

저 자 약 력

저 자 : 김 청 수

약 력 :

1977 ~ 1983	서울대학교 의과대학 의학과 졸업
1983 ~ 1984	서울대학교병원 인턴 수료
1984 ~ 1987	서울대학교병원 비뇨기과 레지던트 수료
1990 ~ 1991	서울 아산병원 비뇨기과 임상강사 수료
1995 ~ 996	미국 Duke의대 비뇨기과 전임의
1991 ~ 현재	서울 아산병원 비뇨기과 조교수, 부교수, 교수
2003 ~ 현재	서울 아산병원 의료기획조정실장보

대한전립선학회 회장

대한비뇨기과학회 회원, 고시위원

대한비뇨기종양학회 회원, 비뇨기암등록사업 위원

Genitourinary global meeting 한국 위원

전이 신세포암에서 면역치료 (Immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma)

■■■ 울산의대 / 김 청 수

서 론

신세포암(renal cell carcinoma, RCC) 환자의 약 20-30%는 진단 당시에 전이된 상태로 발견된다. 또한 남자에서 발생하는 암 중 약 3%를 차지하고 있으며 그 발생률은 계속 증가하고 있다. 전세계적으로 신세포암으로 인한 사망률은 2000년도에 10만명을 초과한 것으로 생각되어지고 있다.¹⁾ 초음파가 발달함에 따라 신세포암의 5년 생존율은 1970년대 초반에 52%에서 1990년대에서는 60%로 증가되었으며,²⁾ 1998년에는 우연히 발견되어지는 신세포암이 약 60%를 차지하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 국소 신세포암의 약 50%에서 타 장기로의 전이가 생기며⁴⁾ 가장 흔히 발생하는 전이 병소로는 폐 (50-65%), 림프절 (30%), 뼈 (30%), 간 (30%), 뇌 (5-10%) 순이다. 또한 전이 신세포암의 예후는 매우 좋지 않으며 5년 무병생존율 (disease-free survival)은 단지 2-11%로 알려져 있다.

최근 생물학과 면역학을 바탕으로 한 치료법의 발전에도 불구하고 전이 신세포암의 치료반응률은 약 15-30% 정도이다.⁵⁾ 사이토카인(cytokine) 같은 면역요법제의 사용은 전반적인 치료반응률과 무진행 생존율 (progression-free survival rate)에 대해서 유사한 결과를 기대할 수도 있다.

전이 신세포암에서 면역요법적인 접근방법에 대한 증거는 다음과 같은 관찰에서 찾을 수 있다.⁶⁾

- 1) 늦게 발생하는 전이 (late occurrence of metastasis)
- 2) 다양하게 발현하는 신세포암의 성장속도 (varying tumor growth)
- 3) 면역억제치료를 받고 있는 환자에서 신세포암의 높은 발생률⁷⁾
- 4) 자연히 발생하는 관해(remission)

여기서는 전이 신세포암 환자에 대한 다양한 면역치료방법과 이러한 치료방법의 발전방향에 대해서 간단히 알아보려고 한다.

항암제치료와 방사선치료

항암제치료와 방사선치료는 전이 신세포암에 대해서 효과가 매우 제한되어 있다. Amato 등⁸⁾에 의해 최근 발표된 항암치료 효과를 보면 단일치료제로서 vinblastine은 6.7%, 5-fluorouracil은 6.6%의 반응을 보였다. 이러한 항암제는 사이토카인을 사용하는 면역치료와 병합될 때 그 치료효과가 증가된다. 그러나 다양한 항암제의 혼합 (polychemotherapy)는 위에 언급된 단일치료제와 비교할 때 치료효과가 더 증가되지 않으며 오히려 부작용만 증가한다. 이러한 이유로는 multiple drug resistance gene (MDR gene)의 과발현, glutathione-S transferase 와 topoisomerase-2 의 down-regulation을 들 수 있다.^{8,9)} 최근에 doxorubicin과 gemcitabine을 병합하는 항암치료가 빠르게 성장하는 유육종 (sarcomatoid) 신세포암에 대해서 일부 항암치료효과가 보고되었다.¹⁰⁾ 방사선치료는 골전이로 인해 암과 연관된 통증이나 골절 위험성이 있는 경우에 사용되어 진다. 그러나 신세포암으로 인한 뇌전이의 효과적인 치료로 알려진 stereotactic radiosurgery는 치료받은 대부분의 환자에서 완전관해를 보일 수 있는 효과적인 뇌수술방법으로 최근 발표되었다.¹¹⁾

