

Metastaatilise neeruvähi süsteemne ravi

Peeter Padrik – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

metastaatiline neeruvähk, keemiaravi, immuunravi, kombineeritud ravi

Eestis on neeruvähk suhteliselt sage pahaloomuline kasvaja, millesse haigestumine on kasvutendentsiga. Haiguse väljaravimise tõenäosus sõltub haiguse staadiumist ja kasvaja disseminatsiooni ulatusest. Metastaaside esinemine juba kasvaja diagnoosimisel või nende kujunemine pärast tuumornefreetoomiat halvendavad oluliselt prognoosi. Patsientide eluea pikendamiseks otsitakse aktiivselt neeruvähi süsteemse ravi uusi võimalusi. Artiklis on antud ülevaade süsteemse ravi arengust ja hetkeseisust kauglearenenud neeruvähi korral.

Eesti vähiregistri 1999. aasta andmetel on neeruvähk (neerurakk-kartsinoom) Eestis meestel sageduselt seitsmes pahaloomuline kasvaja 134 esmasjuhuga (4,8% kõigist pahaloomulistest kasvajatest) ja naistel kümnes 97 esmasjuhuga (3,2% kõigist pahaloomulistest kasvajatest); standarditud haigestumuskordaja on vastavalt 14,9 ja 7,0 juhtu 100 000 inimese kohta (1). Haigestumus neeruvähi on kasvutendentsiga.

Neeruvähk diagnoositakse ja ravitakse sageli staadiumis, mil kasvaja levik piirneb neeruga või seda vahetult ümbritseva koega ja on võimalik radikaalne kirurgiline ravi. Haiguse väljaravimise tõenäosus on otseselt seotud haiguse staadiumiga ja tuumori disseminatsiooni ulatusega. Paraku esinevad 20–30%-l patsientidest metastaasid diagnoosimise ajal ja kuni 50–60%-l arenevad metakroonsed metastaasid pärast tuumornefreetoomiat (2). Sagedasemad metastaseerumispaike on kopsud (50–60%), luustik (30–40%), maks (30–40%) ja peaaegu (5%). Sageli esineb ka ebatüüpilisi metastaseerumispaike. Kaugmetastaaside esinemise korral on prognoos halb, kuigi üksikud patsiendid võivad paraneda pärast kõikide teadaolevate metastaaside kirurgilist eemaldamist. 5 aasta haigusevaba elulemus on 0 ja 18% vahel (3). Neeruvähi süsteemne ravi on senini olnud väheeftiivne ning selles osas on vajalikud edasised aktiivsed uuringud. Selle artikli eesmärgiks on anda ülevaade süsteemse ravi arengust, hetkeseisust ja võimalustest kauglearenenud neeruvähi korral.

Keemiaravi

Metastaatilise neeruvähi keemiaravi tulemused on olnud tagasihoidlikud. Neeruvähi resistsentsustütotoksiliste preparaatide suhtes seostatakse hulgiravimresistentsusgeeni MDR-1 (*multiple-drug-resistance gene*, MDR-1) produkti, p-glükoproteiini ekspressiooni kõrge tasemega, mis põhjustab ravimite väljavoolu kasvajarakkudest (4).

Yagoda jt on analüüsinud ajavahemikul 1983–1993 teostatud II faasi kliiniliste uuringute andmeid rohkem kui 4500 patsiendi kohta. Analüüs näitas, et keskmine objektiivne ravivastus rohkem kui 70 erineva ravimi puhul oli 6,8% (5). Motzer ja Russo on kokkuvõtvalt analüüsinud ajavahemikul 1990–1998 teostatud 1347 patsienti haaranud 51 II faasi kliiniliste uuringute tulemusi. Kõige sagedamini uuritud ravimid olid floksuridiin ja fluorouratsiil, mille ravivastused olid 0 kuni 20%. Ravivastused olid üldiselt ka suhteliselt lühiajalised (6). Mõned kliinilised uuringud on püüdnud moduleerida hulgiravimresistentsust neeruvähi korral, kuid vastavad ravimid pole senini kliinilistes uuringutes kasvajakavastast efekti parandanud (6).

Uuematest ravimitest on uuritud kapetsitabiini ravitoimet. Wenzeli ja kaasautorite teostatud II faasi kliinilises uuringus näitas kapetsitabiin monoterapiiana 8,7%-list osalist ravireaktsiooni eelnevalt immuunravi saanud patsientidel (7).

