

BÖBREK HÜCRE KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

SYSTEMIC TREATMENT OF RENAL CELL CANCER

Onat, H.

ÖZET

Böbrek hücre kanserli hastaların yarısından fazlasında tanı anında ilerlemiş hastalık mevcuttur. İlerlemiş böbrek hücre kanseri prognozu kötüdür. Lokalize olup tümörün rezeke edilebildiği hastalarda bile erken veya geç nüksler oluşabilmektedir. Halen çok az sayıda ilerlemiş böbrek hücre kanserli hastada şifa mümkün olabilmektedir ve metastatik hastalığı olanlarda 5 yıllık sağ kalım %5 civarındadır (1). Böbrek hücre kanserli hastada çok küçük sınırlı bir oranda kendiliğinden gerileme ve hastalığın stabil kalma şansı vardır. Hastaların bir kısmında soliter metastazlar oluşur ve bunların cerrahi müdahale ile çıkarılması ile uzun süreli sağ kalım sağlanabilir (2). Metastatik böbrek hücre kanseri tedavisinde sistemik tedavi başarısızlığı devam etmektedir ve aktif bir tedavinin geliştirilmesi halen önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu başarının sağlanabilmesi için hastaların klinik çalışmalara sokulması onkologlar için önemli bir görevdir.

SUMMARY

Half of the renal cell carcinoma patients present with advanced disease with poor prognosis. Even localized tumors that can be removed may be followed by early and late recurrences.

Currently few of the advanced cases can be cured and 5 % survival rate is achieved at 5 years for metastatic patients (1). Regression and stability are very limited in this patient group. Some patients proceed with solitary metastasis and surgical intervention may result in long term survival (2). Systemic therapies are still ineffective and active treatment modalities are yet to be developed. Oncologists should attend this matter by including patients into clinical study groups.

SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ

Böbrek hücre kanseri sitotoksik kemoterapiye dirençli bir tümördür. Elde mevcut sitotoksik ajanlara karşı hastalar bakımından pek yararı olmayan çok az marjinal bir cevap sağlanabilmektedir (3). Bu hastalık için halen aktif bir sitotoksik ajan yoktur. Halen en etkili olduğu ileri sürülen iki ajan vinblastin ve floxuridine (FUDRİ Fluorodeoxyuridine) dir. Haftalık vinblastin uygulaması konvansiyonel bir tedavi olarak ileri sürülmüş olsa bile ancak %7 objektif cevap sağlan-

bilmektedir (4). Diğer taraftan aylık devamlı infüzyon şeklinde uygulanması ile cevabın %15'e çıkarılabileceği bildirilmiştir (5). Floxuridine ilk kez 1980'de böbrek hücre kanserinde etkili bir ajan olarak bildirilmiştir (56). Özellikle hayvan çalışmalarında gösterildiği üzere öğleden sonra ve akşam verildiğinde etkinin artırılabilirdiği ve toksisitesinin azaltılabileceği görülmüş ve %28 cevap bildirilmiştir (7-9). Diğer taraftan floxuridine interferon ile birlikte verildiğinde en yüksek ve tek başına interferondan daha üstün cevap

ANAHTAR KELİMELER: Böbrek hücre kanseri, kemoterapi, immünoterapi.

KEY WORDS: Renal cell cancer, chemotherapy, immunotherapy

sağlanabilmektedir (10,11).

Böbrek hücre kanseri de etkili yeni sitotoksik ajan bulabilmek için yapılan faz II çalışmaları gözden geçirildiğinde ve bu konuda yapılmış 4542 hastanın katıldığı 161 ön çalışma incelendiğinde remisyona ancak hastaların % 6'sında sağlanabildiği ve ancak %1.3 oranında tam cevap alınmış olduğu görülmektedir (3). Tüm ilaçlar tek tek incelendiğinde floxuridine ve 5 fluorasil halen şüphe götürür etkinliklerine rağmen vinblastin'e tercih edilmektedir (3).

