

Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Окончательные результаты рандомизированного исследования

Л.В. Демидов, В.Б. Матвеев, И.В. Тимофеев, Г.Ю. Харкевич

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

SMALL-DOSE CYTOKINES IN COMBINATION WITH 5-FLUOROURACIL IN OLIGOMETASTASIZED RENAL CELL CARCINOMA: FINAL RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL

L. V. Demidov, V. B. Matveev, I. V. Timofeyev, G. Yu. Kharkevich

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Background: High and intermediate IL-2 regimens are difficult to recommend because of great toxicity and efficacy is not sufficient. We suggest that a combination of very low-dose cytokines is effective and safe in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients (pts). A prospective randomized study was started in 2003. The primary end-point was a response rate. Methods: The eligibility criteria included histopathologically confirmed MRCC, ECOG PS 0-2, no autoimmune diseases, no brain metastases, and normal organ function. All pts were randomized in three arms: IL-2 alone, 1.5 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 or IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1-3 or biochemotherapy group 5-FU, 500 mg/m², iv, once a week, weeks 1-3 plus IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1-3. Courses were repeated every three weeks. A response was assessed according to the RECIST every 2 courses.

Results: 64 pts were enrolled, of whom 63 were analyzed. Their median age was 55.4 years (range 16-74). 42.9% of the patients had previously received chemo- or immunotherapy. 55.6 percent of the pts had poor prognosis (according to Motzer et al., 2002). Bone metastases were present in 52.4% of the pts. Sixteen patients treated with IL-2 alone showed no CR, PR, 2 SD, or 14 PD. Of 23 patients in the IL-2+IFN group, there were 5 PR, 8 SD, and 10 PD, with a response rate of 21.7%. Amongst 24 patients in the 5-FU+IL-2+IFN group, there were 1 CR, 3 PR, 10 SD, and 10 PD, with a response rate of 16.7%. One-year survival was 20.0%, 81.3% and 81.0%, respectively. The influenza-like syndrome was the most common side effect in the pts who received IFN (89.1%, grade 1, CTC). Hypotension associated with IL-2 (all groups) was seen in 56.3% (50%, grade 1 and 6.3%, grade 2). The other adverse reactions were 12.7% grade 1 neutropenia and vomiting in 4.7% pts (Group 3).

Conclusion: All regimens are well tolerated. Small-dose IL-2 alone is ineffective. 5-FU does not improve the efficacy of a cytokine combination. Small-dose IL-2 and IFN demonstrate a reasonable efficacy and can be recommend for MRCC pts outside clinical trials.

Key words: disseminated renal cancer, low-dose cytokines, efficacy of cytokine combinations

Ежегодно в России почечно-клеточным раком (ПКР) заболевают более 15 тыс. человек. В связи с тем что 1/3 случаев выявляется уже на стадии диссеминации процесса и еще 1/3 больных прогрессируют после хирургического лечения, смертность от ПКР остается чрезвычайно высокой — 8 тыс. человек в год [1]. Известно, что 5-летняя выживаемость пациентов с IV стадией в среднем составляет 23%, а с диссеминацией после радикального лечения — менее 10% [2].

Несмотря на успехи лекарственной терапии, вопрос о высокоэффективном лечении остается открытым. Многофакторный и метаанализ показали, что существует группа пациентов, у которых с высокой вероятностью можно ожидать успеха от иммунотерапии (ИТ) и, главным образом, при использовании высоких доз рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) [3]. В эту группу входят больные с опухолевым процессом, ограниченными метастазами в легкие, и благоприятным прогнозом. Недавно был выделен дополнительный прогностический фактор эффективности ИТ ИЛ-2 — высокая экспрессия белка СА IX в опухолевых клетках [4].

Одним из методов повышения частоты ответов на лечение может быть комбинирование ИЛ-2 с другими цитокинами [5], в том числе с интерфероном-α (ИФН), а также химиопрепаратами, из которых наибольший интерес представляет 5-фторурацил (5-ФУ) [6]. Кроме того, ряд проведенных лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2 при применении высоких доз этого белка [7], а также появление субпопуляции супрессорных регуляторных Т-лимфоцитов CD25/FoxP3 [8]. Малые дозы рекомбинантного ИЛ-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность [9].

