

## İnterferonlar ve üroonkolojide interferon uygulamaları

Dr. Recep BÜYÜKALPELLİ, Dr. Şaban SARIKAYA, Dr. Sacit YILDIZ,  
Dr. A.Faik YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üni.Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı

**D**oğal koşullar altında uygun bir uyarıyı takiben, hücreler interferon olarak bilinen bir grup protein ve glukoprotein üretirler ve salgırlar. İnterferon moleküllerinin antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör gibi çok sayıda potent biyolojik aktiviteleri vardır (1). Isaacs ve Lindenmann isimli araştırmacılar 1957 yılında inaktif virüsler ile muamele ettikleri dokuların soluble bir faktör ürettiklerini tespit etmişler ve buna soluble faktör interferon ismini vermişlerdir. Bunu takip eden dönemlerde bu antiviral aktivitenin birkaç proteinde bulunduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi antiviral aktiviteye sahip bu proteinlerin aynı zamanda potent antiproliferatif ve immünomodülatör aktivitelere de sahip oldukları tespit edilmiştir.

İnterferonlar antijenitesine, kimyasal yapısına ve hücrel orijinine göre sınıflandırılmaktadır: Lökosit interferon olarak ta bilinen human interferon- $\alpha$  B lenfositler, lenfoblastlar ve makrofajlar tarafından virüslere, yabancı hücrelere ve B mitojenlere cevap olarak üretilmektedir (2).

\* Rekombinant İnterferon- $\alpha$ 'nın çok sayıda tipi geliştirilmiştir, hepsi birbirinden farklı özelliktedir. Ayrıca rekombinant interferon antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri açısından doğal, saflaştırılmış  $\alpha$  interferondan farklıdır.

Rekombinant interferon- $\beta$  fibroblastlar tarafından salgılanır (2). Protein 166 aminoasit içerir, pH stabildir ve 20 kd molekül ağırlığı vardır (3). Human interferon- $\beta$  doğal

veya sentetik ds RNA, poliribonükleotidler ve virüsler tarafından uyarılır. İnterferon- $\alpha$  ve  $\beta$  genleri arasında homoloji sözkonusudur, ancak bu genler ile interferon- $\gamma$  genleri arasında homoloji yoktur.

Human interferon- $\gamma$  immün interferon olarak da bilinir ve T lenfositler tarafından üretilir (2). Buna göre interferon tipik bir lenfokin olarak da değerlendirilebilir. Protein 143 aminoasit içerir ve glikozilasyon derecesine bağlı olarak molekül ağırlığı 17 ile 25 kd arasında değişmektedir (3). İnterferon- $\alpha$  ve  $\beta$ 'nin aksine interferon- $\gamma$  asit pH da labildir. Çeşitli antijenler ve mitojenler T hücrelerinde interferon- $\gamma$  yapımını başlatırlar.

İnterferonlar hücrel aktivitelerini hücre yüzeyindeki spesifik membran reseptörlere bağlanarak gösterirler. İnterferon reseptörleri insan hücrelerinin pekçoğunda vardır ve her bir hücre yüzeyinde  $2 \times 10^2$  ile  $6 \times 10^3$  arasında değişen sayılarda reseptör bulunmaktadır (3). İnsanda interferon- $\alpha$  ve  $\beta$  ortak bir reseptörü paylaşmaktadırlar. İnterferonların hücre yüzeyindeki membran reseptörlere bağlanmalarını takiben bazı enzim indüksiyonlarını kapsayan kompleks intrasellüler reaksiyonlar oluşur. Bu reaksiyonlardan başlıcaları virüs ile enfekte hücrelerde virüs replikasyonunun \*\* makrofajların fagositik aktivitelerinin artırılması, target hücreler için lenfositlerin spesifik sitotoksitesinin artırılması gibi immünomodülatör aktivitelerdir. İnterferonlar ayrıca humoral ve hücrel immüniteyi doza, verilmiş zamanına

\* İnterferon a'nın proteinleri heterojendir ve glikolizasyon derecesine bağlı olarak molekül ağırlığı 16 ile 27 kd arasında değişmektedir (3). Olgun proteinlerde 165-166 aminoasit vardır ve proteinler pH stabildir.