Böbrek hücre kanserinin sitotoksik ilaçlara direnci P-170 glikoprotein ile ilişkili çok ilaca karşı direnç (MDR, multiple drug resistance) ile açıklanmaktadır. Normal böbrek proksimal tüplerinde yüksek oranda MDR 1 mRNA mevcuttur (12). Ayrıca birçok böbrek hücre adenokanserinde kuvvetli MDR 1 gen ekspresyonu saptanmıştır (13). P-170'dan bağımsız diğer birçok ilaca karşı direnç mekanizması olan glutatyon redoks siklus da birçok böbrek hücre kanserinde demonstre edilmiştir (14,15). Bu direnç mekanizmalarını kırabilecek stratejiler böbrek hücre kanseri tedavisinde sitotoksik kemoterapiyi etkili bir hale getirebilecektir.

HORMONAL TEDAVİ

Bir zamanlar metastatik böbrek hücre kanseri tedavisinde medroksiprogesteronasetat kullanılmaktaydı. Bu tedavi rasyoneli farelerde östrojenle böbrek hücre kanseri oluşturulması ve progesteron tedavisinin bu tümörlerin oluşumunu önlediğine dayanmaktaydı (16). Alternatif tedavilerin etkisizliği ve progesteron tedavisinin nispeten düşük toksisitesi bu tedaviyi uygulanabilir hale getirmiştir. Ancak 30 yıllık medroksiprogesteron tedavi deneyimi hayvan modellerinin insan böbrek hücre kanseri için geçerli bir model olamayacağını gösterdi (4). İnsan böbrek hücre kanseri, ne hormona bağımlıdır ne de hormona duyarlıdır. Modern cevap kriterleri kullanıldığında progesterona cevap çok nadirdir (%1-2) ve çok kısa sürelidir. Ayrıca adjuvan progesteron kullanımını destekleyecek hiçbir kanıt yoktur. Ancak biyolojik tedavileri tolere edemeyen veya ilaç araştırmaları için uygun olmayan hastalara hormonal tedavi bazı hekimler tarafından önerilmektedir.

İMMÜNÖTERAPİ

Nadir de olsa hastalığın akut bakteriyel infeksiyon gibi belirgin bir immün aktivasyonu takiben gerilemesi, spontan iyileşebilmesi ve nefrektomi veya böbrek embolizasyonunu takiben metastazların gerileyebilmesi böbrek tümöründe immünolojik modülasyonlarla ilgili çalışmaları başlattı. İlk zamanlarda immün cevabı yükseltmek için yapılan uğraşlar, örneğin BCG, pek netice vermedi. Yakın zamanlarda sitokinlerin fonksiyon ve yapıları hakkında bilgi artımı ile bu hastalıkta biyolojik tedavi daha ileriye götürülmüş ve bu konuda bugüne kadar bir bilgi birikimi oluşmuştur.

İnterferon:

Antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etkileri olan alfa interferon böbrek hücre kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Objektif cevap oranı %15 ile 20 arasında olup, medyan cevap süresi 6 ila 10 ay arasındadır (17-20). Optimal doz ve tedavi süresi henüz belirlenmemiştir. İnterferon tedavisine cevap performans durumu, nefrektomi uygulanması ve özellikle akciğer metastaz varlığı ile ilişkilidir, rezekte edilemeyen primer tümörü veya yaygın metastazları olan hastalarda etki pek beklenmemektedir (21,22). Başlangıçta nefrektomi mümkün olmayan hastalarda interferon tedavisine cevap alındığı takdirde hastaların nefrektomize edilebilmesinin prognoza olumlu katkısı olur (23,24). Nötralle edici antikörlerin gelişimi ile cevap kaybı olmaktadır.

İnterferon uygulanmasının en önemli toksisitesi ateş, miyalji ve halsizliktir. Bu semptomlar parasetamol ile önlenebilir ancak nadiren tedaviyi sonlandıracak ciddi boyutlarda olabilir. Uzun süre kullanımla oluşabilecek yan etkiler kilo kaybı, diyare, lökopeni ve trombopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kardiyak ve nöropsikiyatrik anormalliklerdir.