Соответственно, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности малых доз отечественного рекомбинантного ИЛ-2 в лечении метастатического ПКР в виде монотерапии, комбинации с отечественным рекомбинантным ИФН и биохимиотерапии с 5-ФУ.

Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2 человека — Ронколейкин — получен с использованием методов

генной инженерии из клеток продуцента — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин — полный структурный аналог эндогенного ИЛ-2. За десятилетний период существования препарат прошел преclinical и клинические испытания, апробирован при лечении различных новообразований, в том числе и при метастатическом ПКР. Реаферон — отечественный препарат рекомбинантного ИФН- α_{2b} .

Материалы и методы

С января 2003 г. по февраль 2006 г. в исследование включены 66 больных метастатическим раком почки (РП) в возрасте 18—70 лет. Характеристика больных представлена в табл. 1. Критериями включения были гистологически или цитологически подтвержденный ПКР, ECOG PS 0—2, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы.

Удовлетворяющие критериям включения больные были рандомизированы простым способом без предварительной стратификации на 3 лечебные группы.

1. Режим монотерапии. ИЛ-2 (Ронколейкин) вводили внутривенно (в/в) в течение 3 ч в дозе 1,5 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю на протяжении 3 нед.

2. Комбинация ИЛ-2+ИФН. ИЛ-2 (Ронколейкин) вводили в виде 3-часовой инфузии 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, ИФН (Реаферон) — 5 млн МЕ — подкожно 3 раза в неделю, в дни, свободные от ИЛ-2, на протяжении 3 нед.

3. Системная биохимиотерапия. 5-ФУ — 500 мг/м² вводили в/в капельно медленно в 1-й день каждой недели в течение 3 нед, цитокины — так же как в предыдущей схеме.

Приготовление раствора Ронколейкина для инфузии и Реаферона для инъекции. Введение препаратов

Сухой порошок Ронколейкина 1,0 мг разводили 2—3 мл воды для инъекций. Растворенное содержимое ампулы осторожно, без образования пены, переносилось во флакон с физиологическим раствором. Добавление альбумина требуется для повышения

активности Ронколейкина в физиологическом растворе. Введение Ронколейкина осуществлялось не позднее 1 ч после разведения препарата в/в капельно медленно в течение 3—4 ч. Хранение сухого препарата осуществлялось в запаянных ампулах при температуре -6 — -20°C, в темноте.

Сухой порошок Реаферона — 5 млн МЕ в ампуле разводили 1 мл воды для инъекций. Раствор вводили подкожно, с чередованием мест введения. Хранение ампул Реаферона осуществлялось при температуре 2—8°C.

Перерыв между курсами терапии составлял 2—3 нед. Лечение проводилось до прогрессирования. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждых 2 курсов.

Переносимость лечения и качество жизни больных изучались в зависимости от частоты и степени выраженности основных побочных эффектов согласно критериям СТСАЕ v.3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия).

Учитывая, что побочные эффекты Ронколейкина — Реаферона и 5-ФУ в целом различаются, в случае выявления отчетливой связи между развившейся токсичностью (III степень и выше) и одним из препаратов было возможным уменьшить дозу препарата, ответственного за эти эффекты, на 25%.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=66)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Пол	мужчины	45
	женщины	21
Гистологический тип опухоли	светлоклеточный	87,9
	папиллярный	7,6
	хромофобный	4,5
Степень анаплазии	I	23,5
	II и III	76,5
Нефрэктомия	60	90,9
Неблагоприятный прогноз (по Motzer* и соавт.)	36	54,5
Метастазы более чем в 1 орган	50	75,8
+ метастазы в печень	17	25,8
Метастазы в кости	33	50,0
Предшествующее лекарственное лечение	27	42,4

* 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG>1, Hb<N, ЛДГ (лактатдегидрогеназа) >1,5×N, Ca²⁺>10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие ≥2 критериев у пациента указывает на неблагоприятный прогноз)

В случае если четкая связь между Ронколейкином или Реафероном, которые имеют сходные побочные реакции, и токсичностью не установлена, дозы обоих препаратов должны быть уменьшены на 25%. Если, несмотря на это, токсичность снова достигла III степени (за исключением гриппоподобного синдрома), лечение отменяется, так как еще большее снижение дозы биогенных препаратов нецелесообразно в связи с возможной потерей эффективности при метастатических опухолях.

