

진행된 신세포암에 있어서 Interferon- α , Vinblastine, Medroxyprogesterone Acetate의 병용치료 경험

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이동현 · 홍성준 · 정병하 · 박동원

=Abstract=

Early Experience of Combination Therapy with Chemo-Immuno-Hormonal Agents in Advanced Renal Cell Carcinoma

Dong Hyeon Lee, Sung Joon Hong, Byung Ha Chung and Dong Won Park

From the Department of Urology, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

Surgical tumor resection, most appropriately together with the affected organ, is the sole form of curative therapy in low-staged renal cell carcinoma. But the fact that about 30% of patients show distant metastases or regional lymph node metastases at the time of diagnosis of renal cell carcinoma indicates the urgent need for the development of an effective treatment modalities.

Herein we report the preliminary result of chemo-immuno-hormonal(triple) combination therapy which consists of α -interferon, vinblastine and medroxyprogesterone acetate in 17 patients with metastatic renal cell carcinoma from June 1990 to June 1994.

The patients received the treatment with the combination of alpha interferon(α -IFN: 6 million units IM three times a week), vinblastine(VBL: 3 mg/M² IV monthly) and medroxyprogesterone acetate(MPA: 600 mg IM twice a month) at least 6 cycles. Although almost all the patients tolerated the treatment a few patients were stopped the treatment when the general condition of the patient became poor in progressive disease.

The 5 of 17 patients showed partial response and one patient with lung and liver metastasis was resolved completely. The response rate was 35.3% after treatment and the survival rates for 6 month and 1 year were 70.6% and 47.1%, respectively. So the chemo-immuno-hormonal combination therapy might be an alternative safe modality and be able to prolong the survival duration in patients with advanced renal cell carcinoma.

Key Words: Advanced renal cell carcinoma, Chemotherapy, Immunotherapy, Hormonal therapy.

서 론

신세포암은 초진시 이미 약 30%에 있어서 원격전이를 보이며 이런 원격전이를 보인 진행된 신세포암의 경우 어떠한 형태의 치료에도 불구하고 예후가 매우 불량하여 6개월 내에 대부분 사망하는 것으로 알려져있다¹.

이러한 진행된 신세포암의 치료 및 진행의 예
접수일자 : 1996년 4월 29일

방을 위해 주로 사용되는 약제로 interferon제제는 interferon- α (IFN- α) 와 interferon- γ (IFN- γ), 항암제로는 vinblastine (VBL) 과 함께 cisplatin, 5-fluorouracil 그리고 홀몬제로는 medroxyprogesterone acetate (MPA) 등이 있으며, 이외에 interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor (TNF), lymphokine activated killer cell (LAK cell) 등이 있으나 이들은 효과적인 용량에서 독성이 심하고, 또 아직은 시험적인 약제로 구입 및 안정성등의 문제로 사용에는 제한이 있다.

이들 중 전체 반응률이 약 20%로 최근까지 전이 신세포암의 치료에 가장 많이 사용되고 있는 IFN- α 는 화학요법에 비해 효과가 좋고 부작용이 상대적으로 적다는 장점이 있으나 생존기간을 유의하게 증가시키지 어렵다는 점에서 단독투여만으로는 그 가치에 한계가 있다^{2,3}.

MPA는 과거 단독요법의 경우를 보면 10% 미만의 치료효과만을 기대할 수 있어서 일차적인 치료목적 보다는 전신상태의 호전을 기대하며 투여를 시행하는 정도였으며 VBL 역시 단독투여로는 10% 내외의 반응률을 나타내고 있는 정도이다.

그러나 최근에 이들 약제의 병합시 독성의 증가없이 상승작용을 나타낸다고 보고되고 있다^{4,5}.

이에 저자들은 현재 마땅한 치료방법이 없는 진행된 신세포암 환자를 대상으로 chemo-immuno-hormonal 치료로써 IFN- α , VBL 및 MPA를 병용투여하여 그 치료효과와 독성발현 정도를 관찰하여 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 6월부터 1994년 6월까지 본원에 입원 치료를 받은 진행성 또는 재발성 신세포암 환자 중 IFN, VBL, MPA 등 세가지 약제를 병용투여 받은 후 추적이 가능했던 17명의 환자를 대상으로 하였다.