Kokkuvõtvalt võib keemiaravi kohta öelda, et seni pole ükski keemiaravim andnud sellist kasvajakavastast

Tabel 1. Mono- ja kombinatsioonkemoterapia summeeritud tulemused metastaatilise neeruvähi korral

Ravim	Patsientide arv	Ravivastuste hulk n (%)
Cisplatinum	54	0 (0)
Cyclophosphamidum	66	2 (3)
Epirubicinum	39	0 (0)
5-FU	138	7 (5)
Ifosfamidum	46	3 (6)
Teniposidum	95	4 (4)
Vinblastinum	135	9 (7)
Vinblastinum + floxuridinum	11	2 (18)
Vinblastinum + doxorubicinum	28	4 (14)
Vinblastinum + hydroxyurea	16	4 (14)
Cyclophosphamidum + metronidazolom	31	1 (3)
Capecitabinum	23	2 (9)

efekti, mis õigustaks tema kasutamist standardravina neeruvähi korral. Tabelis 1 on summeerituna ära toodud tsütotoksiliste ainete raviefektid (7, 8).

Hormoonravi

Hormoonpreparaate on püütud kasutada neeruvähi raviks mitu aastakümnet. Neeruvähi koes võib leida nii östrogeeni, progesterooni kui ka testosterooni retseptoreid. 1971. aastal avaldati uuring, milles progesteron näitas 16%-list ravivastust (9). Esialgsed lubavad tulemused viisid mitmete uuringuteni tamoksifeeni või toremifeeniga, mis näitasid objektiivset ravivastust kuni 17%-l patsientidest (10, 11). Ravivastused olid lühiajalised ja ükski hormonaalne ravim ei näidanud patsientide elulemuse pikennemist. Hormoonravi tamoksifeeni või medroksüprogesterooniga on kasutatud erinevate riikide ravipraktikas nn parima toetava ravina, kuid üldiselt ei saa seda siiski soovitada.

Immuunravi

Neeruvähiga patsientide haiguskulu andmed ja neeruvähi *ex vivo* koeuuringud on andnud alust uurida immuunravi rakendusvõimalusi metastaatilise neeruvähi korral. Nii on nefrektoomia järel täheldatud patsientidel sünkroonsete metastaaside regressiooni, siiski on see fenomen küllalt harv (12). Teiseks on immuunhistokeemilised uuringud näidanud T-lümfotsüütide infiltratsiooni kasvajakoes 25%-l patsientidest, need tuumorit infiltrerivad lümfotsüüdid on tsütolüütilised ja produtseerivad tsütokiini (13). Kolmandaks, tsütokiinid on

indutseerinud objektiivseid pikaajalisi kliinilisi ravivastuseid metastaseerunud neeruvähiga patsientidel. Neeruvähi immuunravis on kasutatud interferoone, interleukiine, nende kombinatsioone omavahel ja teiste kasvajakavastaste preparaatidega. 2001. aastal ilmus Coppini jt poolt metastaatilise neeruvähi immuunravi analüüs (Cochrane Collaboration). Analüüsiti 42 randomiseeritud uuringu ja 4216 patsiendi andmeid ravivastuse kohta; 26 randomiseeritud uuringut 3089 patsiendi andmetega võimaldas ka elulemuse analüüsi. Keskmine ravivastus oli 10,2% (0–39%) ja täielik ravivastus 3,2% (123 juhtu 3852st; n = 38 uuringut). Keskmine elulemus oli 11,6 kuud (6–28 kuud) ja 2 aasta keskmine elulemus 22% (16 uuringut, 8–41%) (14).

Interferoonid on organismis esinevad glükoproteiinid, millel on viirusevastased, immunomodulaatorid ja antiproliferatiivsed omadused. On identifitseeritud kolm klassi interferoone: interferoon- α , interferoon- β ja interferoon- γ .

Ainult väheseid neeruvähiga patsiente on ravitud interferoon- β -ga. Interferoon- γ puhul ei ole metastaseerunud neeruvähi korral randomiseeritud topeltpime platseebokontrolluuring näidanud kasvajakavastast aktiivsust (15). Seevastu interferoon- α (IFN- α) on laialdaselt kasutatud neeruvähi raviks.

