oblasti endokrinního a hematopoetického systému, autoimunní postižení ledvin a kůže (psoriáza). Asi u 1 % pacientů se mohou vyskytovat dysfunkce štítné žlázy (25, 44).

K častým projevům toxicity IFN- α patří zvýšení jaterních enzymů (28).

Poškození nervového systému se týká jak periferních nervů, tak i centrálního nervového systému. Po IFN- α bývají zaznamenány psychické změny ve smyslu deprese, nespavosti, zhoršení paměti, podrážděnosti, bolestí hlavy až přímo psychotické projevy a neurologické změny (extrapyramidové příznaky), deprese, zhoršení paměti, snížení sexuálního libida a potence (10, 51).

V oblasti kardiiovaskulární se může jako nežádoucí účinek podávání IFN- α objevit hypotenze, hypertenze, poruchy srdečního rytmu, a to častěji u nemocných s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční. Podávání IFN- α může vést k manifestaci ischemické choroby srdeční, výjimečně je po něm pozorována městnavá srdeční slabost. V souvislosti s aplikací IFN- α byl popsán i vznik akutního infarktu myokardu, dále i selhání pravé komory srdeční při náhlém vzniku plicní hypertenze (11).

Někdy může léčba IFN- α působit ztrátu vlasů, výjimečně retinopatii. U některých nemocných IFN- α zvyšuje hladinu lipidů v krvi.

Ačkoliv není IFN- α nefrotoxický, při léčbě bývá pozorována proteinurie a byly popsány i případy nefrotického syndromu a intersticiální nefritidy. Ojedinele byl popsán i případ reverzibilního akutního selhání ledvin na bazi akutní tubulární nekrózy (34, 45).

Léčba cytokiny (IFN- α , IL-2) musí být bedlivě zvažována u nemocných s komorbiditami (onemocnění kardiální, plicní renální, hepatální a onemocnění CNS). Podávání IL-2 v první linii však zůstává stále otevřené vzhledem k již zmíněné možnosti dosáhnout dlouhotrvající remise, která se však týká méně než 10 % nemocných. Po podání IFN- α může dojít ke zhoršení kvality života projevujícím se únavou, neuropsychiatrickým onemocněním, autoimunitními komplikacemi.

Na základě uvedených skutečností někteří autoři odhadují, že až 80 % pacientů s mRCC je nevhodných k léčbě cytokiny (36).

V průběhu posledních 3 let došlo k dramatickým změnám na poli terapie mRCC díky zavedení nových molekul – tzv. „biologické terapie“, kam patří sorafenib, sunitinib, bevacizumab, temsirolimus a everolimus. 20 dalších nových inhibitorů tyrozinkináz (TKI) je v počátečních fázích klinických zkoušek (43).

Právě u pacientů s cytokin refrakterním karcinomem ledviny byla poprvé prokázána v druhé linii léčby klinická účinnost u sorafenibu a sunitinibu, v dalších studiích byla prokázána jejich účinnost v léčbě první linie. Sorafenib jako jediný současný zástupce biologické léčby má prokázanou účinnost u pacientů nevhodných k léčbě cytokiny (6, 40). Většina studií zvolila jako kontrolní rameno léčbu IFN- α , IL-2 nebyl použit v žádné ze studií fáze III ani v monoterapii, ani v kombinaci. Na nemocné v prognosticky nejméně příznivé skupině byla zaměřena pouze studie s temsirolimem. Zajímavou je u biologické léčby otázka sekvenční aplikace, která je pravděpodobná při nezkrížené rezistenci (např. sorafenib/sunitinib po bevacizumabu, sorafenib po sunitinibu atd.) (42). Do budoucna bude nutno odpovědět na možnosti kombinace též ve smyslu současného podání více druhů biologické léčby a kombinace podání cytokinů a biologické léčby. Hipp a kol. sledovali na myších modelech ovlivnění (inhibici) funkce dendritických buněk po podání sorafenibu, ale ne sunitinibu. Sorafenib neovlivnil proliferaci a funkci T buněk, ale jeho aplikace signifikantně zredukovala indukci antigen-specifických T buněk po imunizaci OVA (257-264) peptidem (na rozdíl od sunitinibu) (22). Ovlivnění buněk imunitního systému je tedy oběma inhibitory kináz rozdílné a bude nutné ho dále prověřit zvláště z důvodu možného užití kombinace cytokinové a biologické léčby.

Ani cílená biologická léčba není bez nežádoucích účinků, které mají odlišné spektrum ve srovnání s konvenční chemoterapií či imunoterapií. Vedle únavy a nauzey je to kožní rush a návaly horka, palmoplantární erytrodysestézie, svědění kůže nebo vyrážka, akné, hypertenze, průjmy, zvracení, ztráta vlasů, krvácení, obtížné polykání a sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu, úbytek na váze, deprese, problémy s erekcí, chrapot a další. Dle současné evidence se zdá, že bezpečnostní profil sorafenibu je, především z pohledu kardiálních nežádoucích účinků, příznivější než u sunitinibu a temsirolimu (5, 7).

Cytokiny mají a nadále budou mít své místo v léčbě mRCC. Ke stanovení jejich optimální indikace budou nutná další pozorování a studie na rozsáhlých skupinách a především podskupinách pacientů, rozdělených dle různých biomarkerů.