이들 중 4명은 최초 진단시 원격전이나 임파절 전이를 보이지 않았던 환자들로 신적출술을 시행 받은 후 추적검사 중 원격전이를 보인 환자들이었고 13명은 진단시 이미 복부 전산화단층촬영 또는 핵자기공명촬영에서 임파절 전이를 보였거나 흉부 X-선 검사 및 흉부 전산화단층촬영상에서 또는 동위원소 골주사에서 원격전이를 보였던 환자들로 tumor-node-metastasis(TNM) 분류방법에 의하여 T3 이상이고 N1 이상이거나, T 병기에 관계없이 N2 이상이거나 M1인 경우의 환자들을 대상으로 하였다.

수행상태는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Scale을 기준으로 하였으며 대상 환자들은 모두 항암효과에 대한 계속병소가 있었다.

저자들은 상기 17명의 전이 신세포암 환자를 대상으로 이들의 성별, 연령, 전이병소, 전신 수행상

태, 치료기간, 치료의 부작용 등을 분석하였다.

2. 연구 방법

1) 신적출술 및 투여약물

진단 당시 T3 이상이고 임파절 전이 또는 원격 전이를 보였던 진행된 신세포암 환자 13례 중에서 절제가 가능한 5례에서 약물투여 전에 신적출술을 시행하였으며, 절제가 어려운 8례와 진단시 임파절전이나 원격전이를 보이지 않았던 환자에서 신적출술 후 추적 조사중에 원격전이가 발견된 환자 4례에서는 바로 약물투여를 시작하였다.

약물은 IFN-2a, VBL, MPA를 사용하였으며 약물의 용량 및 투여방식은 Table 1과 같이 4주를 1주기로 반복 시행하였으며 제 1일에 VBL을 3 mg/m²을 정맥 투여하였고 MPA는 제 8일과 제 22일에 각각 1회씩 600mg을 근주하였으며 IFN- α 2a는 600만 Unit를 주 3회 근주하였다. 신세포암의 진행으로 환자의 상태가 악화되어 전신상태가 불량한 경우는 약물투여를 중지하였으며 6주기 투여를 원칙으로 하였으나 환자에 따라 유동성이 있었다(Table 2).

2) 추적검사

치료전 모든 환자에 대하여 병력조사, 이학적 검진, 말초혈액 검사, 간 및 신기능 검사, 심전도 검사, 흉부 X-선 검사, 복부 전산화단층촬영 및 동위원소 골주사를 시행하여 원발병변과 전이 및 재발부위의 위치, 범위, 진행정도를 파악하였으며 계측 혹은 평가 가능한 병소에 대해 3개월마다 전산화단층촬영, 골주사 등 필요한 영상진단을 실시하여 치료의 효과를 평가하였다. VBL 투여 직전에 시행한 백혈구 및 혈소판 수치에 따라 투여량을 조절하였고 백혈구치가 3,000/ μ l 이하이거나 혈소판치가 100,000/ μ l 이하일 경우 1주 후 재검사를 실시하여 그 결과에 따라 투약을 재개하였다.

3) 반응의 평가

완전관해(complete response)는 적어도 4주이상 영상진단상에서 모든 계측가능 병변이 사라지고 새로운 병변이 출현하지 않을 경우를, 부분관해(partial response)는 적어도 4주이상 모든 계측가능 병변에서 두개의 직각으로 교차하는 최장길이의 굵이 합이 50%이상 감소하고, 동시에 어떤 병변도 그 크기가 커지거나 새로운 병변이 나타나지 않을 때를, 불변(stable disease)은 적어도

4주이상 계측가능 병변의 감소가 50%미만이거나 혹은 증가된 경우는 25%이하이며 새로운 병변이 나타나지 않을 때를, 진행(progressive disease)은 계측가능 병변이 25% 이상 증가하거나, 새로운 병변이 나타났을 때로 정의하였다.

4) 통계방법

측정치의 통계처리는 Wilcoxon-Signed Rank를 이용하였으며 p값이 0.05이하일 때 통계적 의의를 두었다.

결 과

환자들의 연령은 46세에서 71세까지 평균 57세였으며 추적기간은 최장 30개월까지 평균 13.4개월이었다.

ECOG Scale에 따른 전신 수행상태는 17명중 12명이 2이상이었고 나머지 5명은 신세포암의 척추전이로 인해 하반신마비등의 증상이 있거나 심한 폐전이로 인해 전신 수행상태가 3이하였다.

