



İleri Evre Böbrek Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi Targeted Therapies in Advanced Renal Cell Cancer

Dr. Sinan Karaaslan

Anadolu Sağlık Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Özet

Son 10 yılda metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK) tedavisindeki gelişmeler ile hastalığın prognozunda şaşırtıcı iyileşmeler elde edilmiştir. Bu derlemede mBHK tedavisinde kullanılan tedavi ajanları etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmış şekilde ele alınmaktadır. Onaylı olan tedavileri daha ayrıntılı incelerken halen araştırılmakta olan ajanlardan da bahsedilecektir. Son olarak da güncel tedavi seçimleri toplu olarak verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, immünoterapi, tirozin kinaz inhibitörü, VEGF, mTOR

Summary

In the last ten years developments in treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) provided unprecedented improvement in prognosis of this disease. In this review, treatment agents used in the treatment of mRCC were discussed by mechanisms of action. This review will provide an updated review of currently approved treatment options and newly studied agents will be mentioned. Finally current treatment choices are summarized.

Key Words: Renal cell carcinoma, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitor, VEGF, mTOR

Giriş

Böbrek hücreli kanserler erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 10 kanser arasındadır ve noninvaziv görüntülemenin artması ile daha sık tespit edilmesi nedeniyle sıklığı her yıl artmaktadır. 2014 yılında Amerika'da bu hastalıkta 63920 yeni olgu ve 13860 ölüm olacağı hesaplanmıştır (1). Erken tanı ve son 10 yılda etkili tedavilerin gelişmesi ile ölüm hızı hafifçe azalmakla birlikte (2) tanı anında metastatik hastalığı olanlarda prognoz hala oldukça kötüdür.

Son 10 yılda metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK) tedavisinde hedefe yönelik tedaviler hastalığın yönetimini belgin bir şekilde iyileştirmiştir. Vascular endothelial growth factor (VEGF) ve mamalian target of Rapamycin (mTOR) yolaklarını hedefleyen anti-anjiyojenik ajanlar büyük ölçüde berrak hücreli karsinom olmak üzere mBHK tedavisinde etkisini kanıtlamıştır. Eskiden beri tek başına veya kombine olarak kullanılan immünoterapi ajanları Interferon alfa (IFN α) ve interlökin-2 (IL2) etkinlik ve toksisite anlamında geride kalırken daha yakın zamanda sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörleri ve ligandları (PD-L1) gibi "checkpoint" hedefli inhibitörler ile yeniden gündeme gelen immünoterapi ile umut veren sonuçlar alınmıştır. Aynı zamanda hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi kombinasyonları da daha fazla ve uzun süreli etkinlik elde etme amacı ile kullanılmakta ve araştırılmaktadır (Tablo 1).

1. VEGF Yolağını Kullanan Tedaviler

Bu yolağı kullanan ajanlar içinde mBHK tedavisinde hakkında en fazla deneyimin olduğu reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) sunitinib, sorafenib ve pazopanib ile birlikte metastatik kolorektal kanserde kullanılması nedeniyle çok iyi bilinen bevacizumab ile yakın zamanda ikinci basamak mBHK tedavisinde onay almış bir TKI olan axitinib bulunmaktadır. VEGF yolağını kullanan ve henüz klinik araştırmaları devam eden Tivozanib, Cabozantinib, Dovitinib ve Lenvatinib mBHK tedavisinde çeşitli basamaklarda denenmektedir.

Bevacizumab: AVOREN çalışmasında TKI'lerinden farklı olarak bir VEGF monoklonal antikorunu olan Bevacizumab'ın IFN α ile kombinasyonu tek başına IFN α ile karşılaştırılmıştır (3). Bu çalışmada ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) Bevacizumab ile IFN α kolunda 10,5 ay, tek başına IFN α kolunda 5,4 ay (HR=0,63, p<0,001) bulunmuş; çalışma dizaynında crossover yapılabildiğinden genel sağkalım (OS) faydası istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmaya dayanarak Bevacizumab ile IFN α kombinasyonu birinci basamakta önerilmiştir. Bevacizumab tek ajan olarak TKI veya sitokin tedavisi başarısız olan hastalara önerilmektedir.

