

**Cel:** Celem badania była ocena potencjalnej efektywności i toksyczności leczenia chemioimmunoterapią pilotażowej grupy chorych na raka nerki z przerzutami.

**Materiał i metoda:** Podczas pierwszych 4 tyg. leczenia pacjenci otrzymywali s.c. IL-2 (proleukina) w tygodniu 1. i 4. (10 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dniach 3.–5.), w tygodniu 2. i 3. (5 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dni 3.–5.). W tygodniu 2. i 3. dawka IFN-2B (roferon) wynosiła 5 MIU/m<sup>2</sup> w dni 1., 3. i 5., w tygodniu 5.–8. (10 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dni 1., 3. i 5.). Podczas tygodni 5.–8., 5-Fu (5-fluorouracyl) 1000 mg/m<sup>2</sup> podawany był raz w tygodniu dożylnie w bolusie. W badaniu uczestniczyło 18 pacjentów. U wszystkich przeprowadzono wcześniej nefrektomię i stwierdzono rozsiew choroby nowotworowej.

**Wyniki:** U 1 pacjenta stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR), natomiast u 2 częściową odpowiedź (PR) dla obiektywnego stopnia odpowiedzi 22,2% (95% przedział ufności). Czas trwania CR dla 1 pacjenta wynosił 20 mies. Pacjent, u którego stwierdzono całkowitą remisję miał zmiany przerzutowe w płucach. Czas trwania PR wynosił od 2 do 9 mies. Mediana przeżycia w badanej grupie wynosiła 8,7 mies. (od 1 do 23 mies.). Najczęstszą formą toksyczności podczas leczenia IL-2/IFN i 5-Fu było zmęczenie, nudności/wymioty, brak apetytu, wysypka, zapalenie w miejscu wkłucia, biegunka, gorączka. 12 z 18 pacjentów zareagowało granulocytopenią 2./3. stopnia, u 4 innych wystąpiła trombocytopenia. Pacjenci pozytywnie ocenili leczenie ambulatoryjne.

**Wnioski:** Z powodu braku efektywnych metod leczenia, immunochemioterapię – wykorzystaną przez autorów u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem nerki – można brać pod uwagę w leczeniu z powodu niedużego odsetka powikłań.

**Słowa kluczowe:** immunochemioterapia, przerzutowy rak nerki, IL-2, IFN, 5-Fu.

## Efektywność i toksyczność leczenia skojarzonego interleukiną-2, interferonem- $\alpha$ i 5-fluorouracilem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki

*Effectiveness and toxicity of Interleukin 2, Interferon  $\alpha$ , and 5-Fluorouracil in patients with Metastatic Renal Cell Cancer*

Jerzy Tujakowski<sup>1</sup>, Krzysztof Roszkowski<sup>2</sup>, Rodryg Ramlau<sup>3</sup>, Bogdan Żurawski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz; <sup>2</sup>Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii, Bydgoszcz; <sup>3</sup>Oddział Chorób Płuc, Regionalne Centrum Onkologii, Poznań

### Wstęp

Leczenie przerzutowego raka nerki napotyka wiele problemów, związanych z wysoką toksycznością obecnie używanych schematów leczenia. W dotychczasowych badaniach używano – z pozytywnym skutkiem – interleukiny-2 (IL-2), jak również uzyskano PR i CR u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki. Całkowitą remisję uzyskiwano w badaniach, w których stosowano wysokie dawki IL-2 [1–3]. Dane przedkliniczne sugerują występowanie synergii IL-2 z interferonem- $\alpha$  (IFN) [1–4], dlatego też testowano również inne schematy leczenia, w których uzyskano odpowiedź kliniczną i możliwą do zaakceptowania tolerancję [5–7]. Badania kliniczne II fazy wykazały efektywność podobną do terapii dużymi dawkami IL-2 [8–10].

Chociaż nie jest znany mechanizm synergii IFN z 5-fluorouracilem (5-Fu) w leczeniu raka nerki u ludzi, to schemat ten okazał się efektywny w leczeniu przerzutowego raka nerki, sugerując możliwość terapii 5-Fu i cytokiną [11]. Na podstawie tych danych wykonano kilka badań wykorzystując synergii 5-Fu z IFN i uzyskano inne rezultaty [12–14]. Część badań dotyczyła synergii IL-2 z IFN i 5-Fu, albo jednocześnie [15–19] lub sekwencyjnie IL-2/IFN z 5-Fu/IFN [20–23].