Gama interferon tek başına uygulanmasının böbrek hücre kanserinde etkili olduğunun saptanması (25) ve invitro alfa ve gama interferonların sinerjik etkileri olduğunun gösterilmesiyle (26) birlikte kullanımı denenmiş (27,28), ancak faz III randomize çalışmalarda tek başına alfa interferon kullanımı ile alfa ve gamanın birlikte kullanımının farklı olmadığını göstermiştir (29).

İnterferonun sitotoksik ajanlarla birlikte kulla-

nımı da denenmiştir. En yaygın birlikte kullanıldığı ajan Vinblastindir, cevap oranı %25 civarındadır (17, 19, 22). Randomize çalışmalarda ise interferon ve vinblastinin terk başına interferona üstünlüğü olmadığı gibi toksisitesi de fazla olmuştur (22).

İnterferon diğer ajanlarla kombine edildiği uygulamalarda interferon ve cimetidine (30), interferon ve floxuridine (10, 11), interferon ve leucovorine ve floxuridine (31), interferon ve fluorouracil (32,33) ve interferon ve flutamide (34) toplam 210 hastanın %18.6'sında cevap sağlanabilmiş ve tek başına interferona bir üstünlükleri görülmemiştir. Diğer taraftan böbrek hücre kanseri tedavisinde tek başına en etkili ajanlar olarak görülen interferon ve 5 fluorouracil ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir ve ümit vericidir.

İnterlökin-2

T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılan interlökin-2 (İnterleukin-2, IL-2)'nin birçok önemli fonksiyonu vardır, aktive T hücrelerinin gelişimini sağlamak, T hücrelerinden lenfokin salınımını uyarmak ve sitotoksik T lenfositleri aktif hale getirmektir. IL-2'nin ayrıca B hücreleri ve makrofajlar üzerinde de uyarıcı etkisi vardır. IL-2 ile inkübe edilen lenfoid hücreler tümör hücrelerini eritebilecek özellik kazanır ki bunlara lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreler (Lymphokine activated killer cell, LAK) denir. IL-2 biyolojik aktiviteleri IL-2 reseptörü ile etkileşimi sonucu oluşur. Hayvan deneylerinde IL-2 tümör inhibisyon etkisi tümörün immünojenitesine ve IL-2 dozuna bağlıdır (35).

IL-2 klinik uygulamasının belirgin toksisitesi vardır. En önemli toksisitesi kapiller sızıntı sendromudur. Mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber serbest oksijen radikalleri, vazoaktif aminler veya araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar mediatörlerin oluşumuna bağlıdır (17). IL-2 vasküler endotele doğrudan etki edilebilen diğer bazı sitokinlerin de salınımını uyarak bu toksisitenin oluşumuna katkıda bulunur. Diğer toksik etkileri ateş, titreme, kaşıntı ve döküntü, bulantı ve kusma, diyare, hiperbilirubine mi, serum kreatinin yükselmesi ile oligüri ve belirgin kilo alımı ve hipotansiyondur. Toksik etkiler IL-2 dozu ile doğru orantılıdır (17).