신세포암에 의한 골전이에 대해서 방사선치료와 면역치료의 잠재적인 상승효과는 brinkman 등¹²⁾에 의해서 발표되었다.

면역치료

Interleukin-2(IL-2)

IL-2와 INF-alpha의 사이토카인을 사용하는 면역치료는 현재 전이 신세포암에 대해 첫번째로 고려하는 표준치료로 알려져 있다. IL-2는 주로 CD4+ T-cell에 의해 생산되나 CD8+ T-cell이나 과립구 (granular cell)에 의해서도 생산되어진다. 고농도의 용법으로 정맥내로 투여되는 IL-2 단일치료는 치료 반응률이 약 13-20% 정도이다.¹³⁾ 신세포암에 대한 IL-2의 치료효과는 암에 대한 직접적인 효과가 아니라 natural killer cell(NK cell)과 helper T-cell의 자극에 의해 나타난다. Tumor infiltrating lymphocyte(TIL)¹⁴⁾와 lymphokine-activated killer cell(LAK)¹⁵⁾을 첨가하는 방법은 IL-2의 효과를 증가시킨다는 adoptive immunotherapy의 연구가 있으나 Figlin 등¹⁶⁾은 다기관 연구에서 CD8+ TIL과 병합하여 IL-2를 지속적으로 주입하였을 때 전이 신세포암에서 IL-2 단일치료보다 더 좋은 치료반응률이 나타나지 않았다고 보고하였다. 정맥내주입에 의한 IL-2 치료법은 발열, 불안(malaise), 체중감소, 부종, 신경피질효과 (neurocortical effect)와 간부작용 등의 부작용을 고려하여 반드시 중환자실에

서 관리하여야 한다.

유럽에서는 피하(subcutaneous)로 IL-2 주입방법을 선호하고 있는데, 이것은 부작용이 유의하게 더 적게 발생한다. 또한 IL-2는 폐나 중격동의 전이 질환에서 흡입치료로 사용될 수도 있다.¹⁷⁾ 50%이상의 종양감소를 기준으로 하였을 때 흡입 IL-2 치료는 신세포암에 의한 폐전이에서 약 10-20%의 반응을 보였다.¹⁸⁾ 특히 IL-2의 흡입치료가 단지 경한 부작용만 가지고 있는 점이 장점으로 생각된다. 전신적인 IL-2 치료에 반응하지 않는 일부 환자에서 IL-2의 흡입치료를 사용할 수 있다. 이러한 국소 IL-2치료의 사용에 대한 가능한 근거는 국소적으로 높은 농도의 IL-2가 종양내의 NK cell의 세포독성 효과를 증가시킬 수 있다는 가설에 기초하고 있다.¹⁹⁾

Interferon-alpha(INF-alpha)

INF-alpha는 단핵구(mononuclear cell)를 자극하는 자연적인 당단백질(glycoprotein)이며 host immunosurveillance에 관련이 있다. 또한 부분적으로는 basic fibroblast growth factor의 down-regulation에 의해 angiogenesis에 영향을 주는 것으로 보고되어 있다. 초기의 INF-alpha 단독요법에서는 실망스러운 결과를 보였으나²⁰⁾ 정맥내주입의 vinblastine²¹⁾ 또는 5-fluorouracil (5-FU)²²⁾와 병합요법시 25%정도의 치료반응률을 보였다. 그러나 평균 생존기간이 12개월 이하이므로 치료 중 나타나는 잠재적인 부작용의 위험을 고려하여 환자를 선택하여야 할 것으로 생각된다.