Sunitinib: VEGF reseptörü ve platelet-derived growth factor reseptörünü (PDGF-R) hedefleyen bir multi-target küçük moleküllü TKI olan Sunitinib mBHK tedavisinde ilk basamakta onay alan ilk TKI'dir. Motzer ve ark. (4) tarafından yapılan randomize faz 3 çalışmada Sunitinib ve IFN α birinci

basamakta karşılaştırılmıştır. Çalışmanın yapıldığı tarihte IFN α birinci basamak tedavide kullanılmaktaydı. Sunitinib, IFN α ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış PFS (sırası ile 11 ay, 6 ay) ve objektif yanıt oranı (ORR) (sırası ile %34, %6) sağladı. Bu çalışma temel alınarak birinci basamak mBHK tedavisinde FDA tarafından onay almıştır. Uzun dönem takiplerde OS, Sunitinib kolunda 26,4 ay iken, IFN α kolunda 21,8 ay olmuştur (p=0,051) (5). IFN α , Everolimus ve Bevacizumab ile kombinasyonları ciddi toksisite profili nedeniyle sonlandırılmıştır (6,7,8).

Sorafenib: Sunitinib ile benzer şekilde VEGF, PDGF-R, c-Kit, and c-MET üzerinde inhibitör etki gösterir. Faz 3, randomize ve çift kör bir çalışma olan TARGET çalışmasında plasebo ile karşılaştırılmış sorafenib ile 5,5 aylık medyan PFS elde edilirken plasebo ile 2,8 ay bulunmuştur (9). Bu çalışmada da crossover yapılmış olmasına rağmen Sorafenib grubunda 17,8 aylık bir OS elde edilirken plasebo grubunda bu süre 14,3 ay olmuştur (p=0,0287). Birinci basamakta IFN α ile karşılaştırıldığı bir faz II çalışmada (10), Sorafenib kolunda 97 hastanın 65'inde (%67) progresyon ve medyan PFS 5,7 ay olurken, IFN α kolunda 92 hastanın 56'sında (%60) progresyon ve medyan PFS 5,6 ay olması çalışmanın erken sonlandırılmasına neden olmuştur. Günümüzde Sorafenib kılavuzlarda ikinci basamak tedavide kendisine yer bulmuştur.

Pazopanib: İkinci kuşak TKI olan Pazopanib nefrektomi sonrası adjuvan tedavi olarak ve sitokin tedavisi sonrası ikinci basamak olarak kullanıldığı bir faz 3 çalışma ile ortaya çıkmıştır (11,12). Bu çalışmada pazopanib ve plasebo grupları 2:1 oranlı olarak randomize edilmiş ve progresyonda crossover seçeneği sunulmuştur. Toplam 435 olgunun yarısı daha önce sitokin almış olan 290 tanesi Pazopanib grubuna, 145 tanesi de plasebo grubuna randomize edilmiştir. PFS, Pazopanib grubunda 9,2 ay iken plasebo grubunda 4,2 ay ölçülmüş (p<0,001). Al grup analizinde daha önce tedavi almamış hastalarda Pazopanib ile PFS 11,1 ay, plasebo ile 2,8 ay (p<0,001), Sitokin tedavisi sonrası Pazopanib grubunda ise PFS 7,4 ay, plasebo grubunda 4,2 ay (p<0,001) bulunmuş. COMPARZ çalışması (13), birinci basamak mBHK tedavisinde Pazopanib ile Sunitinib'i karşılaştırmış, çalışmaya daha önce tedavi almamış berrak hücre histolojili mBHK hastaları dahil edilmiştir. Bin yüz on hastanın dahil edildiği çalışmada 36 aylık takip sonrası ortalama PFS, Pazopanib grubunda 8,4 ay, Sunitinib grubunda 9,5 ay bulunmuş. OS ara analizinde Pazopanib ve Sunitinib için sırası

ile 28,4 ve 29,3 ay (p=0,275) tespit edilmiş. Yan etki profili ve hasta tercihi Pazopanib lehine olarak değerlendirilmiş. Bu çalışma ile birinci basamakta Pazopanib, Sunitinib'e göre non-inferior olarak değerlendirilmiş, ORR ve OS benzer bulunmuş. Daha az advers olay ve yaşam kalitesi (QoL) skoru, Pazopanib tedavisinin benzer etkinlik ve daha iyi QoL için önerilebilir olduğunu gösterse de her iki kolda tedaviyi bırakma oranları benzer bulunmuş.

Axitinib: Bir diğer ikinci kuşak TKI olan Axitinib, bir faz 3 çalışma olan AXIS çalışmasında Sorafenib ile birinci ve ikinci basamak mBHK tedavisinde karşılaştırılmıştır (14). İkinci basamak kolunda, birinci basamakta sitokin, Sunitinib, Temsirolimus, ve Bevacizumab sonrası progresyon gösteren hastalar çalışmaya alınmış. Primer sonlanım noktası PFS olan çalışmada Axitinib ile PFS 6,7 ay iken Sorafenib ile 4,7 ay bulunmuş (p<0,0001). Alt grup analizinde önceden Sunitinib almış hastalarda ortalama PFS, Axitinib ile 4,8 ay, Sorafenib ile 3,4 ay bulunmuş (p=0,011). Advers etki bakımından Axitinib, Sorafenib ile karşılaştırıldığında artmış hipertansiyon ve hipotiroidi ve daha az el-ayak sendromu ile birliktelik göstermiştir. Günümüzde TKI refrakter hastalarda Axitinib, standart ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (15).

mTOR Yolağını Kullanan Tedaviler

Bu yolağı kullanan ajanlar Temsirolimus ve Everolimus'tur.