IL-2'nin metastatik böbrek hücre kanserindeki

etkisi iyice dökümanite edilmiştir. IL-2 böbrek hücre kanseriyle ilgili ilk bildiri 1987'de Rosenberg (36) tarafından yapılmış ve %35 cevap oranı bildirmiştir ki bu o güne kadar mevcut tedavi yöntemleri ile bildirilen oranların iki katı idi, ancak çok belirgin toksisitesi vardı. Ancak bunu takip eden çalışmalarda hiçbir zaman bu orana ulaşılamadı, ortalama etki %16 civarındaydı (17). Rosenberg tarafından önerilen yüksek doz intermittan intravenöz bolus IL-2 tedavisi bugüne kadar geniş kapsamlı 7 çalışmada 255 hastaya uygulanmıştır (37). On iki hastada (%5) tam cevap ve 24 hastada (%9) kısmi cevap alınmıştır. Tüm metastaz odaklarında cevap alınabilmesi yanında en önemli cevap akciğer ve lenf bezi metastazlarında alınmıştır, diğer taraftan primer tümörde bile cevap alınabilmiştir. Cevap veren hastalarda cevap süresi medyan 20 aydır. Tam cevap veren hastaların 8 tanesi halen 5 ile 62 ay remisyondadır. Bu yüksek doz uygulaması çok toksik bulunmuştur, tedavi ancak hastanede uygulanabilmektedir ve hastaların hemen hepsi ağır toksisiteyi yaşamışlardır. Tedaviye cevap vermede ve toksisiteyi tolere etmede en önemli faktör hastaların performans durumu ve organ fonksiyonlarının tamamen normal olmasıdır (37). Bu uygulama ABD FDA (Gıda ve ilaç idaresi) tarafından onaylanmış böbrek hücre kanserinde IL-2 uygulamasıdır.

West (38) IL-2'nin 5 gün devamlı infüzyon şeklinde uygulanmasını önerdi. Bu rejim ile yine de toksisite oluşmasına rağmen kontrolü kolay, doz modifikasyonu ile toksisite önlenabilir ve deneyimli hekim ve hemşire kontrolü altında ayaktan da uygulanması mümkündür. Ayaktan uygulanabilen her türlü IL-2 tedavisi düşük doz IL-2 tedavisi olarak adlandırılmaktadır (39). Bolus ve devamlı infüzyon tedavileri ile cevaplar birbirine benzemekle beraber, devamlı infüzyon ile uzun süreli takip sonuçları belirsizdir (40). Dar kapsamlı faz II randomize bir çalışmada toksisite ve etki farkı bulunmamıştır (41).

Deri altı uygulaması da iyi tolere edilir ve immünojenik olarak etkilidir (42,43). Deri altı uygulaması ile sağlanan %15'lik cevap oranı yüksek doz ile sağlanan neticelerin %95 güvenirlilik aralığı ile çatışmaktadır ancak tam cevap oranı daha az ve uzun süreli sağ kalım etkisi bilinmemektedir (39).

Halen ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nde faz

II randomize bir çalışmayla yüksek doz ile düşük doz tedavi karşılaştırılmaktadır. Bu çalışma üç kolludur; birinci kolda orijinal yüksek doz intermittant intravenöz bolus, ikinci kolda aynı uygulama şeklinde onda bir dozda ve üçüncü kolda ise ayaktan deri altına uygulanmaktadır. Bu çalışmanın ön raporlarına göre yüksek ve düşük dozlar arasında bir fark görülmemektedir (44). Doz hakkında kesin bir karar için bu çalışmanın uzun süreli sonuçları beklenmektedir.

IL-2 etkisi adoptif LAK ile birlikte kullanılması ile arttırılabileceği düşünülmüş ve yapılan faz II çalışmalarda 309 hastada %8.4 tam cevap ve %17.8 kısmi cevap bildirilmiştir (45). IL-2 tek başına ve LAK ile birlikte olmadığı görülmektedir (46,47).

Preklinik çalışmalar IL-2 ve interferonun sinerjik etkide olduklarını göstermektedir (48). Son 5 yılda bu konuda birçok ön çalışma bildirilmiş ve tek başına düşük dozda IL-2 tedavisinden daha yüksek cevap oranları bildirilmiştir (39). Ancak bu konuda henüz faz III randomize bir çalışma yoktur. Diğer taraftan yüksek doz IL-2 tek başına ve interferon ile birlikte uygulanması faz II randomize karşılaştırılmasında interferonun bir katkısı bulunmamıştır (48).