К началу нового курса допустимая степень токсичности должна превышать II. Лечение не проводилось, если уровень токсичности был выше, и перерыв между курсами продлевался до соответствия 2-му уровню, но не более 4 нед.

Побочные эффекты купировались соответствующими лекарственными препаратами, допустимыми по одновременному применению с основным лечением, а также не влияющими на результативность терапии (повышение или снижение эффективности).

Оценка эффективности и статистический анализ

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось изучение частоты объективных ответов в каждой группе. Заключение об эффективности терапии могло быть сделано при достоверной статистической разнице в частоте ответов между группами.

Вторичные конечные точки включали медиану выживаемости (сравнение между группами методом Каплана — Майера, $\log \text{rank } p > 0,05$) и токсичность в группах. При одинаковой частоте ответов на лечение в группах преимущество по эффективности определялось на основании выживаемости.

Результаты

За отчетный период из 66 оцененных пациентов более 4 курсов терапии получили 60 (91%) человек. Общее число проведенных курсов составило 291. Частота объективных ответов на лечение представлена в табл. 2.

Учитывая неэффективность ИЛ-2 в монорежиме (предварительный анализ — июнь 2005 г.), набор пациентов в группу был завершен при $n=16$. Дальнейшая рандомизация проходила на группы 2 и 3.

Таблица 2. Частота объективных ответов в группах

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-2+ИФН	5-ФУ+ИЛ-2+ИФН
<i>n</i>	16	24	26
CR, %	0	0	3,9 ($n=1$)
PR, %	0	25 ($n=6$)	15,4 ($n=4$)
OR, %	0	25	19,3
SD, %	12,5 ($n=2$)	41,7 ($n=10$)	38,5 ($n=10$)

Примечание. CR — полный ответ, PR — частичный ответ, OR — общий ответ, SD — стабилизация болезни. Статистических отличий в частоте объективных ответов между 2-й и 3-й группой нет.

Получен 1 полный ответ у больного с метастазами светлоклеточного РП в легкие через 2 курса терапии по схеме 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН. Исходно у пациента был выявлен РП с метастазами в легкие. Была выполнена паллиативная нефрэктомия, и через 3 нед после нее начат 1 курс биохимиотерапии. По прошествии 2 курсов лечения метастазы в легких перестали определяться (по данным компьютерной томографии — КТ). После этого было проведено еще 5 курсов лечения, и пациент включен в группу наблюдения с контрольными обследованиями (ультразвуковое исследование — УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов; рентгенография легких и органов средостения) 1 раз в 3 мес. Самочувствие больного улучшилось, температура тела нормализовалась (исходно — гипертермия до 38°C ежедневно), увеличилась масса тела. Пациент вернулся к работе. Длительность ответа составила 29 мес. При очередном контрольном обследовании выявлены мелкие метастазы в легких и рецидив в ложе удаленной почки. На основании высокой эффективности биохимиотерапии было решено возобновить лечение по той же схеме — 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН. В настоящее время проводится 1-й курс после длительного перерыва.

Результаты КТ легких до и после лечения представлены на рис. 1.

В этой же группе проводимое лечение 5-ФУ, ИЛ-2 и ИФН привело к длительной стабилизации болезни у пациента Ф. с метастазами РП в легкие и прогрессированием болезни на фоне ИФН, а затем ИФН и винбластин в анамнезе. Длительность стабилизации болезни составила 6 мес, после чего было решено выполнить удаление метастатических очагов из легких хирургическим путем. Хирургический полный ответ (ХПО) у пациента Ф. длится по настоящее время (общее время длительности ответа — 53 мес).