Combination therapies

IL-2, INF-alpha, 5-FU의 병합요법은 치료반응률을 증가시키는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 이러한 INF-alpha와 5-FU의 병합요법에 대한 이론적 근거는 임상적으로는 아직까지 증명되지 못하였지만, 몇몇 실험적 연구들에서 보인 상승작용 (synergism)을 바탕으로 한다.^{24,25)} 전이 신세포암 환자의 면역항암요법 치료 후반기에 NK cell이 감소하지만, 면역항암요법 치료시작 시에 5-FU를 투여한 뒤에 IL-2와 INF-alpha를 주입시에는 NK cell이 상승된다고 하였다. 이러한 시험적 데이터는 5-FU로 전이 신세포암의 치료를 시작하고 이후 IL-2와 INF-alpha를 추가하는 방법이 적절할 수 있다는 것을 암시해준다. 표 1은 사이토카인을 사용한 면역치료의 연구결과를 보여주고 있다.

5-FU에 더하여 IL-2와 INF-alpha의 연속적인 피하투여는 중등도의 부작용과 함께 괜찮은 치료반응률을 보여주는 보고들이 있다.^{26,27)} 따라서 이 복합 면역항암치료법은 전이 신세포암 환자의 치료에서

가장 많이 사용되는 방법이다.(그림 1)

Table 1 Overview of cytokine-based immunotherapy trials for renal cell carcinoma. IFNa: interferon-alpha, IL2: interleukin-2, 5-FU: 5-fluorouracil, V: vinblastine, CRA: 13-cis-retinoic acid

Author [reference]	Therapy regimen	Patients (n)	Overall response (%)	Median survival	Survival benefit
Pyrrhonen et al. [21]	IFNa plus V vs. V	160	16.5 (IFNa plus V) 2.5 (V)	67.6 weeks (IFNa plus V) 37.8 weeks (V)	Yes
Motzer et al. [37]	IFNa plus CRA vs IFNa	284	12 (IFNa plus CRA) 6 (IFNa)	15 months (IFNa plus CRA) 15 months (IFNa)	No
Negrier et al. [28]	IL2 versus IFNa versus IL2 plus IFNa	425	6.5 (IL2) 7.5 (IFNa) 18.6 (IL2 and IFNa)	13 months (IL-2) 12 months (IFNa) 17 months (IL-2 and IFNa)	No
Atzpodien et al. [27]	IL2 plus IFNa plus 5-FU versus Tamoxifen	78	39.1 (IL2 plus IFNa plus 5-FU) 0 (Tamoxifen)	24 months (IL-2 plus IFNa plus 5-FU) 13 months (Tamoxifen)	Yes
Negrier [38]	IL2 plus IFNa plus 5-FU versus IL-2 plus IFNa	131	8.2 (IL2 plus IFNa plus 5-FU) 1.4 (IL2 plus IFNa)	12 months (IL-2 plus IFNa plus 5-FU) 12 months (IL-2 plus IFNa)	No
Atzpodien et al. [30]	IFNa plus IL2 plus 5-FU versus IFNa plus IL2 plus 5-FU plus CRA versus IFNa plus V	341	25 (IFNa plus IL2 plus 5-FU)	25 months (IFNa plus IL2 plus 5-FU)	Yes
27 (IFNa plus IL2 plus 5-FU plus CRA)	27 months (IFNa plus IL2 plus 5-FU)				
19 (IFNa plus V)	16 months (IFNa plus V)				