\*\* İnhibisyonu, hücre proliferasyonunun supresyonu ve

ve alıcının genetik yapısına bağlı olarak artırabilir veya baskılayabilir (2). Genelde interferonlar sensitizasyon öncesi veya sensitizasyon ile birlikte verilmesi önemli ölçüde inhibitör etkiye yol açar, buna karşılık sensitizasyon sonrası verildiğinde hümmoral ve hücresele cevapların her ikisini de artırır.

#### **Renal hücreli karsinomda interferon tedavisi:**

Renal hücreli karsinomda tek etkili tedavi yöntemi komplet cerrahi eksizyondur. Bununla birlikte renal hücreli karsinomlu olgularda ilk tanı konulduğunda % 30 oranında metastaz tesbit edilmektedir ve cerrahi olarak tedavi edilenlerin yaklaşık yarısında 10 yıllık periyod içerisinde lokal rekürrens veya uzak metastaz gelişmektedir<sup>(4)</sup>. Rekürrenslerin büyük kısmı cerrahi eksizyon veya radyoterapi ile tedavi edilememektedir. Metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde kemoterapi ve hormonal tedavi tatminkar ölçüde başarılı değildir. Olguların % 15'inden daha azında objektif cevap elde edilebilmektedir. Bu yüzden metastatik renal hücreli karsinom için daha etkili tedavi yöntemlerine gereksinim vardır.

Renal hücreli karsinom çeşitli nedenlerle interferon çalışmaları için fertil bir alandır (5): Birincisi renal hücreli karsinom için henüz etkili bir sistemik tedavi yöntemi geliştirilememiştir. İkincisi renal hücreli karsinom sıklıkla akciğerlere metastaz yapmaktadır; gerek primer lezyon, gerekse metastatik lezyon radyolojik olarak kolayca değerlendirilip takip edilebilmektedir. Üçüncüsü renal hücreli tümörlerin gelişmesinde ve kontrolünde konakçı immün cevabının önemli bir faktör olduğu konusunda yaygın inanç vardır. Son olarak nefrotoksisite interferonların major bir yan etkisi değildir ve sadece fonksiyone bir böbreği olan renal hücreli karsinom olguları tarafından interferon tedavisi çok iyi tolere edilebilmektedir.

Renal hücreli karsinomda human interferonların terapötik etkilerini araştıran klinik çalışmalar 1983 yılından itibaren yayımlanmaya başlamıştır. Çalışmalarda  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  interferonların her üçü de tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombine uygulanmış ve büyük çoğunluğu interferon- $\alpha$  üzerinde yoğunlaşmıştır. Doğal lokosit, len-

foblastoid veya rekombinant interferon- $\alpha$  uygulanan metastatik renal hücreli karsinom olgularında elde edilen sonuçlar birbirine oldukça yakındır ve elde edilen tam ve kısmi cevap oranlarının toplamının sırası ile % 19, % 15 ve % 13 olduğu görülmektedir (Tablo-I.II.III). Interferon- $\beta$  ve  $\gamma$  ile yapılan klinik çalışma ve tedavi uygulanan olgu sayısı oldukça azdır<sup>(23,24)</sup>. Bu nedenle interferon- $\beta$ 'nin klinik etkisi konusunda yorum yapmak oldukça zordur. Interferon- $\gamma$ 'ya ait sonuçlar ise interferon- $\alpha$  ile elde edilenlere göre daha az cesaret vericidir<sup>(25)</sup>.

Literatürde yayımlanan çalışmalarda uygulanan interferon dozları 1MU ile 100 MU arasında değişen çok geniş bir dağılım göstermektedir. Belirgin şekilde doz-cevap ilişkisi görülmemekle birlikte günlük 3-10 MU arasındaki interferon dozlarının en yüksek terapötik indekse sahip oldukları görülmüştür<sup>(26, 27)</sup>. Düşük doz rejimlerinde % 2'nin altında, yüksek doz rejimlerinde ise % 10 oranında objektif cevap elde edilirken, intermediate doz rejimleri ile % 19 oranında objektif cevap gelişmektedir<sup>(28)</sup>.