IL-2 metastatik böbrek hücre kanserinin doğal seyirinde değişiklik yaratmış, çünkü az da olsa bir kısım hastada bunun sayesinde uzun süreli sağ kalım hatta belki şifa sağlamıştır. IL-2 tedavisinde en iyi neticeler halen tek başına yüksek doz uygulaması iledir, ancak yine de çok düşük olan bu başarıyı arttırmak için diğer biyolojik ajanlarla birlikte denemeye devam edilmektedir. Tümör infiltrate eden lenfositler (TIL) izole edilerek IL-2 ile birlikte kültüre edilip IL-2 ile birlikte verilirse LAK'a nazaran daha etkili olabileceği ileri sürülmüştür (49). Böbrek hücre kanserinde IL-2 TIL ile birlikte kullanılması ile ilgili pilot çalışmalar ümit vermiştir (17). IL-2 tedavisi çok toksiktir, tedaviye iyi tolere edebilmek ve cevabın sağlanabilmesi için hasta seçimi son derece önemlidir ve en önemli faktör hastanın performansıdır.

Adjuvan İmmünoterapi:

Böbrek hücre kanserli hastaların tanı sırasında %25'inde metastaz mevcuttur ve sağ kalım medyan 6 ile 12 ay arasındadır (50). Hastalığın

prognozuna etki eden en önemli faktör evredir, metastaz saptanmayan hastalarda nefrektomi sırasında uygulanan lenfadenektomi ile lenf bezi tutulum insidansı ve prognostik önemi halen tartışmalıdır. Tümör evresi ile lenf bezi tutulum insidansı arasında ilişki bildirilmiştir (51). Lokal ileiri hastalığı (pT3-4) olanlarda 5 yıllık sağ kalım %25-50 iken, lenf bezi tutulumu saptananlarda bu oran %10 altındadır (52). Ayrıca lenf bezi pozitif bulunan hastalarda nüks oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (53). Bu bulgular mikroskopik lenf bezi pozitif bulunan hastaların nüks için yüksek riskli olduklarını göstermektedir. Bu hastalar adjuvan immünoterapi yararının araştırılması için uygun grubu teşkil etmektedir. İmmünoterapinin düşük tümör kitlesi ve performansı iyi olanlarda daha etkili olduğu bilinmektedir. Almanya Delta grubunun yaptığı çalışmada T3-4 ve lenf bezi pozitif hastalarda cerrahi sonrası adjuvan interferon tedavisinin önemli bir yararı gösterilememiştir (53). Hollanda da Dutch Immunotherapy Working Group ise halen faz III randomize bir çalışmada postoperatif deri altı IL-2 tedavisini kontrol grubu ile karşılaştırmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Pittman, K., Selby, P.: The management of renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 16: 181-200, 194.
- 2) Kaer, M.: The treatment and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis: 10 year survival results. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 13: 619-621, 1987.
- 3) Yagoda, A., Abi-Rached, B., Petrylak, D.: Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. *Seminars in Oncol* 22 (1): 42-60, 1995.
- 4) Denis L, Van Oosterom, A.: Chemotherapy of metastatic renal cell cancer. *Semin Surg. Oncol.* 4: 91-94, 1988.
- 5) Yagoda, A.: New cytotoxic agent therapy for renal cell carcinoma. In Johnson DE, Logothesis CI, von Eschenbach AC (eds): *Systemic therapy for genitourinary cancers*, pp 112-119, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc, 1989.
- 6) von Roemeling, R., Rabatin, J.T. ve ark.: Progressive metastatic renal cell carcinoma controlled by continuous 5 fluoro-2-deoxyuridine infusion. *J Urol* 139: 259-262, 1988.
- 7) Hrushesky, W.J.M., von Roemeling, R. ve ark.: Circadian shaped infusions of floxuridine for