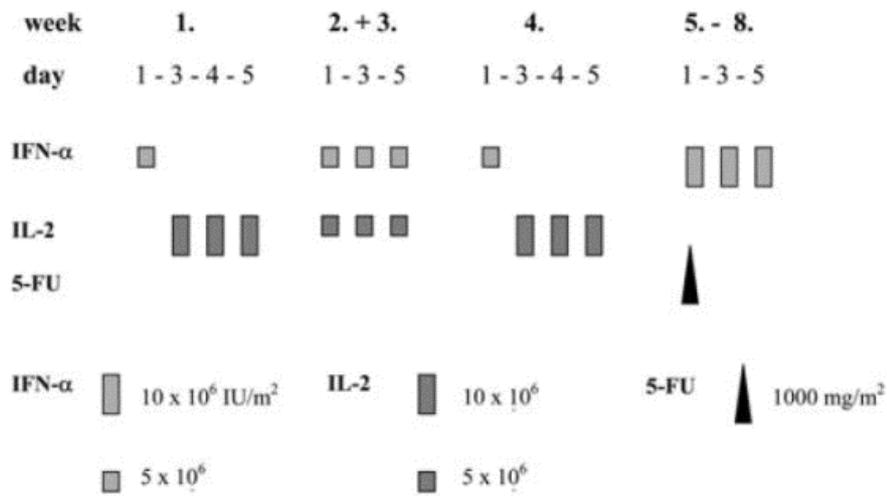


Figure 1. Immunochemotherapy schedule of combined immunochemotherapy with IL-2, IFN-alpha and 5-FU. The cytokines are given s.c., 5-FU i.v. as a bolus-infusion

그러나 혹자들은 부작용은 높고 치료반응률이 낮다고 보고하기도 한다.^{28,29)} IL-2, INF-alpha와 5-FU 병합요법은 초기에 일부 제한된 환자에서 38%정도의 치료반응률이 보고되었고 최근의 연구에

서도 전반적인 생존율의 의미있는 향상(median 25개월)을 보여주었다.³⁰⁾

체내에서 5-FU로 변환되는 capecitabine의 경구제제 사용은 매우 적은 부작용을 나타내며 앞으로 더 많이 사용되어질 것으로 생각된다.^{31,32)} 전이 신세포암에서 13-cis retinoic acid의 항암작용은 아직 까지 논란이 많지만, 몇몇 연구들에서는 전이 신세포암에서 사이토카인을 사용하는 면역치료와 병합 사용시 추가적인 이득은 없었다고 보고되었다.^{30,33)}

세포성장인자(GM-CSF 등)와 병합하여 사이토카인을 사용하는 최근 보고들에서는 서로 다른 결과를 보였다.^{34,35)}

면역치료를 함에 있어서 올바른 적응증과 환자 선택은 매우 중요하다. 실제적으로 사이토카인을 사용하는 치료가 필요한 신세포암 환자들에 있어서 임상적 반응을 예측할 수 있는 예후인자들을 정의하는 것이 필요하다.^{36,37)} 표 2는 신세포암환자의 짧은 기간의 생존기간과 면역치료의 효과의 감소에 관련된 몇 가지의 적절한 예후인자들을 보여주고 있다.

Table 2 Risk factors for the short-term survival in patients with metastatic RCC

Karnofsky index	< 80%
Nephrectomy	No nephrectomy (possible)
Loss of weight	> 10% in last 6 months
Short-term disease-to-treatment interval	< 2 years
Location of metastases	Metastases in bone, brain or liver
Low hemoglobin	
Raised serum calcium (corrected)	
Elevated LDH	

각각의 치료 환경에서 전이 신세포암을 가진 환자에 대한 예후적 생존인자들의 결정은 제 2상과 3상의 임상연구를 계획하고 이에 따른 결과를 설명하는데 매우 중요하다.³⁸⁾

면역치료의 독성과 부작용

IL-2와 INF-alpha의 전신면역치료의 부작용은 투여방법에 따라 조금씩 다르게 나타난다. 정맥내주입의 고용량의 IL-2와 INF-alpha의 병합요법은 capillary leak syndrome, 신부작용 그리고 4%에 가까운 치료에 관련된 사망률을 가지는 급성심부전 등 매우 중한 부작용을 야기할 수 있다. 피하주입 또는 낮은 용량의 면역치료요법은 보통 발열, 피로 그리고 드물게 발생하는 capillary leak과 같은 flu-like syndromes를 야기한다. 대부분의 경우에 이러한 부작용은 심각하지 않은 편이다.