Interferon preparatlarının saflığının cevap sıklığında major bir role sahip olmadığı açık şekilde görülmüştür<sup>(26,27, 29)</sup>. İlk klinik serilerde uygulanan düşük saflık derecesindeki doğal lökosit interferonlar ile bugün uygulanmakta olan yüksek oranda saflaştırılmış, homojen, rekombinant interferonların klinik etkileri arasında belirgin bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

Interferonların uygulanma şekillerine göre klinik etkileri arasındaki farklılık incelendiğinde interferon- $\alpha$ 'nın subkütan (%14) ve intramuskuler (%18) uygulamaları ile elde edilen cevap oranları intravenöz (% 8) uygulamaları ile elde edilene göre daha yüksektir<sup>(27)</sup>. Interferon- $\beta$  sadece intravenöz yolla uygulanmıştır. Interferon- $\gamma$ 'nın intramuskuler (%8) ve intravenöz (%9) uygulamalarında elde edilen cevap oranları ise oldukça düşüktür. Her üç interferon da intravenöz uygulamalarında benzer şekilde düşük cevap oranlarına (% 7 ile % 9 arasında değişen) yol açmıştır. Renal hücreli karsinomda interferon tedavisi ile sıklıkla pulmoner metastazlarda regresyon görülmektedir<sup>(6,10,13,14)</sup>. Ayrıca karakteristik olarak daha önce radikal veya palyatif nefrektomi uygulananlarda uygulanmayanlara göre daha yüksek

cevap oranı elde edilmektedir (6,10,21), buna karşılık daha önce radyoterapi veya kemoterapi uygulananlarda daha düşük cevap oranı gelişmektedir. Bunlar dışında olgunun performans durumunun iyi olması (6,10), meta-statik lezyonların çok büyük olmaması (13) interferonlar ile gelecekte cevapta etkili olabileceği öne sürülen diğer faktörlerdir.

İnterferon uygulanması ile görülen yan etkiler değişik sıklıkta ortaya çıkmakta ve interferonun tipine, dozuna,\* göstermektedir. Akut toksisite ateş, üşüme, baş ağrısı, myalji ve artralji gibi flu-like semptomlar ile kendini belli etmektedir (30,31) (Tablo-IV). Subakut ve kronik toksisiteler ise bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Genellikle lokopeni, karaciğer transaminazlarının yükselmesi ve bitkinlik hallerinde doz kısıtlaması gerekmektedir. İnterferon- $\alpha$  intramuskuler olarak günlük 9 MU altında uygulandığında minimal yan etkiler görülmektedir, orta derecedeki yan etkiler ise günlük 18 MU üzerindeki doz rejimlerinde ortaya çıkmaktadır. Olguların klinik performansları günlük 36 MU üzerindeki doz rejimleri ile önemli ölçüde etkilenmektedir. Yüksek dozlarda interferonlar nörotoksiktirler; EEG'de görülen değişiklikler diffüz ensefalit'te görülenlere benzemektedir. Hematolojik toksisitelerin başında lokopeni gelmektedir. Bazı olgularda buna ek olarak anemi, trombositopeni ve granulositopeni de gelişebilmektedir. Böbrek fonksiyonları birkaç akut böbrek yetmezliği\*\* ve aritmi bildirilmesine karşın, kardiyak toksisite tartışmalıdır. Yukarıda sayılan toksisitelerin büyük bir çoğunluğu reverzibildir veya tolere edilebilir niteliktedir. Antitümör cevap ile lokopeni, trombositopeni ve karaciğer transaminazları yüksekliği arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (6,11,14).

İnterferon antijenitesi nedeniyle uzun süreli interferon tedavisi uygulanan olgularda nötralizan antikorlar gelişmektedir (32,33) ve serum interferon seviyesinde düşüşe yol açmaktadırlar (17).