Temsirolimus: Temsirolimus, birinci basamak mBHK tedavisinde kötü prognoz kriterleri taşıyan hastalarda bir faz 3 çalışmada kullanılmıştır (16). Kötü prognoz kriterleri, belirtilen kriterlerden 3 veya fazlasına tedavi öncesinde sahip olunması olarak değerlendirilmiştir:

- o LDH üst sınırdan 1,5 kat ve daha fazla olması
- o Hemoglobin normal değerden düşük olması
- o Düzeltilmiş kalsiyum değerinin 10 mg/dl'den fazla olması
- o Tanıdan itibaren tedaviye kadar geçen sürenin 1 yıldan az olması
- o Karnofsky performans durumunun %60-70 olması
- o Çoklu organ metastazları

Bu çalışmada BHK'nın tüm histolojik tipleri dahil edilmiş ve 3 kola ayrılmış: 1. IFN α , 2. Temsirolimus, 3. Temsirolimus + IFN α . Primer sonlanım noktası OS olarak belirlenmiş. OS; Temsirolimus kolunda 10,9 ay, IFN α kolunda 7,3 ay ve Temsirolimus + IFN α kolunda 8,4 ay olarak bulunmuş. Temsirolimus kolu IFN α kolu

Tablo 1. Metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde güncel tedavi seçimleri

	1. Basamak	2. Basamak	Araştırma safhasındaki ajanlar
Tirozin Kinaz İnhibitörü	Sunitinib Sorafenib Pazopanib	Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib (NCT01835158NCT01865747) Dovitinib (NCT01223027) Lenvatinib (NCT01136733)
VEGF reseptör antikoru	Bevacizumab + IFN α	Bevacizumab	-
mTOR inhibitörü	Temsirolimus	Everolimus Temsirolimus	-
İmmünoterapi	HD-IL2	HD-IL2	Nivolumab (NCT01472081, NCT02210117) Ipilimumab (NCT00057889, NCT01472081) IMP321 (NCT00351949) IMA901 (NCT01265901) AGS-003 (NCT01582672) WX-G250 (NCT01826877)

VEGF: Vascular endothelial growth factor, IFN α : Interferon alfa, mTOR: Mamalian target of rapamycin

ile karşılaştırıldığında $p=0,008$ iken, $IFN\alpha$ kolu kombinasyon kolu ile karşılaştırıldığında $p=0,70$ bulunmuş. Kötü prognoz kriterlerine sahip 65 yaş altı hastaların $IFN\alpha$ grubuna göre Temsirolimus'tan daha fazla faydalandığı gösterilmiş. Berrak hücreli histolojili hastalar da Temsirolimus'tan daha fazla fayda görmüşler. Orta dereceli prognostik riski olan ve 65 yaş üstü hastalar $IFN\alpha$ tedavisinden daha fazla faydalanmışlar. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Temsirolimus kötü prognostik riske sahip mBHK hastalarında birinci basamakta kategori 1A olarak tavsiye edilmektedir. Önceden Sunitinib kullanmış hastalarda ikinci basamakta Temsirolimus'un Sorafenib ile karşılaştırıldığında PFS ve OS katkısı sağlamadığı gösterilmiştir (17). Bu çalışmalar mBHK tedavi algoritmasında VEGF hedefli tedavi ile mTOR inhibitörlerinin sıralamsının önemli olabileceğini göstermiştir.

Everolimus: Everolimus, VEGF TKI tedavisi sonrasında progresyon gösteren mBHK ikinci basamak tedavisinde çalışılmış potent bir mTOR inhibitörüdür (18). Motzer ve ark. (19) tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada berrak hücre histolojisi olan daha önce 1 veya 2 basamak VEGF hedeflenmiş tedavi sonrası progresyon gösteren 410 hasta dahil edilmiş. Hastalar 2:1 oranında iki kola randomize edilmiş. Birinci kolda everolimus + en iyi destekleyici tedavi, ikinci kolda en iyi destekleyici tedavi uygulanmış. Progresyon durumunda Everolimus koluna geçişe izin verilmiş. On üç aylık takipte iki ara analiz yapılmış, ortalama PFS Everolimus kolunda 4 ay, plasebo kolunda 1,9 ay bulunmuş (Hazard ratio=0,30, log-rank $p<0,01$). Everolimus kolunda stomatit, enfeksiyon ve pnömonit gibi advers olaylar daha sık görülmüş. Bu sonuçlar ile Everolimus önceden VEGF TKI tedavisi almış hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavide önerilmiştir (20).