IFN- α potentsiaalset rolli elulemuse paranemises on uuritud randomiseeritud uuringutes võrrelduna teiste raviviisidega (vt tabel 2). Väikese patsientide arvuga uuringutes ei ole statistiliselt tõepärast erinevust leitud, kuid suuremat patsientide hulka haaravad uuringud näitasid ravil IFN- α -ga elulemuse paranemist. Pyrhöni ja jt randomiseeritud uuringus (n = 160) uuriti IFN- α ja vinblastiini kombinatsiooni vinblastiini monoterapiaga (16). Ravivastused olid vastavalt 16,5% ja 2,5%, keskmine elulemus vastavalt 15,8 ja 8,8 kuud. Uuring näitas, et ilmselt võib IFN- α haigete elulemust parandada, sest vinblastiini efekt monoterapiana on minimaalne. Ritchie jt randomiseeritud uuringus (n = 335) võrreldi subkutaanselt manustatavat IFN- α -t medroksüpro-

Tabel 2. IFN- α randomiseeritud uuringud metastaatilise neeruvähi korral

Uuring	Võrreldud raviskeemid	Patsientide arv	Ravivastus %	Keskmine elulemus (kuudes)	IFN- α efekt elulemuse paranemisele
Steineck, 1990	IFN- α	30	6	7	ei
	medroxyprogesteronum	30	3	7	
Kriegmair, 1995	IFN- α + vinblastinum	41	35	16	ei
	medroxyprogesteronum	35	0	10	
Pyrhönen, 1999	IFN- α + vinblastinum	79	16	17	jah
	vinblastinum	81	2	10	
Medical Research Council, 1999	IFN- α	167	16	8,5	jah
	medroxyprogesteronum	168	2	6	

gesteronatsetaadiga (17). IFN- α andis 12%-se ühe aasta elulemuse paranemise ja keskmise elulemuse 2,5kuulise pikendamise (8,5 vs 6 kuud).

IFN- α uuringuid summeerivates ülevaadetes on IFN- α kasutamisel üldine objektiivne ravivastus olnud 12% (18) ja 15% (19). Raviefekti kestus on enamikul patsientidel vähem kui 24 kuud, kuid on esinenud ka pikaajase raviefektiga juhte. Coppini jt poolt teostatud metastaatilise neeruvähi immuunravi analüüs 6 uuringu põhjal (n = 963) näitas, et IFN- α kasutamisel on parem raviefekt kui kontrollgrupis, kaalutud keskmine elulemuse paranemine oli 2,6 kuud, 1 aasta suremuse vähenemine 27% ja 2 aasta suremusrisi vähenemine 22% võrrelduna mitteimmuunraviga (16). Ravivastus esineb IFN- α -ga sagedamini kopsu- ja metastaasidena ja heas üldseisundis patsientidel.

IFN- α optimaalset doosi ei ole senini defineeritud, kuid efektiivseks peetakse 5–20 miljonit ühikut (U) rekombinantset IFN- α päevas (6). Baseerudes II ja III faasi kliinilistel uuringutel ja andmetel, et IFN- α suured annused põhjustavad mitteaktsepteeritava toksilisuse, on saanud standardseks 3 kuni 10 miljoni U/m² kasutamine monoterapiana manustatuna subkutaanselt või lihasesisesi 3 kuni 5 päeva nädalas (19). Optimaalset IFN- α ravikestust ei ole leitud, enamik uurijaid soovib ravi vähemalt 3 kuud, raviefekti olemasolul on maksimumkestus 1 aasta (17). Sagedased kõrvaltoimed IFN- α ravi algfaasis on palavik, müalgia ja asteenia (gripilaadsed sümptomid).

Kokkuvõtteks võib öelda, et IFN- α pakub metastaatilise neerurakulise kartsinoomiga patsientidele, kellel medikamentoosne ravi on võimalik, teiste raviviisidega võrreldes mõeldavat elulemuse paranemist. Vaatamata esinevatele kõrvalnähtudele tuleb IFN- α monoterapiat praegusel ajal pidada selle pahaloomulise kasvaja korral standardseks süsteemseks raviks ja seda tuleks kasutada kontrollharuna edasistes randomiseeritud uuringutes. Kas IFN- α raviefekti saab parandada, kombineerides teda teiste ravimitega, selgub edasistest kliinilistest uuringutest (19).

IFN- α kombinatsioonid keemiaraviga

IFN- α kombinatsiooni vinblastiiniga on uuritud II faasi uuringutes, kus ravivastus on olnud keskmiselt 20%, varieerudes 11%st kuni 43%ni (20). Kaks III faasi kliinilist uuringut selle kombinatsiooniga ei näidanud elulemuse paranemist võrreldes IFN- α monoterapiaga (21, 22).

IFN- α -t on kombineeritud ka 5-fluorouratsiiliga, mille korral aga esines suurem toksilisus ilma ravitulemuste paranemiseta (23).

Baseerudes *in vitro* ja *in vivo* sünergismil IFN- α ja retinoidide vahel, on teostatud 43 patsiendiga II faasi kliiniline uuring IFN- α ja 13-cis-retinoidhappe kombinatsiooniga, mis näitas 30%-list ravivastust (24). Käimas ja analüüsimisel on kaks III faasi kliinilist uuringut sama ravikombinatsiooni edasiseks hindamiseks (25).