İnterferonların bir sitotoksik ajan ile kombine uygulanmasının cevap oranını artırabileceği teorik olarak düşünülmüştür. Human tümör stem cell ölçümlerde interferonlar ile bazı sitotoksik ajanların (vinblastine, cisplatin, 5-fluorouracil, adriamycin ve

methotrexate) sinerjistik etki gösterdikleri, özellikle interferon vinblastine kombinasyonunun istatistiksel öneme sahip sinerjistik etki oluşturduğu tesbit edilmiştir (34, 35). İnterferon ve vinblastine kombinasyonuna ait ilk klinik çalışmalar ümit verici görünmekle birlikte daha sonraki kombine tedaviler ile elde edilen toplam objektif cevap oranları tek başına interferon uygulanması ile elde edilenlere göre çok fazla yüksek bulunmamıştır (Tablo-V). Ek olarak kombine tedavilerde toksik reaksiyonların görülme sıklığı artmaktadır.

#### Mesane tümörlerinde interferon tedavisi:

Yüzeysel mesane tümörlerinin profilaksisinde ve tedavisinde yüksek cevap oranları sağlayan BCG güçlü bir interferon indükleyicisi olduğu için interferonların bu ajan yerine kullanılabilme olasılığı araştırılmak istenmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından mesane tümörlerinde interferon- $\alpha$  intramuskuler, intralezyonel veya intrakaviter olarak değişik tiplerde ve değişik dozlarda uygulanmıştır (Tablo-VI). Mesane tümörlerinde metastatik lezyonların interferon tedavisine cevabı hayal kırıklığına uğrattırırken, yüzeysel primer lezyonlarda elde edilen sonuçlar daha ümit verici olmuştur. Yüzeysel mesane tümörlerinde interferonların etkisi konusunda mevcut çalışmaların sonucuna göre kesin bir yorum getirmek güç olmakla birlikte noninvaziv mesane tümörlerinde sistematik interferon tedavisinin bir yararı olmadığı konusunda kanı uyanmıştır. İnterferonlar yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal veya intralezyonel uygulandığında önemli ölçüde yüksek cevap oranı elde edilmektedir.

Mesane tümörlerinde interferonların etkisi konusunda kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş ve detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Şimdilik intravezikal ve intralezyonel interferon uygulamaları ile en iyi cevap oranının elde edilebileceği söylenebilir. Uygulamanın kolaylığı, orta derecede maliyet ve önemli yerel veya sistematik toksik etkiye yol açmaması avantajlı özellikleridir.

#### Prostat karsinomunda interferon tedavisi:

\*. tedavi şemasına ve verilmiş yoluna göre değişiklik

\*\*.. olgusu dışında etkilenmemektedir. İnterferon tedavisi esnasında kalp yetmezliği

Prostat karsinomunda interferon tedavisinin etkisini araştıran çalışma sayısı çok sınırlıdır. Metastaz tesbit edilen ve hormonal tedaviye cevap vermeyen 16 olguya 12 hafta süre ile haftada 3 kez 6MU doğal human enterferon- $\beta$  intravenöz olarak uygulandığında komplet veya parsiyel herhangi bir cevap gelişmemiştir. Hormona dirençli 48 prostat karsinomu olgusunda  $\alpha$ -rekombinant interferon 5-10 MU/m<sup>2</sup>/gün dozda haftada üç kez subkutan uygulandığında kilo kaybı, bulantı, kusma, halsizlik, merkezi sinir sistemi toksisitesi ve lökopeni gibi tolere edilemeyen yan etkilerin oluşması nedeniyle herhangi bir objektif cevap görülmeden terk edilmiştir<sup>(49)</sup>.

#### Sonuç:

Renal hücreli karsinomda interferonların tüm tipleri değişik doz ve uygulama şemaları ile farklı veriliş yollarında uygulanmasına rağmen, bu çalışmalardan sadece birkaç sonuç çıkarmak olasıdır: Birincisi, komplet veya parsiyel cevap oranlarının toplamı dikkate alındığında nadiren % 20'nin üzerinde objektif cevap elde edilmektedir. İkincisi, intermediate interferon dozlarının intramuskuler veya subkutan uygulanması ile daha yüksek cevap oranı gelişmektedir. Üçüncüsü, flu-like semptomlar olguların büyük bir çoğunluğunda görülmesine rağmen yaşamı tehdit edici veya irreverzibil toksisiteler nadiren gelişmektedir.