3. İmmünoterapi

2005 öncesinde sitokinler ($IFN\alpha$ ve IL2) mBHK tedavisinde tek başına veya kombinasyon olarak kullanılan en etkili tedavi ajanlarıydı. Hastalar tarafından zor tolere edilen bu tedaviler daha az toksik ve daha etkili TKI tedavilerine yerlerini terk etseler de immünoterapinin mBHK üzerindeki etkinliğinin bilinmesi CTLA-4 inhibitörlerinin (Ipilimumab) ve PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin (Nivolumab) klinik araştırmalarda kullanılmasının yolunu açmıştır (21,22). Lenfosit aktivasyon gen-3 (LAG-3) gibi başka önemli immünomodülatörleri hedefleyen IMP321 gibi ajanlar (23) ve insan lökosit antijeni (HLA) class 1 ve 2'ye bağlanarak T hücre aktivasyonu sağlayan IMA901 (24) gibi aşılarda çalışılmaktadır.

İnterferon alfa ($IFN\alpha$): Geniş bir retrospektif analize göre tek ajan olarak $IFN\alpha$ 13 aylık medyan OS sağlamıştır (25,26). $IFN\alpha$, seçilmiş hasta gruplarında efektif bir opsiyon ve klinik araştırmalarda karşılaştırılan standart tedavi olarak kullanılmaya devam edilmektedir (25). mBHK birinci basamak tedavisinde Bevacizumab ile kombinasyonu önerilen tedavi planları arasındadır.

Yüksek doz İnterlökin-2 (HD-IL2): 2005 yılı öncesinde HD-IL2 mBHK tedavisinde uzun süreli yanıt elde edilebilen tek tedavi seçeneğiydi. Halen de %5-7 hastada uzun süreli yanıt elde edilebilmektedir. İki yüz elli beş hastanın katıldığı bir çalışmada HD-IL2 ORR %14 ve bunların %5'inde tam yanıt bildirilmiştir (27). HD-IL2 tedavisi sonrasında uzun süreli takip sonucunda %20'ye yakın hastanın 5 yıldan fazla yaşadığı bildirilmiştir

(28). HD-IL2 tedavisinde en büyük güçlük yan etki yönetimi ile ilgilidir. Hipotansiyon, kapiller kaçış sendromu gibi advers etkiler ciddi olabileceğinden hasta seçimi çok önemlidir.

Sonuç olarak; konvansiyonel kemoterpilere yanıt vermeyen, geçmişte IL-2 ve $IFN\alpha$ gibi sınırlı etkinliği olan ve hastalar tarafından tolere edilmesi zor tedaviler ile fayda sağlanabilen mBHK, günümüzde VEGF ve mTOR hedefli tedaviler sayesinde yönetilebilir toksisite profilleri, daha iyi yanıt ve daha uzun sağkalım ile tedavi edilir hale gelmiştir. Malign melanom gibi immünoterapinin çok önemli olduğu bir hastalıkta başarı sağlamış olan "check point" inhibitörleri ile yapılan klinik araştırmalarda umut verici sonuçlar alınmaktadır. Yakın gelecekte hem immünoterapi hem de potansiyel olarak yeni tanımlanacak hedeflere yönelik tedaviler ile 10 yıl öncesinde ikinci basamak tedavi seçeneğinin olmadığı bir hastalıkta daha başarılı sonuçları tartışacağımızı umuyorum.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
2. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA 2013;310:591-608.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103-2111.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584-3590.
6. Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, et al. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon-alpha for patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2009;7:28-33.
7. Molina AM, Feldman DR, Voss MH, et al. Phase 1 trial of everolimus plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2012;118:1868-1876.
8. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1432-1439.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.
10. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1280-1289.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013;49:1287-1296.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.
14. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of

- axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939.
15. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1287-1294.
 16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
 17. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-767.
 18. Molina AM, Ginsberg MS, Motzer RJ. Long-term response with everolimus for metastatic renal cell carcinoma refractory to sunitinib. *Med Oncol* 2011;28:1527-1529.
 19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
 20. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48:333-339.
 21. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30:825-830.
 22. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DE, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized, dose-ranging phase II trial. *J Clin Oncol* 2014;(Suppl 15):2014-5009.
 23. Brignone C, Escudier B, Grygar C, et al. A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:6225-6231.
 24. Reinhardt C, Zdrojowy R, Szczylik C, et al. Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma (RCC). in 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2010;(Suppl 15):2010-4529.
 25. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
 26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-1659.
 27. 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;13:688-696.
 28. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2410-2411.