장에서 발생할 수 있는 부작용 (간염, 위장관 출혈, 위궤양의 재발) 또는 심폐기관에서 발생할 수 있는 부작용 (폐부종, 심정지, 심근경색, 폐렴, 신부전)에 더하여 INF-alpha는 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 자살경향, 발기부전, 청색증 그리고 비출혈(epistaxis)같은 부작용도 일으킬 수 있다. IL-2의 가장 중한 부작용은 패혈증 속(septic shock)이다.³⁹ 다른 부작용으로는 신부전, 전신혈압증가, 산증(acidosis), 신경독성(neurotoxicity), flu-like syndromes, 설사, 구토, 발진(exanthema) 그리고 기관지경련 등이 있다.

흡입 IL-2의 부작용은 전신 투여시 관찰되는 것보다는 적은 편이다. 그러나 문제점으로는 사용하는 IL-2 양이 많아 치료비용이 크게 소요된다는 점이다.

결 론

전이 신세포암에서 치료방법의 선택은 제한적이다. 이러한 수술치료의 실패 또는 수술이 가능하지 않은 전이 신세포암에서는 항암치료 보다는 IL-2, IFN-alpha 그리고 5-FU를 추가하는 면역화학 병합요법이 효과적이라는 임상적인 연구가 발표되었다. 그러나 이러한 면역화학 병합요법의 효과도 역시 만족스럽지 못한 상태로 생각되며 향후 더욱 효과적인 치료방법을 개발하기 위하여 신세포암에 대한 기초적, 임상적인 연구가 지속되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J (1993) Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985: implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 55:891
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1998) Cancer statistics, 1998. *Cancer J Clin* 48:6-29
3. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS (2001) The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 166:1611-1623
4. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB (1978) The natural history of metastatic renal cell

- carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 120:148-52
5. Bukowski RM (1997) Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 80:1198-1220
 6. Young RC (1998) Metastatic renal-cell carcinoma: what causes occasional dramatic regressions? *New Engl J Med* 338:1305-1306
 7. Siebels M, Theodorakis J, Liedl B, Schneede P, Hofstetter A (2000) Large de novo renal cell carcinoma in a 10-year-old transplanted kidney: successful organ-preserving therapy. *Transplantation* 69:677-679
 8. Amato RJ (2000) Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 27:177-186
 9. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken PM (1990) Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 144:755-759
 10. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher J (2004) Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 101:1545-1551
 11. Siebels M, Oberneder R, Buchner A, Zaak D, Mack A, Petrides PE, Hofstetter A, Wowra (2002) Ambulatory radiosurgery in cerebral metastatic renal cell carcinoma. 5-year outcome in 58 patients. *Urologe A* 41:482-488
 12. Brinkmann OA, Bruns F, Prott FJ, Hertle L (1998) Possible synergy of radiotherapy and chemo-immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma (신세포암). *Anticancer Res* 19:1583-1587
 13. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M (1997) High dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long term survival update. *Cancer J Sci Am* 3:S70
 14. Kradin R, Kurnick J, Lazarus D, Pre.er F, Dubinett S, Pinto C, Gi.ord J, Davidson E, Grove B, Callahan R, Strauss HW (1989) Tumour-in.ltrating lymphocytes and interleukin-2 in treatment of advanced cancer. *Lancet*: 577
 15. Rosenberg S, Lotze M, Muul L, Chang A, Avis F, Leitman S, Linehan M, Robertson C, Lee R, Rubin J, Seipp C, Simpson C, White D (1987) A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *New Engl J Med* 316:890
 16. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick A, Lange P, Steinberg G, Beldegrun AS (1999) Multicenter, randomized, phase III trial of CD8+ tumor-in.ltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2521
 17. Heinzer H, Huland E, Huland H (2002) Regional immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A* 41:239
 18. Huland E, Heinzer H, Huland H (1999) Treatment of pulmonary metastatic renal-cell carcinoma in