Renal hücreli karsinomda interferonların düşük aktivite göstermesi, pek çok olgunun neden bu pahalı belirli ölçüde toksik ajanlar ile tedavisine devam edildiği sorunu haklı olarak düşündürebilir. Çok iri tümör kitlesi, kötü performans durumu, kemik ve karaciğer metastazı olanların interferon tedavisinden yararlanmadıkları açık şekilde görülmektedir. Tüm klinik çalışmalarda objektif cevap elde edilenlerin büyük bir çoğunluğunun pulmoner metastazı ve iyi performans durumu olması dikkat çekmektedir. Bu nedenle interferon tedavisi planlanırken bu sonuçlar gözönünde bulundurulmalıdır. Ancak bu şekilde interferonlar ile daha yüksek cevap oranları beklemek olasıdır ve pek çok olgu yüksek tedavi maliyetinden ve interferonun toksik etkilerinden korunmuş olur. Çok daha etkili interferonlar ve kombine tedaviler geliştirilinceye kadar olgu seçiminde çok titiz davranmak gerekir.

Bugünkü veriler renal hücreli karsinomda

interferonların etkisinin sadece pulmoner metastazı olanlar ile sınırlı kaldığını telkin etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Taylor-Papadimitrou J: Effect of interferons on cell growth and function. *Interferon*. 2: 13-46, 1980.
2. Oppenheim, J.J., Rusceetti, F.W., Faltynek, C.R.: Interleukins & interferons. In: *Basic & Clinical Immunology*, 6th edition, edited by Stites, D.P., Stobo, J.D. and Wells, J.V. Chap 8, p 82, Appleton & Lange, 1987.
3. Peters, M.: Mechanisms of action of interferons. *Seminars in Liver Disease*, 9(4): 235-239, 1989.
4. deKernion, J.B., Ramming, K.P. Smith, R.B.: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer anlysis. *J.Urol.*, 120: 148-152, 1978.
5. deKernion, J.B., Mukamel, E. Figlin, R.A.: Renal cell carcinoma: interferon overview. In: *Interferons in cancer treatment*, edited by Silver, H.K.B. Medical Education Services Inc. Canada, p:75-80, 1986.
6. Queseda, J.R., Swanson, D.A. Gutterman, J.U.: Phase II study of interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma: a progress report. *J.Clin. Oncol.*, 3(8):1086-1092, 1985.
7. Kirkwood, J.M., Harris, J.E., Vera, R., et al.: A randomized study of low and high doses of leukocyte alpha-interferon in metastatic renal carcinoma: the American Cancer Society collaborative trial. *Cancer Res.*, 45(2): 863-891, 1985.
8. Edsmyr, F., Esposti, P.L., Andersson, L., et al.: Interferon therapy in disseminated renal cell carcinoma. *Radiother. Oncol.*, 4(1): 21-26, 1985.
9. Sarna, G., Figlin, R. deKernion, J.: Interferon in renal cell carcinoma: the UCLA experience. *Cancer*, 59:610-612, 1987.
10. deKernion, J.B., Sarna, G., Figlin, R., et al.: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon *J.Urol.*, 130: 1063-1066, 1983.
11. Neidhart, J.A., Gagen, M.M., Young, D., et al.: Interferon alpha therapy of renal cancer. *Cancer Res*, 44(9): 4140-4143, 1984.