환자의 성비는 남자가 4.3:1로 여자보다 많았고 종양의 전이부위는 국소임파절이 9례로 가장 많았고 폐, 골, 간의 순이었다. 최초 진단시 원격전이나 임파절전이를 보이지 않았던 4례에서는 술후 8-41개월만에 주로 폐에 전이가 발견되었으며 뇌전이가 있었던 1례에서는 치료 3개월만에 사망하였다(Table 2).

세가지 약제의 병용투여 후 8개월만에 1례에서 임파절 및 간전이 병소가 완전관해를 보였으며 5례에서 부분관해를 보여 전체적으로 35.3%의 반응률을 보였다. 3례(17.6%)에서 불변을 보였고 8례(47.1%)에서는 지속적인 약제투여에도 불구하고 진행되어 결국 사망하였다(Table 3).

진행된 8례는 진단 당시 이미 골전이가 있었거나 대장, 비장, 췌장 그리고 요근등 주위장기를 침습한 경우였으며 이중 5례는 6개월이내에 모두 사망하였다.

부분관해나 불변을 보였던 8례에서는 주로 폐전이나 신문부 임파절전이만 있었던 경우로 이중 7례는 17개월이상 생존하였다. 연구 시점까지 생존한 3명을 제외한 14명의 환자가 추적 중 사망하였으며 이들은 사망 시까지 추적되어 추적기간과 생존기간이 동일하였다(Table 2).

치료에 반응을 보인 경우에 약제투여 3개월 후부터 방사선검사에서 계측 가능병변의 변화가 관찰되었고 완전관해를 보였던 1례에서는 지속

적으로 전이부위 감소를 보여 치료시작 8개월만에 방사선검사에서 더 이상 계측병소가 관찰되지 않았으며 현재 10개월째 추적조사 중이다. 치료시작 초기에 부분관해를 보였던 5례에서는 전이부위의 종양크기가 어느 정도 감소한 후에는 지속적인 약물투여에도 불구하고 더 이상 변화를 안보였으며 3례의 불변을 보인 경우에는 약물투여 후 진단 당시의 종양크기를 그대로 유지한 채 있다가 갑자기 새로운 전이부위가 생기거나 기존의 전이부위의 크기가 커지면서 환자의 상태가 급속히 나빠져 사망에 이르는 경과를 보였다.

진단 후 치료를 시작한 환자의 70.6%가 6개월 이상 생존하였으며 47.1%에서 1년이상 생존 가능하였다.

치료시작 전의 전신 수행상태가 치료의 반응률에 영향을 주는 가장 중요한 인자로 전신수행상태가 2이상이었던 12례와 3이하였던 5례의 추적기간은 평균 16.8개월과 5.2개월로 차이를 나타내었다(Table 4).

그러나 진단시 이미 원격전이나 임파절 전이를 보인 13명의 환자 중에서 치료시작 전에 신적출술을 시행한 5례의 평균 생존기간은 11.8개월로 신적출술을 시행하지 않은 8례의 평균 생존기간 14.5개월과는 큰 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

세 가지 약제를 병용투여 하면서 환자에게 치명적인 합병증이나 부작용으로 인하여 치료를 중단하는 경우는 없었다.

미열을 동반한 경한 감기증상이 IFN- α 2a 투여 후 거의 모든 환자에서 나타났으며 열이 3일 이상 지속적으로 있을 경우에는 해열진통제를 경구 투여하였다. 이밖에 발한이나 오심, 구토 및 식욕부진, 체중감소 등이 있었다.

그러나 VBL에 의한 심한 골수 억제를 보이는 환자는 없었으며 경한 빈혈이나 백혈구 감소, 혈소판감소 등은 20%미만에서 관찰할 수 있었다(Table 5).

고 찰

신세포암은 비교적 흔한 비뇨기와 종양임에도 불구하고 원격전이가 있는 환자에게 만족할 만한 치료방법이 없는 상태이다. 또한 신세포암은 진단당시 13%~21%의 원격전이를, 12%~22%에서 국소 임파절 전이를 보이고 있으며⁶⁷ 이런

Table 1. Schedule for triple combination therapy

Drug	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	...	22	...	28
VBL		x																	
MPA									x										
IFN- α			x		x		x			x		x		x					

* Vinblastine : 3mg/M² IV.