Rezultaty wskazują na zakres odpowiedzi od 2 do 39%, ze średnią całkowitego przeżycia od 11,9 mies. do ponad 42 mies. [15–23].

W przedstawionym badaniu autorzy prezentują własne doświadczenia w jednoczesnym użyciu IL-2 z IFN i 5-Fu, oceniając rodzaj odpowiedzi, czas odpowiedzi i toksyczność schematu leczenia.

### Pacjenci i metody

#### Dobór pacjentów

W leczeniu uczestniczyła pilotażowa grupa 18 pacjentów: 4 kobiety (mediana wieku: 53 lata) i 14 mężczyzn (mediana wieku: 57 lat). U wszystkich pacjentów rozpoznano histologicznie raka nerki, rozsiew procesu nowotworowego w badaniach obrazowych tomografii komputerowej i USG; stan ogólny 0, 1 lub 2 wg *European Cooperative Oncology Group*; prawidłowe funkcjonowanie organów, z normalnymi parametrami hematologicznymi, poziomem kreatyniny  $\leq 1,5$  mg/dl; brak objawów wcześniejszego zawału serca, poważnej arytmii serca, symptomów choroby wieńcowej; brak objawów aktywnej infekcji wymagającej terapii antybiotykowej. Chorzy, którzy przeszli wcze-

**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate the potential efficacy and toxicity for the treatment of metastatic renal cell cancer.

**Material and methods:** During the first 4 weeks of treatment, patients received s.c. IL-2 (Proleukin) in weeks 1 and 4 (10 MIU/m<sup>2</sup> once daily on days 3-5), in weeks 2 and 3 (5 MIU/m<sup>2</sup> once daily on days 3-5). During weeks 2 and 3, the dosage for IFN-2B (Roferon) was 5 MIU/m<sup>2</sup> on days 1, 3 and 5, in weeks 5-8 (10 MIU/m<sup>2</sup> once daily on days 1, 3 and 5). During weeks 5-8, 5-Fu (5 Fluorouracyl) 1000 mg/m<sup>2</sup> was administered once weekly by a bolus i.v. injection. Eighteen patients entered the study. All had undergone a nephrectomy and had progressive metastatic disease.

**Results:** There were one patient with complete responses (CRs) and three with partial responses (PRs) for an objective response rate of 22.2% (95% confidence interval). The CR durations were 20 months for one patient. The patient who remains disease-free had the disease in the lung and kidney. The PR durations ranged from 2 to 9 months. The median survival of the study group is 8.7 months (range 1 to 23 months). The most common toxicities during IL-2/IFN and 5-Fu were fatigue, nausea/vomiting, anorexia, skin rash, injection site inflammation, diarrhea, fever. 12 of 18 patients experienced grade 2/3 granulocytopenia, and four other patients experienced thrombocytopenia. An out-patient treatment system was feasible and positively viewed by the patients.

**Conclusions:** In view of a lack of effective therapy methods, the immunochemotherapy applied by the authors on all metastatic renal cell carcinoma patients, may be an optional treatment, with an acceptable level of complications.

**Key words:** immunochemotherapy, metastatic renal cell cancer, IL-2, IFN, 5-Fu.

śniej leczenie IL-2 lub IFN typu I, jak również mający przerzuty do mózgu, nie byli włączeni do badania.

### Plan leczenia

Pacjentów leczono ambulatoryjnie, na podstawie raportu Hanninena i wsp. [24]. W tab. 1. przedstawiono schemat podawania leków.

Przez pierwsze 4 tyg. leczenia chorzy otrzymywali s.c. rIL-2 (proleukina, Chiron BV, NL), w tygodniu 1. i 4. (10 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dni 3.–5.), w tygodniu 2. i 3. (5 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dni 3.–5.).

W 2. i 3. tyg. dawka IFN-2B (Intron A, Schering Plough, IR): 5 MIU/m<sup>2</sup> w dni 1., 3. i 5., w tygodniu 5.–8. (10 MIU/m<sup>2</sup> raz dziennie w dni 1., 3. i 5.).

Od 5. do 8. tyg. podawano 5-Fu (5 fluorouracyl, Knoll AG, D) (1000 mg/m<sup>2</sup>) raz w tygodniu w iniekcji dożylniej.

Stan pacjentów oceniano po każdym tygodniu leczenia. Pacjentów z progresją choroby po serii terapii wyłączano z dalszego leczenia. Pacjenci z obiektywną odpowiedzią w leczeniu guza lub ze stabilną chorobą mogli kontynuować leczenie przez 2 serie poza maksymalną regresję lub aż do progresji. Pacjenci mogli przerwać leczenie na swoją prośbę.