2 ХПО были получены в группе ИЛ-2+ИФН. В первом случае после достигнутого успеха в лекарственном лечении (длительное течение частичного ответа — 12 мес) было произведено хирургическое удаление метастазов в лимфатические узлы средостения. ХПО длится по настоящее время (общее время длительности ответа — 26,8 мес).

Во втором случае достигнутый частичный эффект с продолжительностью 20 мес позволил принять решение о термоабляции метастазов в печени. ХПО продолжается 2 мес. Практически полный ответ на лечение при применении циткинов был получен у пациентки А. Метастазы в легких перестали определяться через 2 мес терапии.

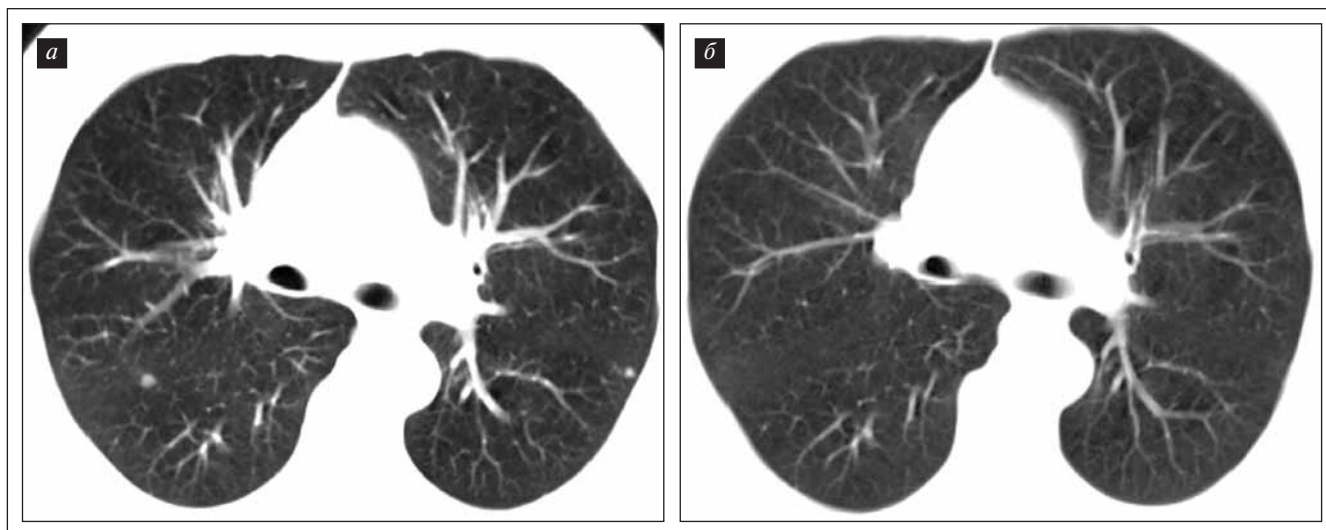


Рис. 1. Пациент В., 56 лет. Полная регрессия метастатических очагов в легких на фоне биохимиотерапии: а — до лечения; б — после 2 курсов терапии

Выявляемые образования в легких на КТ трактовались как «следы метастазов» (рис. 2). Частичный ответ продолжался на протяжении 24,5 мес, после чего зарегистрировано прогрессирование заболевания, и пациентка включена в протокол по исследованию эффективности сунитиниба. Сейчас больная продолжает лечение.

Вторичная оценка эффективности включала в себя медиану выживаемости (табл. 3; рис. 3), токсичность и переносимость.

Отличия в медиане выживаемости между группами 2—3 и группой 1 достоверны ($p < 0,05$). Статистических различий между группами 2 и 3 по этому параметру нет.

Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами явились гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензия. Выраженность реакций не была существенной, не требовала отмены препаратов.

Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетонал, целебрекс) с полным эффектом. Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, только в 6,3% случаев ($n=4$) требовала проведения реинфузионной терапии. Из других нежелательных эффектов наблюдались эритема в месте инъекции ИФН, лейкопения, тошнота/рвота, аллергические реакции (крапивница, аллергический ринит). Все перечисленные осложнения не носили угрожающий жизни пациента характер и легко регрессировали при назначении патогенетической терапии. Редукция доз не проводилась. Частота и степень выраженности всех побочных реакций представлены в табл. 4.

В 1 случае развилась аллергическая реакция на альбумин, добавляемый в раствор ИЛ-2 для инфузии. В дальнейшем у пациента инфузия цитокина выполнялась без включения альбумина.

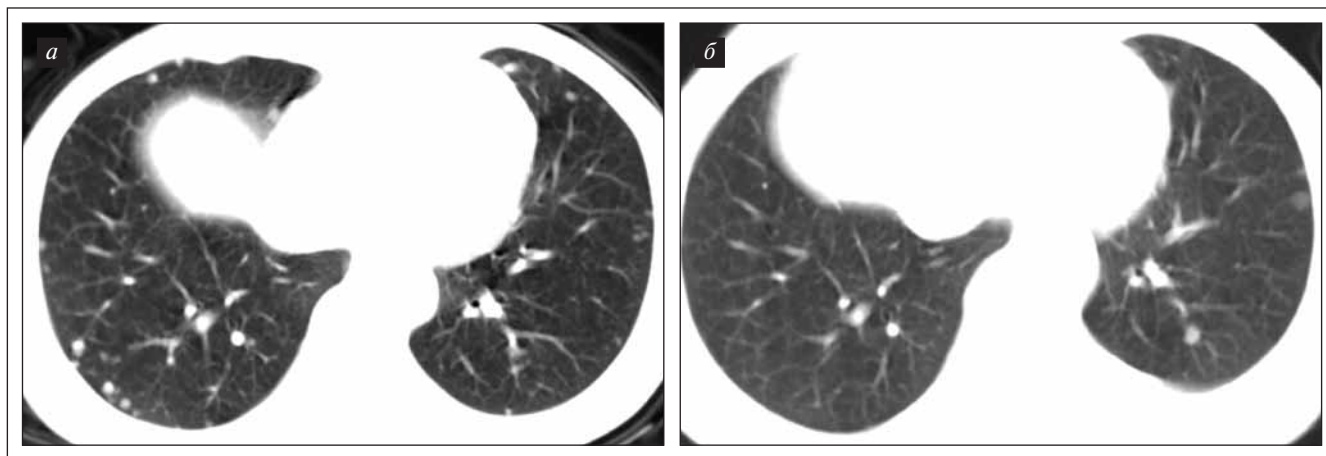


Рис. 2. Пациентка А., 51 год. Частичная регрессия метастатических очагов в легких на фоне лечения по схеме ИЛ-2+ИФН: а — до начала лечения, множественные метастазы в легкие; б — спустя 4 курса — «следы метастазов»

Таблица 3. Медиана выживаемости

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-2+ИФН	5-ФУ+ИЛ-2+ИФН
Медиана выживаемости, мес	5,9	14,0	13,0
95% доверительный интервал	4,7—7,1	13,0—15,0	12,0—14,0

Токсичность III и IV степени не наблюдалась. Пациенты переносили лечение удовлетворительно, отказов от него не было.

Обсуждение

До настоящего времени терапией выбора метастатического РП в России остается ИТ на основе 2 рекомбинантных цитокинов — ИФН- α_{2b} и ИЛ-2. Этот метод направлен на модификацию естественного биологического ответа. Под действием цитокинов происходит активация иммунных клеток, в том числе лимфоцитов, а также создаются условия для распознавания последними опухолевых клеток (например, повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости).

Клинические работы по использованию ИФН продемонстрировали воспроизводимую эффективность в среднем у 15% больных распространенным РП с медианой общей выживаемости 13 мес и медианой времени до прогрессирования 4,7 мес.