- progressive metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol* 8: 1504-1513, 1990.
- 8) **Dexeus, F.H., Logothesis, C.J. ve ark.:** Circadian infusion of floxuridine in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J.Urol.* 146: 709-713, 1991.
 - 9) **Wilkinson, M.J., Frye, J.W. ve ark.:** A phase II study of constant infusion floxuridine for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 71: 3601-3604, 1993.
 - 10) **Facone, A., Cianci, C. ve ark.:** Alpha-2b Interferon plus floxuridine in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 72: 564-568, 1993.
 - 11) **Soori, G., Schuloff, R. ve ark.:** Phase II trial of continous infusion floxuridine and interferon alpha 2b in advanced renal cell cancer. A NBSG study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12: 236, 1993 (abstr 731).
 - 12) **Fojo, A.T., Veda, K. ve ark.:** Expression of a multi drug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 265-269, 1987.
 - 13) **Fojo, A.T., Shen D.W. ve ark.:** Intrinsic drug resistance in kidney cancers is associated with expression of a human multidrug resistance gene. *J.Clin. Oncol.* 5: 1992, 1987.
 - 14) **Mickisch, G., Bier H. ve ark.:** P-170 glycoprotein, glutathione and associated enzymes in relation to chemoresistance of primary human renal cell cancer. *Urol. Int.* 45: 170-176, 1990.
 - 15) **Mickisch, G., Riehrich, K. ve ark.** Mechanism and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J. Urol.* 144: 755-759, 1990.
 - 16) **Bloom, H.J.G., Baker, W.H. ve ark.:** Hormone dependent tumors of the kidney. *Brit. J. Cancer* 17: 611-646, 1963.
 - 17) **Pitmann, K., Selby, P.:** The management of renal cell carcinoma. *Crit. Rev. oncol. Hematol* 16: 181-200, 1994.
 - 18) **Reese, J.H.:** Renal cell carcinoma. *Cur. Op. Oncol.* 3: 537-544, 1991.
 - 19) **Linehan, W.N., Shipley, W.U., Parkinson, D.R.:** Cancer of the kidney and ureter. In DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds) *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, pp 1023-1051, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993.
 - 20) **Onat, H., Bilge, N. ve ark.:** Metastatik böbrek hücre kanserinde alfa interferon tedavisi. *Klinik Gelişim* 6: 2423-2425, 1993.
 - 21) **Onat, H., İnanç, E.S. ve ark.:** Interferon alpha*2b in advanced renal cell cancer. *Can J Infect Disease* 6 (Supp C): 316, 195 (Abstr 1131).
 - 22) **Muss, M.B.:** Renal cell carcinoma, interferon clinical applications. In DeVita VT, Hellman, S., Rosenberg, S.A.(eds) *Biologic Therapy of Cancer*, pp 298-310, Philadelphia, JB Lippincott, 1991.
 - 23) **Hass, G.P., Redman, B.G. ve ark.:** Immunotherapy for metastatic renal cell cancer: Effect on the primary tumor. *J.Immunother* 13: 130-135, 1993.
 - 24) **Sella, A., Swanson, D.A. ve ark.:** Surgery following response to interferon alpha based therapy for residual renal cell carcinoma. *J. Urol.* 149: 19-22, 1993.
 - 25) **Aulitzky, W., Gastl, W.E. ve ark.:** Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with biological active dose of recombinant interferon gamma. *J.Clin. Oncol.* 7: 1875-1884, 1989.
 - 26) **Hubbell, H.C., Craft, J.A. ve ark.:** Synergistic antiproliferative effect of recombinant alpha interferon with recombinant gamma interferon. *J. Biol Response Mod* 6: 141-153, 1987.
 - 27) **De Mulder, P.H.M., Debruyne, F.M.I. ve ark.:** Phase I/II study of recombinant interferon alpha and gamma in advanced progressive renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 31: 321-324, 1990.
 - 28) **Geboers, A.D.H., De Mulder P.H.M. ve ark.:** Alpha and gamma interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Semin Surg. Oncol.* 4: 191-194, 1988.
 - 29) **De Mulder, P.H.M., Oosterhof GON ve ark.:** EORTC 30885 randomized phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal carcinoma. *Br. J. Cancer* 71: 371-375, 1995.
 - 30) **Kotabe, T., Kinouchi, T. ve ark.:** Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid alpha and cimetidine. *Jpn J. Clin. Oncol.* 21: 46-51, 1991.
 - 31) **Stadler, W.M., Vogelzang, N.J. ve ark.:** Continous infusion fluorodeoxyuridine with leucovorin and high dose interferon. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: 213-216, 1992.
 - 32) **Murphy, B.R., Rynard, S.M. ve ark.:** A Hoosier Oncology Group Study: A phase II trial of interferon alpha 2A plus fluorouracil in advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drug.* 10:225-230, 1992.
 - 33) **Sella, A., Logothesis C.J. ve ark.:** Recombinant interferon combined with 5 fluorouracil based chemotherapy in metastatic renal cell cancer. *J. Urol.* 145: 273A, 1991, (Abstr 241).
 - 34) **Harrlapp, J.H., Schuth, J.:** Interferon alpha/flutamide combination in renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11:216, 1992 (Abstr 678).
 - 35) **Lafreniere, R., Rosenberg, S.A. ve ark.:** Successful immunotherapy of murine experimental hepatic metastases with lymphokine activated killer