** MPA(medroxyprogesterone acetate) : 600mg IM.

+ IFN - α 2a : 6 \times 10⁶ Unit IM.Table 2. Serum level of β -HCG according to tumor grade

Case No.	Sex	Age	Stage	ECOG Scale	Site(s) of Metastasis					Nephrectomy	Follow-up Period (month)	Treatment cycle	Response
					Lung	Bone	Liver	LN	Other				
1	M	46	T ₃ N ₂ M ₀	1	-	-	-	+	-	+	18	10	S*
2	M	48	T ₄ N ₂ M ₁	3	+	-	-	+	-	-	9	6	PD*
3	M	52	T ₃ N ₁ M ₀	0	-	-	-	+	-	-	27	12	PR*
4	F	65	T ₃ N ₀ M ₁	3	-	+	-	-	-	-	5	4	PD*
5	F	60	T ₃ N ₀ M ₁	1	+	-	-	-	-	+ [@]	17	6	S
6	F	62	T ₃ N ₀ M ₁	3	+	-	-	-	-	+ [@]	3	3	PD
7	M	53	T ₄ N ₂ M ₀	0	-	-	-	+	-	+	4	3	PD
8	F	63	T ₃ N ₂ M ₁	3	-	+	-	-	-	-	6	6	PD
9	M	49	T ₃ N ₁ M ₀	1	-	-	-	+	-	+	8	6	PD
10	M	60	T ₃ N ₂ M ₁	1	+	+	-	+	-	+	12	6	PD
11	M	59	T ₃ N ₂ M ₀	0	-	-	-	+	-	+	17	10	S
12	M	59	T ₄ N ₁ M ₁	3	+	-	+	+	+	-	3	2	PD
+13	M	56	T ₄ N ₂ M ₀	0	-	-	-	+	-	-	26	6	PR
14	M	57	T ₃ N ₀ M ₁	0	+	+	-	-	-	+ [@]	23	12	PR
15	M	52	T ₄ N ₀ M ₁	1	-	-	+	-	+	-	9	6	PR
+16	M	60	T ₃ N ₀ M ₁	1	-	-	-	-	+	-	30	12	PR
+17	M	71	T ₃ N ₀ M ₁	1	+	-	+	-	-	+ [@]	10	6	CR*

CR*: complete response, PR*: partial response, S*: stable disease, PD*: progressive disease, +: alive,

@: no metastasis at nephrectomy.

Table 3. Result of triple combination therapy

Reponse Type	No. of Pts.(%)
CR	1(5.9)
PR	5(29.4)
Stabilized	3(17.6)
Progress	8(47.1)
Total	17(100)

경우 예후가 극히 좋지 않으므로 효과적인 치료가 절실히 요구되고 있는 상태이다.

전이가 잘 되는 곳으로는 폐, 골, 간, 부신, 복막의 순이며 자연소실 되는 경우도 1%있는 것

로 알려져 있다⁸.

진행된 신세포암의 경우 여러 가지 치료들이 행해지고 있는데 홀몬치료제로 progesterone은 암세포 내에 estrogen과 progesterone의 수용체가 밝혀진후^{9,10} 진행된 신세포암 환자에게 투여되어 왔으나 그 반응률이 5~10%정도로 낮았으며¹¹ 또한 최근 이 수용체의 존재와 홀몬 치료 효과와의 상관 관계가 거의 없는 것으로 알려져 그 정확한 기전을 모르고 있는 상태이다.

지난 30년 동안 다른 고형 종양에 있어 화학요법제는 놀라운 발전을 하였는데 반해 진행된 신세포암에 있어서는 유효한 화학요법 약제나 약제의 조합을 찾지 못했다는 것은 안타까운 일이

Table 4. Comparison of mean survival according to ECOG performance scale

ECOG Performance Scale	No. Pts.	Mean Survival (month)
2 or less	12	16.8±8.13 *
3 or less	5	5.2±2.23*

* P<0.05.