Несколько позже появился ИЛ-2. По данным метаанализа, проведенного R. Bukowski и соавт., монотерапия ИЛ-2, включая различные пути введения и режимы, у пациентов с метастатическим ПКР характеризуется общей эффективностью метода 15% с частотой полных ремиссий 3—5%. Отмечено, что, несмотря на невысокий процент ответов на лечение, достигнутые эффекты ИЛ-2-терапии (особенно полные) могут быть длительными и занимать многие месяцы. Меди-

ана выживаемости в среднем составляет 10 мес. Однако в группе с неблагоприятным прогнозом показатели медианы выживаемости более скромны — 5—6 мес.

После изучения цитокинов в монорежиме стало интересным

оценить эффективность их комбинации. Основным исследованием, отрицающим роль комбинации ИФН и ИЛ-2 в терапии РП, явилось французское исследование CRECY. Несмотря на достоверные отличия в частоте объективных ответов на лечение между цитокинами в монорежиме и в комбинации, статистических различий в выживаемости не получено. В этом протоколе были использованы высокие дозы ИЛ-2, оказавшиеся токсичными.

В настоящем рандомизированном исследовании CRT-001 проведено изучение эффективности и безопасности применения малых доз рекомбинантного отечественного ИЛ-2 (Ронколейкина), комбинации ИЛ-2 и рекомбинантного отечественного ИФН (Реаферона), а также эффективности и безопасности биохимиотерапии ИЛ-2, ИФН и 5-ФУ. Исследование носило проспективный характер, распределение пациентов в группы было случайным, путем рандомизации.

Как уже отмечалось, ожидать высокую эффективность ИТ в прогностически неблагоприятной группе больных не приходится. В нашей выборке около 50% пациентов имели неблагоприятный прогноз по известным факторам. Кроме того, ограничений по гистологическому типу ПКР и числу метастатических очагов при включении в исследование не было. Оказалось, что по гистологическому варианту прогностически группы больных были относительно благоприятными (около 88% — светлоклеточный ПКР, поддающийся ИТ), но по фактору количества метастазов — неблагоприятными (75% больных с метастазами в 2 органа и более, из них у 25% — метастазы в печень). Половина пациентов в нашем исследовании имели метастазы в кости, которые, как известно, плохо поддаются какому-либо лечению при ПКР. Соответственно, вывод следующий: ожидать успеха ИТ можно было у половины больных согласно всем известным прогностическим факторам.

Первичной точкой оценки в исследовании была частота объективных ответов в 3 группах. Изучая эффективность малых доз отечественного ИЛ-2 в различных комбинациях, мы пришли к тем же выводам, что и зарубежные коллеги, использующие высокие дозы.

Так, ИЛ-2 в монорежиме, в дозе 1,5 млн МЕ, не оказался высокоэффективным средством, поэтому набор пациентов в эту группу пришлось завершить при $n=16$.

Применение ИЛ-2 в комбинации с ИФН не сопровождалось высокой частотой ответов (25%) на ле-