cells and recombinant interleukine-2. *Cancer Res.* 45: 3735-3741, 1985.

- 36) **Rosenberg, S.A., Lotze, M.T. ve ark.:** A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukine-2 alone. *N. Eng. J. Med.* 316: 889-897, 1987.
- 37) **Parkinson, D.R., Sznol, M.:** High dose interleukine-2 in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 22: 61-66, 1995.
- 38) **West, W.H., Tauner, K.W. ve ark.:** Constant infusion recombinant interleukine-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N. Eng. J. Med.* 316: 398-405, 1987.
- 39) **Stadler, J.M., Vogelzang, N.J.:** Low dose interleukin-2. *J. Clin. Oncol* 10: 753-759, 1992.
- 41) **Weiss, G.R., Margolin, K.A. ve ark.:** A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukine-2 plus lymphokine activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10: 275-281, 1992.
- 42) **Stein, R.C., Malkovska, V. ve ark.:** The clinical effects of prolonged treatment of patients with advanced cancer with low dose subcutaneous interleukine-2. *br. J. Cancer* 63: 275-281, 1992.
- 43) **Whitehead, R.P., Ward, D. ve ark.:** Subcutaneous recombinant interleukine-2 in a dose escalating regimen in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 50: 6708-6715, 1990.
- 44) **Yang, J.C., Iopalian, S.L. ve ark.:** Randomized comparison of high dose and low dose intravenous interleukine-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: An interim report. *J. Clin. Oncol.* 12: 1572-1576, 1994.
- 45) **Wagstaff, J., Baars, J.W., ve ark.:** Renal cell carcinoma and interleukin-2: A review. *Eur. J. Cancer* 31: 401-408, 1995.
- 46) **Rosenberg, S.A., Lotze, M.T. ve ark.:** Prospective randomized trial of high dose interleukin-2 alone or in combination with lymphokine activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 85: 622-632, 1993.
- 47) **Dillman, R.O., Oldman, R.K. ve ark.:** Continuous interleukin-2 and lymphokine activated killer cells for advanced cancer: A National Biotherapy Study Group Trial. *J. Clin. oncol* 9: 1233-1240, 1991.
- 48) **Atkins, M.B., Sparano, J. ve ark.:** 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.* 11: 661-670, 1993.
- 49) **Rosenberg, S.A., Spiess, P. ve ark.:** A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumour infiltrating lymphocytes. *Science* 223: 1318-1321, 1986.
- 50) **Ritchie, A.W.S., Chisholm, G.D.:** The natural history of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 10: 390-400, 1983.
- 51) **Giuliani, I., Giberti, C. ve ark.:** Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European Board Of Urology Update Series* 1: 26-30, 1992.
- 52) **Nurmi, M.J.:** Prognostic factors in renal carcinoma. *Br. J. Urol.* 56: 270-275, 1984.
- 53) **Porzolt, F.:** Delta Group: Adjuvant therapy of renal cell carcinoma with interferon alpha 2a. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11: 202, 1992.