Table 5. Adverse events of 17 patients during the treatment with Triple regimens

Events	No. Case(%)
Flu-like symptoms	17 (100)
Perspiration	12 (70.6)
Weight loss	6 (35.3)
Nausea/Vomiting	3 (17.6)
Anemia	3 (17.6)
Leukopenia	2 (11.8)
Thrombocytopenia	0 (0)

다. 한때 진행된 신장암 환자에게 vinblastine을 단독 투여하여 25%의 객관적인 반응을 얻었다는 보고가 있으나¹² 이후 보고들에서는 단독 투여 시 10% 내외의 반응률만을 보이고 있는데¹³ 이는 multidrug resistance gene (mdr1)의 증가된 표현으로 과생성되는 세포질막 p-glycoprotein 170 (p-170)에 의해 신세포암 세포 내로 화학요법의 투과도를 변형시켜 방어기전이 생성되는 것으로 생각되고 있다.^{13, 14} 이러한 mdr1 유전자의 활동을 차단하는 calcium-channel blocker나 calmodulin inhibitor 등의 약제와 화학요법의 병용 투여가 시도되고 있으나 긍정적인 결과를 임상적으로 증명하지는 못하였다.^{15, 16}

위에서 언급한 바와 같이 신세포암의 약 1%에서는 자연소실이 일어나는데 이는 종양에 대한 숙주의 면역반응으로 생각할 수 있으며¹⁷ 면역치료제로서의 IFN은 in vitro에서 직접적인 세포 독작용 효과와 in vivo에서 종양 세포의 MHC (major histocompatibility)항원 표현을 증진시켜 종양항원을 숙주 면역체계에서 조절이 가능한 표면항원으로 변화시키며 숙주의 자연살 세포를 자극하여 종양 세포에 대한 면역반응을 증진시킨다고 한다.^{18, 19} 1981년 세균으로부터 유전자 재조합(DNA recombinant) IFN이 만들어지면서 암 환자에게 많이 사용되기 시작했고 진행된 신세포암 환자에서 IFN을 단독투여 하여 20%정도의 반응률을 보고하고 있으나²⁰ 이 역시 단독투여만

으로는 한계가 있어 새로운 약물이나 다른 약물의 추가적 투여가 필요한 실정이다.²¹

이후에 IFN과 여러 가지 다른 세포독성 약제 사이에 상승작용이 있음이 보고되어²² IFN과 화학요법의 병행투여에 대한 근거가 마련되었고 Fossa등은⁴ 57명의 원격전이 있는 신세포암 환자를 대상으로 recombinant IFN- α 와 VBL을 투여하여 25%의 반응률을 보고하였다. 또한 최근 홀몬치료제인 MPA가 p-glycoprotein을 비활성화시켜 세포내 VBL의 농도를 3-4배 증가시키는 것으로 알려져 MPA와 VBL 사이에도 상승작용이 있음이 보고되었다.⁵ 따라서 저자들은 종양세포에 대한 직접적인 항증식작용 및 숙주의 세포 면역상승작용을 야기하는 재조합 IFN- α 2a 및 이와 병합시 상승작용을 나타내는 VBL과, VBL의 세포내 축적을 증가시키는 MPA를 병합하여 사용하였다.

이의 IL-2, LAK cell, TNF등이 사용되고 있으나 효과적 용량에서 부작용이 심하고 치료효과 또한 기대에 못 미치는 것으로 보고되고 있다. 특히 IL-2나 LAK cell의 경우 심한 저혈압, 비심장성 폐부종, 심근경색증, 부정맥, 감염등 단일약제 치료시 치료용량의 전신 부작용이 큰 문제로 대두 되고있어^{23, 24} 현재 저용량의 IL-2와 IFN- α 의 병용투여 및 여러 가지 면역치료제의 병용투여가 시도되고 있으며^{25, 26} 실험적이기는 하나 IL-2나 IFN- α 유전자의 신세포암 세포주 내로의 형질이입이 시도되고 있다.²⁷ 국내에서는 신세포암 세포주를 이용한 실험적인 연구²⁸가 있었으나 이것은 IFN 작용 중의 하나인 직접적인 세포 독작용만이 평가되었으며 이밖에 신세포암 환자에 IFN 투여 전후에 말초혈액에서의 T림파구의 아형변동에 대한 보고²⁹는 IFN을 이용한 면역요법의 타당성을 보여주는 좋은 보기이다.