Plan badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu.

### Kryteria odpowiedzi

Użyto następujących kryteriów odpowiedzi: 1) CR zdefiniowano jako całkowity zanik wszystkich klinicznych i radiograficznych cech choroby, co stwierdzano w co najmniej 2 badaniach wykonywanych w minimum 2-tygodniowych odstępach; 2) PR zdefiniowano jako ponad 50%-y spadek wymiaru poprzecznego wszystkich mierzalnych zmian, co stwierdzano w co najmniej 2 badaniach wykonywanych w minimum 2-tygodniowych odstępach, bez żadnych nowych zmian lub progresji istniejących zmian; 3) stabilizację choroby zdefiniowano jako >25%, ale <50% spadek sumy powierzchni wszystkich zmian stwierdzony w przynajmniej 2 badaniach oddzielonych od siebie o minimum 2 tyg.; 4) progresja choroby określana była jako wzrost >25% wymiarów wszystkich zmian lub pojawienie się nowych zmian; 5) odpowiedź NC – bez uchwytanych zmian w badaniach obrazowych.

**Tabela 1.** Schemat leczenia

**Table 1.** Treatment schema

Tydzień	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	Dzień 5.
1.	IFN-5 <sup>a</sup>		Pr-10	Pr-10	Pr-10
2.	IFN-5		IFN-5 Pr-5	Pr-5	IFN-5 Pr-5
3.	IFN-5		IFN-5 Pr-5	Pr-5	IFN-5 Pr-5
4.			Pr-10	Pr-10	Pr-10
5.	IFN-10 5-Fu		IFN-10		IFN-10
6.	IFN-10 5-Fu		IFN-10		IFN-10
7.	IFN-10 5-Fu		IFN-10		IFN-10
8.	IFN-10 5-Fu		IFN-10		IFN-10

<sup>a</sup>IFN-5, IFN-5 MIU/m<sup>2</sup> raz we wskazane dni (roferon); IFN-10, IFN-10 MIU/m<sup>2</sup> raz we wskazane dni; Pr-10, IL-2 10 MIU/m<sup>2</sup> raz we wskazane dni (Proleukin); Pr-5, IL-2 5 MIU/m<sup>2</sup> raz we wskazane dni; 5-Fu, 5-Fu 1000 mg/m<sup>2</sup> raz we wskazane dni

**Tabela 2.** Charakterystyka pacjentów (n=18)  
**Table 2.** Patient characteristics (n=18)

Nr pac-jenta	Wiek	Płeć	Rozpoznanie hispatologiczne	Stopień sprawności WHO	Lokalizacja przerzutów	Odpowiedź	Liczba kursów	Przeżycia całkowite (mies.)	Toksyczność
1	48	M	ca clarocellurare	1	węzły chłonne, płuca, wątroba	PD	4	9	temperatura 2°, anoreksja 2°, granulocytopenia 2°, biegunka 2°, zmęczenie
2	56	K	ca clarocellurare	0	płuca, węzły chłonne	PR	8	9	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wysypka skórna, biegunka 2°
3	59	M	ca clarocellurare	1	płuca	PD	4	9	temperatura 2°, granulocytopenia 3°, wymioty 3°, anoreksja 3°
4	55	M	ca clarocellurare	0	płuca	NC	4	8,5	temperatura 2°, trombocytopenia, wysypka skórna, biegunka 2°, zmęczenie
5	66	M	ca clarocellurare	1	płuca	PD	4	9	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wysypka skórna, biegunka 2°, zmęczenie
6	59	M	ca clarocellurare	2	płuca	CR	8	20	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wymioty 3°, wysypka skórna, zmęczenie
7	56	K	ca clarocellurare	1	płuca, węzły chłonne	PD	3	1	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wymioty 2°, wysypka skórna, zmęczenie
8	48	M	ca clarocellurare	2	płuca	PD	4	9	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, bóle kostno-stawowe, biegunka 2°, zmęczenie
9	56	M	ca clarocellurare	2	węzły chłonne	PD	3	7	granulocytopenia 2°, wymioty 3°, anoreksja 2°, zmęczenie
10	54	K	ca clarocellurare	0	płuca	NC	4	6,5	temperatura 2°, trombocytopenia, anoreksja 2°, wysypka skórna, biegunka 2°
11	52	M	ca granop. fusocell	0	płuca	NC	8	11	temperatura 3°, trombocytopenia, wymioty 2°, anoreksja 2°, biegunka 3°
12	67	M	ca clarocellurare	0	płuca	PR	8	9	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wysypka skórna
13	57	M	ca clarocellurare	1	płuca	PD	3	5	granulocytopenia 3°, anoreksja 3°, wysypka skórna
14	50	M	ca papillare	0	płuca, węzły chłonne	NC	4	9,5	temperatura 2°, trombocytopenia, anoreksja 2°, wysypka skórna
15	65	M	ca clarocellurare	2	węzły chłonne	PD	3	7	temperatura 3°, granulocytopenia 3°, wymioty 3°, anoreksja 2°, zmęczenie
16	48	K	ca clarocellurare	1	płuca	PR	3	5	temperatura 2°, granulocytopenia 2°, wysypka skórna
17	54	M	ca clarocellurare	0	płuca	PD	4	7,5	temperatura 2°, anoreksja 2°, wysypka skórna, biegunka 3°, zmęczenie
18	61	M	ca clarocellurare	1	płuca, węzły chłonne	brak danych	1	0	zaburzenia psychoorganiczne 3°