Interleukiin-2. Olulist edasiminekut immuunraviv on saavutatud tsütokiin interleukiin-2 (IL-2) identifitseerimisega. IL-2 on kasvufaktor, mis parandab T-lümfotsüütide proliferatsiooni ja funktsiooni ning omab olulist osa immuunreaktsioonide regulatsioonis. Ehkki IL-2 ei oma otsest tsütotoksilist efekti vähirakkude suhtes, võib ta kutsuda esile kasvaja regressiooni oma võime tõttu stimuleerida rakulist immuunvastust *in vivo*. IL-2 kasvajakavastane efektiivsus on seotud tema võimega laiendada ja aktiveerida tsütotoksiliste lümfotsüütide alaliike, mis ekspresseerivad IL-2 retseptoreid (26).

IL-2, mida on manustatud farmakoloogilistes doosides intaksete organfunktsioonidega ja heas üldseisundis patsientidele, on kutsunud esile püsiva täieliku ravivastuse 5%-l ja lisaks osalise ravivastuse 10–15%-l patsientidest (26).

IL-2 kasutamine ravimina registreeriti 255 patsienti haarava mitmekeskuselise kliinilise uuringu põhjal, milles patsiente raviti kõrgdoosis intravenoosse *bolus* IL-2-ga (600 000 või 720 000 U/kg), objektiivne ravivastus oli 15% (7% täielik ja 8% osaline ravivastus). Sealjuures esines 4%-line ravimist põhjustatud suremus. Keskmine raviefekti kestus kõikide ravile reageerinud patsientide seas on olnud 84 kuud (27). Täielikud ravivastused on sageli olnud kestvad, on kirjeldatud isegi üle 130 kuu pikkusi ravivastuse kestusi.

Coppini jt poolt teostatud metastaatilise neeruvähi immuunravi analüüs järeldas, et IL-2 puhul ei ole teostatud platseebokontrolliga uuringuid, samuti elulemust hindavaid randomiseeritud uuringuid kõrgdoosis IL-2-ga (14).

IL-2 optimaalne annus ja raviskeem on senini defineerimata. Süsteemset IL-2 monoteeraapiat on kasutatud kõrgdoosis intravenoosse *bolus'*ena, samuti madala-dosisilise intravenoosse püsiinfusioonina ja subkutaanse manustamisena. Mõned uuringud on kombineerinud intravenoosset IL-2 koos *ex vivo* kultiveeritud lümfotsüütidega (*lymphokine-activated killer cells*, LAKs).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et süsteemne ravi IL-2-ga toob kasu neile patsientidele, kes ravile reageerivad, kuid see rühm haigeid on vähemuses,

samas on teistele patsientidele selgelt vaja muid ravivõimalusi. Edasised edusammud sõltuvad hoolikalt planeeritud prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest, mis kasutavad immuunnäitajate korrelatsioone. Sellised uuringud aitaksid arendada optimaalsemaid raviskeeme, mis baseeruks immuunravi teaduslikult põhjendatud printsiipidel ja randomiseeritud kliinilistel uuringutel.

IL-2 ja IFN- α kombinatsioonid. Prekliinilistest uuringutest erinevatel kasvajakudel on saadud andmeid IL-2 ja IFN- α võimaliku sünergistliku toime kohta (28). Seetõttu on ka IL-2 ja IFN- α kombinatsioonidega teostatud arvukalt kliinilisi uuringuid, kasutades erinevaid doose, skeeme ja manustamismeetodeid. Kokkuvõtlikult võib öelda, et ravivastus sellele tsütokiinide kombinatsioonile on ligikaudu 20%. Sealjuures ei sõltu ravivastused IL-2 erinevatest manustamisviisidest. Täielikku haiguse regressiooni on täheldatud 3–5% patsientidest (29).

Arvestades erinevate prognostiliste faktorite tähtsust ravitulemustele, on tsütokiinide kombinatsioonide efektiivsust vajalik hinnata randomiseeritud uuringutes, seni tehtud uuringud on toodud tabelis 3. Paraku pole need uuringud näidanud kombineeritud ravi efekti elulemuse paranemise suhtes. Samuti näitas Coppini jt poolt teostatud analüüs, et IL-2 raviväärtust ei ole tõestatud randomiseeritud uuringutes, mistõttu IL-2 lisamine IFN- α -le ei ole soovitatav väljaspool III faasi kliinilisi uuringuid (14).