Literatura

- Adam Z. Nežádoucí účinky interferonu alfa. *Vnitř. Lék.*, 1994; 40(2): 127–129.
- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alpha-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 661–670.
- Atzpodi J, Kirchner H, Jonas U et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol*. 2004; Apr 1; 22(7): 1188–1194.
- Atzpodi J, Kirchner H, Rebmann U et al. Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*. 2006 Aug 21; 95(4): 463–469.
- Bartoš J. Sorafenib. *Lékové profily*. Remedica 2008; 18: 273–282.
- Beck J, Bajetta E, Escudier B et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 300 Abstract 4506. Data on file, BSP 2007.
- Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2008 May; 53(5): 917–930.
- Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198–220.
- Bukowski RM, Negrier S, Elson P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2): 6310S–6314S.
- Caraceni A, Gangeri L, Martini C, et al. Neurotoxicity of interferon alfa in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial. *Cancer*, 1998; 83: 482–489.
- Cohen MC, Huberman M, Nesto RW, et al. Recombinant alpha-2 interferon related cardiomyopathy. *Amer. J. Med.*, 1988; 85: 549–551.
- Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: New developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *The Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.
- Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: Zhoubný novotvar ledviny (C64). 6. vydání. <http://www.links.cz>.
- Dalakas MC, Mock V, Hawkins MJ. Fatigue: definitions, mechanisms, and paradigms for study. *Semin. Oncol.*, 1998; 25(suppl. 1): 48–53.
- Dean GE, Spears L, Ferrell BR, et al. Fatigue in patients with cancer receiving interferon alpha. *Cancer Pract.*, 1995; 3: 164–172.
- Dutcher J, Logan T, Gordon M, et al. 5FU + subcutaneous (SC) interleukin-2 (IL2) plus SC Intron (IFN) in metastatic renal cell cancer (RCC) patients (pts). A CWG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996: 272a.
- Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, et al. High dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70–72.
- Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: Suppl 1: S55–S57.

- Franzke A, Peest D, Probst-Kepper M, et al. Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 529–533.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.
- Gallagher DC, Bhatt RS, Parikh SM, et al. Angiopoietin 2 is a potential mediator of high-dose interleukin 2-induced vascular leak. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2115–2120.
- Hipp MM, Hilf N, Walter S, et al. Sorafenib, but not sunitinib, affects function of dendritic cells and induction of primary immune responses. *Blood*. 2008; 111(12): 5610–5620.
- Chiaroni-Sileni V, Del Bianco P, Romanini A, et al. Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI-Mel.A.). *BMC Cancer*, 2006; 6: 44.
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist*, 2001; 6: 34–55.
- Jones TH, Wadler S, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin. Oncol.*, 1998; 25(suppl. 1): 54–63.
- Klener P. Nádory ledvin. In: *Klinická onkologie*. Galén, 2002; 66–71.
- Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 824–832.
- Lukešová Š, Kopecký O, Dvořák J, et al. Interferon alfa v léčbě metastazujícího renálního karcinomu. *Interní Medicína pro praxi*, 2006; 10: 432–438.
- Masarykův onkologický ústav v Brně, Národní onkologický registr. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <http://www.svod.cz>.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133–141.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353(9146): 14–17.
- 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: 2530–2540.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
- Nair S, Ernstoff M, Bahnson R, et al. Interferon induced reversible acute renal failure with nephrotic syndrome. *Urology*, 1992; 39(2): 169–172.
- Negrier S. Better survival with interleukin-2-based regimens? Possibly only in highly selected patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1174–1176.
- Negrier S. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: conclusions from the French PERCY program. *Ann Oncol* 2006; 17: ix32–33.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
- Negrier S, Gomez F, Douillard JY, et al. Prognostic factors of response or silure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from Groupe Français d'Immunothérapie. *World J Urol* 2005; 23: 161–165.

39. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J Clin Oncol*, 2005; ASCO 23: 16S, Part I of II (June 1 Supplement): 4511.
40. Negrier S, Jäger E, Porta C, et al. Sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma and prior cytokine therapy: subgroup analysis of targets. *Annals of Oncology* 17 (Supplement 9): ix144–ix157, 2006. Abstract 4390.
41. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
42. Petruželka L. Nové možnosti systémové léčby karcinomu ledviny. *Remedia* 2008; 1:35–46.
43. Samlowski WE, Vogelzang NJ. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007; 12: 605–618.
44. Scalzo S, Gengaro A, Boccoli G, et al. Primary hypothyroidism associated with interleukin-2 and interferon alpha-2 therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 1990; 26: 1152–1156.
45. Selby P, Kohn J, Raymond J, et al. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Brit. Med. J.*, 1985; 290: 1180.
46. Signoretti S, Regan M, Atkins M. Carbonic anhydrase IX as a predictive biomarker of response to kidney cancer therapy. *BJU Int*. 2008 Jun; 101 Suppl 4: 31–35.
47. SPC PROLEUKIN. Novartis 2007.
48. SPC Roferon-A. Roche 2007.
49. Tunuguntla HS, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Jun; 179(6): 2096–2102.
50. Upton MP, Parker A, Youmans A, et al. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *J Immunother* 2005; 28: 488–495.
51. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, et al. Mood and cognitive side effects of interferon alfa therapy. *Semin. Oncol.*, 1998; 25(suppl. 1): 39–47.
52. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.
53. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(Suppl 1): S79–84.
54. Zachoval R, Urban M, Heráček J, et al. Současný pohled na metastazující karcinom ledviny z hlediska přežití v závislosti na druhu terapie. *Urologie pro praxi* 2003; 5: 190–192.

MUDr. Šárka Lukešová, Ph.D.

II. interní klinika FN a LF UK

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

mudr.sarka.lukesova@seznam.cz