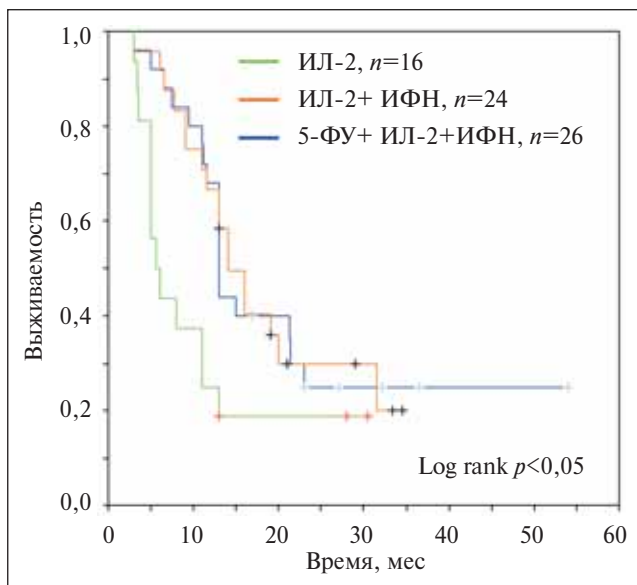


Рис. 3. Кривые выживаемости

чение в виде полных и частичных ремиссий и по данному параметру опять же соответствовало известным цифрам в 20–30%. Тем не менее в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 67%. Это, по нашему мнению, привело к положительному значению показателей выживаемости, являющейся вторичной точкой оценки эффективности — 14 мес. Данные по медиане выживаемости сопоставимы с данными других исследований, в которых медиана составила 13–18 мес, но при этом использовались высокие дозы ИЛ-2 и ИФН, являющиеся высокотоксичными. Это подтверждает эффективность комбинации и длительность контроля над болезнью при лечении ИЛ-2 и ИФН. По параметрам медианы выживаемости комбинация цитокинов выигрывает по сравнению с применением ИЛ-2 в монорежиме (14 мес против 5,9 мес).

Добавление 5-ФУ к схеме ИЛ-2+ИФН не влияет на повышение ее эффективности по частоте объективных ответов, а также не продлевает достоверно время жизни пациентов при сравнении с режимом ИЛ-2+ИФН (25% против 19,2%; 14 мес против 13 мес: 13,2% против 15,2% соответственно). Применение биохимиотерапии представляется нецелесообразным.

Таким образом, комбинация 2 цитокинов, используемых в малых дозах, может быть предложена больным диссеминированным РП в качестве 2-й линии терапии в отсутствие клинических исследований и таргетного лечения.

Удовлетворительная переносимость — важнейший критерий, отражающий целесообразность использования малых доз при соответствующей эффективности. Установлено, что токсичность режимов минимальная. Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами были

Таблица 4. Токсичность режимов биохимиотерапии

Побочный эффект	Частота встречаемости, %	Степень выраженности, СТС, %
Гриппоподобный синдром	89,4	I
Гипотензия	60,6	I (54,6) II (6,0)
Эритема в месте введения реаферона	4,5 (из 50 пациентов 2-й и 3-й групп)	I
Лейкопения	10,6	I
Повышение уровня печеночных ферментов	13,6	I
Тошнота, рвота	4,5	I
Аллергические реакции	3,0	I
Миокардит*	1,5	—

* Связать развитие миокардита, который был в анамнезе у больной, только с проводимым лечением не представляется возможным. Тем не менее лечение было остановлено.

гриппоподобный синдром, вызванный ИЛ-2 и ИФН, и гипотензия на фоне в/в введения ИЛ-2. Выраженность реакций не была существенной (нет III и IV степеней токсичности), не требовала отмены препаратов. Возникающие побочные эффекты легко купировались вспомогательными лекарственными средствами.

Описано, что применение высоких доз ИЛ-2 и длительное использование ИФН влияют на частоту развития депрессий у больных. Мы показали, что применение малых доз цитокинов не отражается на психическом состоянии больных РП.

Комбинация ИФН и ИЛ-2 приводила к большей частоте побочных эффектов в целом по сравнению с ИЛ-2, но степень токсичности при этом не увеличивалась. Добавление 5-ФУ могло влиять на появление тошноты, а также лейкопении (I степени токсичности). Тем не менее четкой связи не выявлено, поскольку цитокины также способны вызывать тошноту/рвоту, равно как и лейкопению. В любом случае, учитывая низкую степень токсичности и хорошую переносимость, различиями в частоте побочных реакций между 3 режимами можно пренебречь.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
2. DeVita V. Jr., Hellman S., Rosenberg S. et al. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott W&W, 2004.
3. Margolin K. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000;27(2):194–203.
4. Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3601–5.
5. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1272.
6. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and interferon-a2a based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1188–94.
7. Calugiuri M.A. Low-dose recombinant interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. *Am J Clin Oncol* 1994;17:199.
8. Gitlitz B., Figlin R. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin North Am* 2003;3(3):589–600.
9. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 plus interferon-alpha first line therapy for metastatic RCC. *Tumor* 1993;79:397–400.