본 연구결과 원격전이 또는 임파전절이가 있는 진행된 신세포암 환자를 대상으로 IFN- α 2a, VBL과 MPA를 동시에 투여하여 35.3%의 반응률을 보임으로써 세 가지 약제의 단독투여시나 IFN- α 와 VBL의 병용투여시 보다 높은 반응률을

보였으며 조동³⁰이 보고한 33.3%의 반응률과 비슷하였으나 이 보고에서 보였던 심한 혈액학적 독작용이나 심한 소화기 독작용은 없었다. 1년 생존율은 47.1%로 치료하지 않았을 때의 26%보다 월등히 높았고 17개월이상 장기 생존을 보인 7례 중 5례(71%)에서 폐전이나 신문부 임파선전이만 있었으며 골전이나 간전이, 뇌전이가 있었던 환자에서는 1례를 제외하고 모두 진행되어 조기에 사망하였고 전신 수행상태가 높은 12례 중 10례(83%)에서 완전 및 부분반응을, 전신 수행상태가 낮았던 5례에서는 모두 병변의 진행을 나타내어 deKernion³¹ 및 Vugrin³²의 보고와 일치하였다.

이외 IFN을 포함한 병합요법에 좋은 반응을 나타내는 인자들로 전이병소의 크기, 조직학적 형태, 질병진단 후 전이시기까지의 기간, 신적출술의 유무 및 신색전의 유무 등이 있으나 본 연구에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 병합요법의 부작용으로는 미열 동반 감기증상이나 체중감소와 같은 전신증상이 100 - 35%로 가장 많았고 독성이 심한 혈구생성감소, 간기능 저하, 용혈성 빈혈 등의 독성이 유발될 수 있으나 이들 부작용으로 인해 약물 투여를 중단해야하는 경우는 없었다.

이와 같이 세 가지 약제를 병용 투여하여 최소한의 부작용 발현, 그리고 진통제 사용의 최소화 등을 보임으로써 기존의 IFN 단독투여나 IFN과 VBL 병합투여에 비하여 진행된 신세포암 환자에서 생존율 및 삶의 질을 향상시키는 것으로 생각되며 이는 IFN과 VBL의 병합투여에 의한 상승작용, VBL과 MPA의 병합투여에 의한 상승작용과 더불어 MPA 자체의 최소한의 치료효과와 동화효과, 진정효과 및 골수보호작용 등으로 환자의 전신 상태를 호전시킴으로써 IFN과 VBL의 투여를 용이하게 하여 치료 용량에서 양호한 전신상태를 유지하게 하는 것으로 추정되나 보다 많은 증례에서의 검증과 추적기간의 연장이 필요하며 이의 기전에 대해서는 분자 생물학적인 기초연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

전이 신세포암의 치료는 비뇨기와 종양 분야에서 해결해야할 가장 어려운 난제중의 하나이며 현재 정립된 치료 방법이 아직은 없다.

본 연구는 chemo-immuno-hormonal therapy를 동시에 시행하는 세 가지 약제 병용치료로써 비록 초기 경험이긴 하나 기존에 보고된 병합요법에 비해 환자의 생존기간 및 삶의 질의 향상에 도움을 주며 치료기간 중 특별한 부작용 없이 잘 적용할 수 있는 비교적 안전한 치료 방법으로 생각되며 현재 마땅한 치료 방법이 없는 진행된 신세포암 환자에 대한 한가지 치료 방법으로써 제시하는 바이다.

REFERENCE

1. Patel NP, Livengood RW. Renal cell cancer: Natural history and results of treatment. *J Urol* 1977; 119: 722-6.
2. Muss HB. Interferon therapy of metastatic renal cell cancer. *Semin Surg Oncol* 1988; 4: 199-203.
3. Hrushesky WJ, Murphy GP. Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 1977; 9: 277-88.
4. Fossa SD, Nesland JM, Melvic JE. Prediction of objective response to recombinant interferon-alpha with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29: 303-6.
5. Huang YCP, DePinho SG, Greenberg LM. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J Biol Chem* 1989; 294(2): 782-90.
6. Basil B, Dosoretz DE, Prout GR JR. Validation of tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1985; 134: 450-4.
7. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 238-42.
8. Fairlamb DJ. Spontaneous regression of metastases of renal cancer. *Cancer* 1981; 47: 2101-6.
9. Concolino G, Marocchi A, Conti C. Human renal cell carcinoma. A hormone-dependent tumor. *Cancer Res* 1978; 38: 4340-4.
10. Pearson J, Friedman MA, Hoffman PG Jr. Hormone receptors in renal cell carcinoma: Their utility as predictors of response to endocrine therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981; 6: 151-4.