12. Marumo, K., Murai, M., Hayakawa, M., Tazaki, H.: Human lymphoblastoid interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Urology*, 24(6):567-571, 1984.
13. Vugrin, D., Hood, L., Taylor, W., Laszlo, J.: Phase II study of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced renal carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 69: 817-820, 1985.
14. Umeda, T., Nijima, T.: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma: summary of three collaborative trials. *Cancer*, 58: 1231-1235, 1986.
15. Trump, D.L., Elson, P.J., Borden, E.C., et al.: High-dose lymphoblastoid interferon in advanced renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.*, 71(2): 165-169, 1987.
16. Eisenhauer, E.A., Silver, H.K., Venner, P.M., et al.: Phase II study of high dose weekly intravenous human lymphoblastoid interferon in renal cell carcinoma: a study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *Br. J. Cancer*, 55(5): 541-543, 1987.
17. Quesada, J.R., Rios, A., Swanson, D., et al.: Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin. Oncol.*, 3(11): 1522-1528, 1985.
18. Kuzmits, R., Kokoschka, E.M., Micksche, M., et al.: Phase II results with recombinant interferons: renal cell carcinoma and malignant melanoma. *Oncology*, 42: 26-32, 1985.
19. Fossa, S.D., De Garis, S.T., Heier, M.S., et al.: Recombinant interferon alpha-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 57: 1700-1704, 1986.
20. Buzaid, A.C., Robertone, A., Kisala, C., Salmon, S.E.: Phase II study of interferon alpha-2a, recombinant (Roferon-A) in metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin. Oncol.*, 5(7): 1083-1089, 1987.
21. Muss, H.B., Costanzi, J.J., Leavitt, R., et al.: Recombinant alpha interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J. Clin. Oncol.*, 5(2): 286-291, 1987.
22. Otto, U., Huland, H., Schneider, A., and Denkhäus, H.: Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: results of two clinical phase II studies with alpha-2-interferon versus alpha-2-interferon plus vinblastine or gamma interferon in 55 patients. *J.Urol.*, 133: 329A, abs 904, 1987.
23. Rinehart, J.J., Malspeis, L., Young, D., Neidhart, J.: Phase I/II trial of human recombinant beta-interferon serine in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 46(10): 5364-5367, 1986.
24. Rinehart, J.J., Young, D., Laforge, J., et al.: Phase I/II trial of interferon-beta-serine in patients with renal cell carcinoma: immunological and biological effects. *Cancer Res.*, 47: 2481-2485, 1987.
25. Recombinant Human Interferon Gamma (S-6810) Research Group on Renal Cell Carcinoma: Phase II study of recombinant human interferon gamma (S-6810) on renal cell carcinoma: summary of two collaborative studies. *Cancer*, 60: 929-933, 1987.
26. Muss, H.B.: Interferon therapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.*, 14(2, suppl.2): 36-42, 1987.
27. Horoszewicz, J.S., Murphy, G.P.: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J.Urol.*, 142: 1173-1180, 1989.
28. Krown, S. E.: Interferon treatment of renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer*, 59: 647-651, 1987.
29. Neidhart, J.A.: Interferon treatment for the treatment of renal cancer. *Cancer*, 57: 1695-1699, 1986.
30. Quesada, J.R., Talpaz, M., Rios, A., et al.: Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J.Clin. Oncol.*, 4(2): 234-243, 1986.
31. Spiegel, R.J.: The alpha interferons: clinical overview. *Semin Oncol.*, 4(2), suppl. 2: 1-12, 1987.
32. Hri, L.M., Campion, M., Dennin, R.A., et al.: Incidence and clinical significance of neutralizing antibodies in patients receiving interferon alpha-2a by intramuscular injection. *Cancer*, 59: 668, 1983.
33. Trown, P.W., Kramer, M.J., Dennin, R.A., et al.: Antibodies to human leukocyte interferon in cancer patients. *Lancet*, 1: 81-84, 1983.
34. Ohmura, K., Tsukamoto, T.: Antiproliferative effect of interferon-alpha on human renal cell carcinoma in clonogenic assay-single and combination effect with cancer chemotherapeutic agent. *Hinyokiko Kyo*, 35(5): 737-747, 1989.
35. Balkwill, F.R., Smyth, T.F.: Interferons in cancer therapy: a reappraisal. *Lancet*, 2: 317-318, 1987.