## Wyniki

### Charakterystyka pacjentów

W tab. 2. przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów oraz lokalizację choroby. Oceniano 18 chorych (14 mężczyzn i 4 kobiety; mediana wieku 58 lat; zakres: 48–66 lat). Ośmiu pacjentów było w stanie ogólnym 0 st. wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, 7

w 1., 3 pacjentów w stopniu 2. również uczestniczyło w badaniu.

### Serie leczenia i odpowiedź

Jeden pacjent zakończył leczenie po pierwszej serii z powodu zaburzeń psychoorganicznych 3. stopnia wg WHO. Czterech pacjentów otrzymało 8 pełnych serii leczenia. Pię-

ciu pacjentów ukończyło 3 serie. Pozostałych 8 pacjentów zakończyło leczenie po 4 seriach.

### Toksyczność

Najczęstszymi skutkami toksyczności podczas leczenia rIL-2/IFN i 5-Fu było zmęczenie, nudności/wymioty, brak apetytu, wysypka skórna, zapalenie w miejscu iniekcji, biegunka, gorączka. U 1 z pacjentów stwierdzono toksyczność wpływającą na centralny układ nerwowy, z objawami depresji i bólami głowy. U 12 z 18 chorych stwierdzono granulocytopenię 2./3. stopnia, a u innych 4 trombocytopenię. Objawy uboczne u 2 pacjentów uznano za niespowodowane prowadzonym leczeniem. W tab. 2. przedstawiono szczegółowe dane.

### Czas przeżycia

Mediana całkowitego czasu przeżycia badanej grupy wynosiła 8,7 mies. z maksymalnym okresem obserwacji do 23 mies. (zakres od 1 do 23 mies.). Czas CR wyniósł 20 mies. u jednego pacjenta, u którego stwierdzono przerzuty do płuc w trakcie włączenia do badania. Czas PR wyniósł od 2 do 9 mies. w całej grupie badanej.

### Omówienie

Celem badania była ocena toksyczności i efektywności kompleksowej immunochemioterapii. Nie jest znana żadna efektywna metoda leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, dlatego też autorzy zdecydowali się na leczenie grupy pacjentów wykorzystując schemat opisany w badaniu [24]. Ośmiotygodniowej serii leczenia poddani byli tylko 4 pacjenci, głównie z powodu progresji choroby. Pozostali pacjenci musieli zakończyć leczenie wcześniej z powodu nadmiernej toksyczności zastosowanego schematu leczenia. Wstępny raport Atzpodiena i wsp. [20] wzbudził zainteresowanie tą metodą, donosząc o 47,6% wskaźniku odpowiedzi. Od czasu opublikowania tego badania wykazywano różnicowane rezultaty [15–18, 22]. Przedstawione przez nas wyniki różnią się od wyników Atzpodiena i wsp. [20, 25] zarówno jeśli chodzi o wskaźniki odpowiedzi, jak i toksyczności. W przedstawionym badaniu 3 pacjentów osiągnęło PR, a tylko 1 osiągnął CR. Biorąc pod uwagę zaobserwowane różnice toksyczności w innych badaniach [21, 23, 25, 26], toksyczność w prezentowanym badaniu była zaskakująco łagodna. Poziom toksyczności przedstawiony w naszym badaniu jest zgodny z innymi pracami na temat kombinacji leków w tej populacji pacjentów [1, 19]. Końcowy wskaźnik odpowiedzi – 22,2% oraz mediana przeżycia – 10,5 mies., zaobserwowane w tym badaniu, podobne są do przedstawianych wcześniej wyników, włączając badania, w których wykorzystywano jedynie wysokie dawki *i.v.* bolus rIL-2, jak i tych, w których wykorzystywano ambulatoryjnie *s.c.* IL-2/IFN [13, 14]. W prezentowanym badaniu dodanie 5-Fu, IFN do serii niepowodowało zwiększenia wskaźnika odpowiedzi ani średniej przeżycia.