- 116 patients using inhaled interleukin-2 (IL-2). *Anticancer Res* 19:2679-2683
19. Schleypen JS, Von Geldern M, Weiss EH, Kotzias N, Rohrmann K, Schendel DJ, Falk CS, Pohla H (2003) Renal cell carcinoma-infiltrating natural killer cells express differential repertoires of activating and inhibitory receptors and are inhibited by specific HLA class I allotypes. *Int J Cancer* 106:905-912
 20. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE (1993) Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 11:1368
 21. Pyrrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T et al. (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 17:2859-2867
 22. Sella A, Logothetis CJ, Fitz K (1992) Phase II study of interferon- alpha and chemotherapy (5-fluorouracil and mitomycin C) in metastatic renal cell cancer. *J Urol* 147:573
 23. Hanninen EL, Kirchner H, Atzpodien J (1996) Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma, risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 155:19
 24. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M (1989) Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7:1769
 25. Wadler S, Schwartz EL (1990) Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: a review. *Cancer Res* 50:3473
 26. Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, Franzke A, Korfer A, Volkenandt M, Duensing S, Schomburg A, Chaitchik S, Poliwoda H (1995) Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* 31:876-881
 27. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, Funke PJ, Gramatzki M, Jurgenson S, Wandert T, Patzelt T, Reitz M (2001) IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85:1130-1136
 28. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard J-Y, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 338:1272-1278
 29. Ellerhorst JA, Sella A, Amato RJ, Tu SM, Millikan RE, Finn LD, Banks M, Logothetis CJ (1997) Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin- 2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 80:2128-2132

30. Atzpodien J, Kirchner H, Siebels M, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstern H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Wandert T, Patzelt T, Reitz M and DGCIN (2004) Interleukin-2- and Interferon-alpha2a-based Immuno-Chemotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospective randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22:1188-1194
31. Cassidy J, Dirix L, Bisset D (1998) A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorine in patients with intractable solid tumors. *Clin Cancer Res* 4:2755
32. Wenzel C, Locker GJ, Bartsch R, Pluschnig U, Mader R, Hussian D, Kramer G, Marberger M, Lintner C, Rauchenwald M, Zielinski CC, Steger GG (2003) Capecitabine monotherapy and in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 14:779-784
33. Fossa SD, Mickisch GHJ, De Mulder PHM, Horenblas S, Van Oosterom AT, Van Poppel H, Fey M, Croles JJ, De Prijck L, Van Glabbeke M (2004) Interferon-alpha2a with or without 13- cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 101:533-540
34. Ryan CW, Vogelzang NJ, Dumas M, Kuzel T, Stadler WM (2000) Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor in combination immunotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 88:1317
35. Westermann J, Reich G, Kopp J, Haus U, Dörken B, Pezzutto A (2001) Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor plus interleukin-2 plus interferon-alpha in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Cancer Immunol Immunother* 49:613
36. Van Herpen CM, De Mulder PH (2002) Prognostic and predictive factors of immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 41:327-334
37. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T et al. (2000) Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18:2972-2980
38. Negrier S (2004) Better survival with interleukin-2-based regimens? Possibly only in highly selected patients. *J Clin Oncol* 22:1174-1176
39. Ognibene FP, Rosenberg SA, Lotze M, Skibber J, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE (1988) Interleukin-2 administration causes reversible hemodynamic changes and left ventricular dysfunction similar to those seen in septic shock. *Chest* 94:750-754