36. Figlin, R.A., deKernion, J.B., Maldazys, J. Sarina, G.: Treatment of renal cell carcinoma with alpha (human leukocyte) interferon and vinblastine in combination: a phase I-II trial. *Cancer Treat. Rep.*, 69: 263-267, 1985.
37. Jacqmin, D., Bergerat, J.P., Dufour, P., et al.: Metastatic renal cell carcinoma. Interferon alpha-2 and combined therapy. Results of a series of 21 patients. *J. Urol.* part 2, 133: 329 A, abstract 900, 1987.
38. Schornagel, J.H., Verweij, J., tenBokkel Huinink, W.W., et al: Phase II study of recombinant interferon alpha-2a and vinblastine in advanced renal cell carcinoma. *J.Urol.*, 142: 253-256, 1989.
39. Rizzo, M., Bartoletti, R., Selli, C., et al. : Interferon alpha 2a and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.*, 16(4): 271-277, 1989.
40. Creagen, E.T., Kovach, J.S., Long, H.J. Richardson, R.L.: Phase I study of recombinant leukocyte A human interferon combined with BCNU in selected patients with advanced cancer. *J. Clin Oncol.*, 4(3): 408-413, 1986.
41. Creagen, E.T., Buckner, J.C., Hahn, R.G., et al.: An evaluation of recombinant leukocyte A interferon with aspirin in patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer*, 61: 1787-1791, 1987
42. Scorticatti, C.H., dela Pena, N.C., Bellora, O.G., et al.: Systemic IFN-alpha treatment of multiple bladder papilloma grade I or II patients: pilot study. *J Interferon Res.*, 2(3): 329-343, 1982.
43. Grups, J.W. Frohmüller, H.G. and Ackermann, R.: Can recombinant human alpha-2 interferon prevent recurrence of high-grade superficial bladder tumors? *Cancer Detect Prev.*, 10 (5-6) : 405-409, 1987.
44. Maricic, Z., Nola, P., Ikić, D., et al.: Human leukocyte interferon in therapy of patients with urinary papillomatosis, breast cancer and melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 101(3): 317-323, 1981.
45. Torti, F.M., Shortliffe, L.D., Williams, R.D., et al.: Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*, 6(3): 476-483, 1988.
46. Glashan, R.W.: A randomized controlled study of intravesical alpha-2b- interferon in carcinoma insitu of the bladder. *J urol.*, 144: 658-661, 1990.
47. Taguchi, T.: Clinical studies of recombinant interferon alpha-2a (Roferon-A) in cancer patients. *Cancer*, 57: 1705-1708, 1986.
48. Bulbul, M.A., Huben, R.P. Murphy, G.P.: Interferon beta treatment of metastatic prostate cancer. *J.Surg. Oncol.*, 33(4): 231-233, 1986.
49. Chang, A.Y., Fisher, H.A.G., Spiers, A.S.D. Boros, L.: Toxicities human recombinant interferon-alpha-2 in patients with advanced prostate carcinoma. *J.Interferon Res.*, 6(6): 713-715, 1986.

**Tablo I:** Renal hücreli karsinomda doğal human lokosit interferon tedavisi

Kaynak	Doz (MU)	Olgu Sayısı	Cevap Komplet	Oranı Parsiyel
Queseda (6)	3 MU/gün	50	3	10
Kirkwood(7)	1 MU/günx28	16	1	2
Edsmyr (8)	3 MU/5 gün	11	1	2
deKernion (10) ve Sarna (9)	3 MU/5gün/hf	43	1	6
<b>TOPLAM</b>		<b>134</b>	<b>6</b>	<b>20</b>

**Tablo II:** Renal hücreli karsinomda doğal human lenfoblastoid interferon tedavisi

Kaynak	Doz	Olgu Sayısı	Cevap Komplet	Oranı Parsiyel
Neidhart (11)	5MU/m <sup>2</sup> 3 kez /hf im	33	0	5
Marumo(12)	3 MU/gün im	18	0	1
Vugrin (13)	3 MU/m <sup>2</sup> 3 kez/hf im	21	0	2
Umeda ve Nijjima (14)	5 MU/gün im	73	1	16
Trump (15)	3-20 MU/m <sup>2</sup> im	39	0	5
Eisenhauer (16)	10-100 MU/m <sup>2</sup> /hf iv	39	0	4
<b>TOPLAM</b>		<b>223</b>	<b>1</b>	<b>33</b>