### Wnioski

1) Z powodu braku efektywnych metod leczenia, immunochemioterapię – wykorzystaną przez autorów u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem nerki – można brać pod uwagę w leczeniu z powodu niedużego odsetka powikłań.

2) W opisanym leczeniu z powodzeniem wykorzystano ambulatoryjny system leczenia, pozytywnie oceniony przez pacjentów.

### Piśmiennictwo

- Elias L, Lew D, Figlin RA, et al. Infusional interleukin-2 and 5-fluorouracil with subcutaneous interferon-alpha for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: a southwest oncology group Phase II study. *Cancer* 2000; 89: 597-603.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. The treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high dose bolus interleukin-2. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 907-13.
- van Herpen CM, Jansen RL, Kruit WH, Hoekman K, Groenewegen G, Osanto S, De Mulder PH. Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study. *Dutch Immunotherapy Working Party. Br J Cancer* 2000; 82: 772-6.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688-96.
- Ison DH, Motzer RJ, Kradin RL, et al. A phase II trial of interleukin-2 and interferon-2a in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1124-30.
- Ravaud A, Dilhuydy MS. Interferon alpha for the treatment of advanced renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 749-62.
- Sznol M, Mier JW, Sparano J, et al. A phase I study of high-dose interleukin-2 in combination with interferon-2b. *J Biol Response Modif* 1990; 9: 529-37.
- Atzpodien J, Hanninen EL, Kirchner H, et al. Multi-institutional home-therapy trial of recombinant human IL-2 and IFN-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 497-501.
- Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 157-62.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272-8.
- Damascelli B, Marchiano A, Spreafico C, et al. Circadian continuous chemotherapy of renal cell carcinoma with an implantable, programmable infusion pump. *Cancer* 1990; 66: 237-41.
- Elias L, Blumenstein BA, Kish J, Flanigan RC, Wade JL, Lowe BA, Goodwin JW, Crawford ED. A phase II trial of interferon-alpha and 5-fluorouracil in patients with advanced renal cell carcinoma. *A Southwest Oncology Group study. Cancer* 1996; 78: 1085-8.
- Gebrosky NP, Koukol S, Nseyo UO, et al. Treatment of renal cell carcinoma with 5-fluorouracil and -interferon. *Urology* 1997; 50: 863-8.
- Dutcher JP, Logan T, Gordon M, et al. Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3442-50.
- Ellerhorst JA, Sella A, Amato RJ, Tu SM, Millikan RE, Finn LD, Banks M, Logothetis CJ. Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2128-32.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338: 1272-8.
- Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2728-32.
- Savage P, Costelna D, Moore J, Gore ME. A phase II study of continuous infusional 5-fluorouracil (5-FU) and subcutaneous interleukin-2 (IL-2) in metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 1996; 33: 1149-51.

19. Tourani JM, Pfister C, Berdah JF, et al. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized Phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2505-13.
20. Atzpodien J, Kirchner H, Hanninen E, Deckert M, Fenner M, Poliwoda H. Interleukin-2 in combination with interferon- and 5-fluorouracil for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 56-8.
21. Bukowski RM, Dutcher JP. Low dose interleukin-2: single agent and combination regimens. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, Ed 2: 218-234, Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
22. Dutcher JP, Logan T, Gordon M, et al. Phase II trial of Interleukin 2, Interferon  $\alpha$ , and 5-Fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin Can Res* 2000; 6: 3442-50.
23. Kirchner G, Franzke A, Buer J, et al. Pharmacokinetics of recombinant human interleukin-2 in advanced renal cell carcinoma patients following subcutaneous application. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 5-10.
24. Hanninen EL, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996; 155: 19-25.
25. Atzpodien J, Reitz M. Metastatic renal carcinoma long-term survivors treated with s.c. interferon-alpha and s.c. interleukin-2. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 410-6.
26. O'Brien MF, Rea D, Rogers E, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: the all Ireland experience. *Eur Urol* 2004; 45: 613-9.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Krzysztof Roszkowski**  
Oddział Radioterapii  
Centrum Onkologii  
ul. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz  
e-mail: roszkowskik@co.bydgoszcz.pl