11. deKernion JB. Treatment of advanced renal cell carcinoma: Traditional methods and innovative approaches. *J Urol* 1983; 130: 2-7.
12. Hrushesky WJ, Murphy GP. Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 1983; 10: 422-30.
13. Yagoda A. Chemotherapy of renal cell carcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 199-206.
14. Fojo AT, Shen DW, Mickley LA. Intrinsic drug resistance in human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1992-7.
15. Lai T, Morgan AP, Smith PJ. The effect of verapamil on the antitumor action of mitoxantrone and doxorubicin against renal carcinoma cells in vitro. *Br J Urol* 1990; 66: 596-601.
16. Mickish GH, Merlino GT, Aiken PM. New potent verapamil derivatives that reverse multidrug resistance in humal carcinoma cells and in transgenic mice expressing the human *mdr1* gene. *J Urol* 1991; 146: 447-53.
17. Belldegrun A, Koo AS, Bochner B, Figlin R, deKernion JB. Immunotherapy for advanced renal cell cancer: The role of radical nephrectomy. *Eur Urol* 1990; 18: 42-5.
18. Greiner JW, Guadagni F, Naguchi P, Pestka S, Colcher D, Fisher PB, et al. Recombinant interferon enhances monoclonal antibody targeting of carcinoma lesions in vi vo. *Science* 1987; 235: 895-8.
19. Herberman RB, Ortaldo JR, Manovani A, Hobbs DS, Kung HF, Pestka S. Effect of human recombinant interferon on cytotoxic activity of natural killer(NK) cells and monocytes. *Cell Immunol* 1982; 67: 160-7.
20. Creagan ET, Tuito DI, Johansson SL. A randomized prospective assessment of recombinant leukocyte *J Clin Oncol* 1991; 9: 2104-9.
21. Minasian LM, Robert JM, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE. Interferon alpha-2a in advanced renal cell carcinoma: Treatment results and survival in 159 patients with long term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1368-75.
22. Von Hoff DD. In vitro data supporting interferon plus cytotoxic agent combinations. *Semin Oncol* 1991; 18: 58-61.
23. Wilkinson M, Aronson F. Use of biological response modifiers for management of renal cell carcinoma. *Urol Int* 1991; 46: 304-8.
24. Sparano JA, Dutcher JP, Kaleya R, Caliendo G, Fiorito J, Mitsudo S, et al. Colonic ischemia complicating immunotherapy with interleukin-2 and interferon-alpha. *Cancer* 1991; 68: 1538-44.
25. Figlin RA, Belldegrun A, Moldawer N. Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alpha-2a: An active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 414-21.
26. Sznol M, Clark JW, Smith JW. Pilot study of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells combined with immunomodulatory doses of chemotherapy and sequenced with interferon alpha-2a in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Natl Can Inst* 1992; 84: 929-37.
27. Belldegrun A, Tso CL, Sakata T, Duckett T, Brunda MJ, Barsky SH, et al. Human renal cell carcinoma line transfected with Interleukin-2 and/or Interferon- gene(s): Implication for live cancer vaccines. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 207-16.
28. 이은식, 김현희, 안한중, 민경준, 이종욱. 인체 신세포암 세포주에 대한 Vinblastine, Adriamycin과 Interferon-alpha, gamma 병합요법의 효과. *대한비뇨학회지* 1992; 33: 611-7.
29. 윤종병, 이상돈, 이정주, 정문기. 신세포암 환자에서 신적출술과 Interferon-alpha 투여 전후의 말초혈 임파구 아형의 변동. *대한비뇨학회지* 1994; 35: 1303-8.
30. 조문환, 류현열. 전이성 신세포암에서 Alpha-Interferon을 포함한 병합요법의 효과. *대한비뇨학회지* 1990; 31: 361-7.
31. deKernion JB, Sama G, Figlin R, Linder A, Smith RB. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* 1983; 130: 1063-6.
32. Vugrin D, Hood L, Taylor W, Laszlo J. Phase II study of human lymphoblastoid inerferon in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 68: 817-20.