**Tablo III:** Renal hücreli karsinomda human rekombinant interferon alfa tedavisi

Kaynak	Doz	Olgu Sayısı	Cevap Komplet	Oranı Parsiyel
Umeda ve	6-10 MU im 3-5.gün/hf	45	1	7
Nijjima (14)	3-36 MU im gün	108	2	13
Queseda (17)	2 MU /m <sup>2</sup> im gün	15	0	0
Kuzmits (18)	10 MU im gün	8	1	0
Fossa (19)	36 MU im 3 kez/hf	2	0	1
Buzaid (20)	3-36 MU im gün	22	0	5
Muss (21)	2 MU/m <sup>2</sup> sc 3 kez/hf	51	1	4
	30 MU/m <sup>2</sup> iv 5 kez/hf	46	1	2
Otto (22)	18 MU im 3 kez /hf	42	0	7
<b>TOPLAM</b>		<b>349</b>	<b>6</b>	<b>39</b>

**Tablo IV:** İnterferon tedavisi ile görülen toksik reaksiyonlar

KONSTİTUSYONEL	:	- Ateş $\geq 38C$ - Halsizlik - Üşüme, titreme
GASTROİNTESTİNAL	:	- İştahsızlık - Bulantı, kusma - Diyare - Stomatit
NÖROLOJİK	:	- Baş ağrısı - Depresyon - Vertigo
ADALE ve EKLEM	:	- Myalji - Artralji
HEMATOLOJİK	:	- Lökopeni $< 3.000 /mm^3$ - Trombositopeni $< 100.000 /m^3$ - Anemi (Hb $\downarrow$ , Htc $\downarrow$ , RBC $\downarrow$ )
HEPATOSELLÜLER	:	- SGOT $> 1.25 - 2.5 \times N$ - SGPT $> 1.25 - 2.5 \times N$ - LDH $> 1.25 - 2.5 \times N$ - Alk. F $> 1.25 - 2.5 \times N$
RENAL	:	- Proteinüri $> 300 \text{ mg/dl}$ - BUN $> 1.25 - 2.5 \times N$ - Kreatinin $> 1.25 - 2.5 \times N$

**Tablo V:** Renal hücreli karsinomda human interferon ile kombine tedaviler

Kaynak	IFN	Kombinasyon	Olgu Sayısı	Cevap Oranı	
				Komplet	Parsiye
deKernion (5)	$\alpha$ -d.lfb.IFN	VNB	24	0	3
Sarna(9) Figlin (36)	$\alpha$ -d.lok.IFN	VNB	23	0	3
Fossa (19)	$\alpha$ -rcmbIFN	VNB	18	0	6
Otto (22)	$\alpha$ -rcmbIFN	VNB	63	2	8
Jacqmin (37)	$\alpha$ -rcmbIFN	VNB	21	1	8
Schornagel (38)	$\alpha$ -rcmbIFN	VNB	56	0	9
Rizzo (39)	$\alpha$ -rcmbIFN	VNB	18	0	5
Creagon (40)	$\alpha$ -rcmbIFN	CCNU	9	0	2
Creagon (41)	$\alpha$ -rcmbIFN	Asp.po	21	1	8



**Tablo VI:** Mesane tümörülerinin tedavisinde interferonların etkisi

Kaynak	IFN tipi	Veriliş Yolu	Olgu Sayısı	Cevap Komplet	Oranı Parsiyel
Scorticelli (42)	$\alpha$ -N.lok.IFN	İM	8	1	1
Taguchi (47)	rcmb. $\alpha$ -IFN	İM	30	0	2
Grups (43)	rcmb. $\alpha$ -IFN	İM	8	0	0
Maricic (44)	$\alpha$ -n.lok.IFN	intralezyon	8	8	0
Torti (45)	rcmb. $\alpha$ -IFN	intravezikal	35	10	5
Ghashan (46)	rcmb. $\alpha$ -IFN	intravezikal	38	2	13
			47	20	11