Seega ei ole kliinilised uuringud näidanud IL-2 ja IFN- α kombinatsiooni paremust monoteeraapiate ees; ainult üks uuring on näidanud IL-2 ja IFN- α kombinatsiooni ravivastuse ja 1 aasta elulemuse mõningast eelist võrreldes mõlema ravimi monoteeraapiaga (30).

IFN- α ja IL-2 kombinatsioone 5-fluorouratsiiliga on uuritud erinevate skeemidega mitmes kliinilises uuringus ja need on andnud vastukäivaid tulemusi. Mitmes uuringus on näidatud kõrgeid ravivastuseid, teistes on need olnud madalad, kõikides 1,8–39% vahel, olles 836 patsiendi

Tabel 3. IFN- α ja IL-2 kombinatsioone võrdlevad randomiseeritud uuringud

Uuring	Raviskeem	Patsientide arv	Elulemuse paranemine
Atkins, 1993	IL-2 vs IL-2 + IFN- α	99	ei
Figlin, 1999	tuumorit infiltrerivad lümfotsüüdid + IL-2 vs IL-2	160	ei
Law, 1995	lümfokiinidega aktiveeritud <i>killer</i> -rakud + IL-2 vs IL-2	71	ei
Negrier, 1998	IFN- α vs IL-2 vs IL-2 + IFN- α	425	ei
Rosenberg, 1993	lümfokiinidega aktiveeritud <i>killer</i> -rakud + IL-2 vs IL-2	97	ei
Yang, 1997	kõrgdoosis i.v. IL-2 vs madaldoosis i.v. IL-2 vs s.c. IL-2	341	ei

Tabel 4. 13-cis-retinoidhapet sisaldavate raviskeemide kasutamise tulemused

Uuring	Ravi: 13-cis-retinoidhape pluss	Patsientide arv	Täielik ravivastus n (%)	Osaline ravivastus n (%)
Atzpodien, 1995	s.c. IL-22/s.c. IFN- α /i.v. 5-FU, i.v. vinblastiin	24	4 (17)	6 (25)
Motzer, 1995	s.c. IFN- α	44	3 (7)	10 (23)
Jacobs, 1997	s.c. IFN- α	17	1 (6)	3 (18)
Stadler, 1998	s.c. IL-2/s.c. IFN- α	47	1 (2)	7 (15)

kokkuvõttes keskmiselt 25,3%. Samuti on keskmine elulemus olnud väga varieeruv (29). See näitab, et olulist osa võivad nendes uuringutes mängida patsientide selektsioon ja prognostilised faktorid. Praegu tehakse randomiseeritud III faasi kliinilisi uuringuid, et kindlaks teha kemo-immunoteraapia osa metastaatilise neeruvähi ravis.

Retinoidid

Retinoidid ei oma neeruvähi korral raviefekti monoterapiiana (31) ja uuringud 13-cis-retinoidhapet sisaldavate kombinatsioonidega on andnud vastukäivaid tulemusi (vt tabel 4). Seejuures ei ole III faasi kliiniline uuring näidanud kombinatsioonravi eelist võrrelduna IFN- α monoterapiaga (24), mistõttu retinoide praegusel ajal metastaatilise neeruvähi raviks väljaspool kliinilisi protokolle soovitada ei saa.

Immuunravi kombinatsioonis kirurgilise raviga

IFN- α ja IL-2 ravitulemusi mõjutavad otseselt mitmed patsientide seisundi ja haiguse ulatusega seotud riskitegurid. Positiivset raviefekti määravateks teguriteks on hea üldseisund, ainult kopsu- või

lümfisõlmede metastaaside esinemine ja aeglane settereaktsioon (32). Immuunravile eelnevat tuumorrefrektoomiat on tihti käsitletud kui täiendavat parema prognoosi tegurit. Sellist tsütoreduktiivset lähenemist on praeguseks uuritud kahes randomiseeritud III faasi uuringus, kus võrreldi patsientide ravitulemusi kahe raviskeemi vahel: nefrektoomia sellele järgneva IFN- α raviga või IFN- α ravi üks. Mõlemad uuringud näitasid kombineeritud ravi eelist, sest patsientide keskmine elulemus pikenes (Southwest Oncology Group'i uuringus 12,5 vs 8,5 kuud; European Organization for Research and Treatment of Cancer'i uuringus 17 vs 7 kuud) (33, 34). Seetõttu tuleb metastaatilise neeruvähi immuunravi kontekstis palliatiivset tsütoreduktiivset tuumorrefrektoomiat pidada operatsiooni talumatel patsientidel praegu standardraviks.

Kokkuvõte

Vaatamata arvukate ravivõimaluste uurimisele on metastaatiline neeruvähk jäänud äärmiselt resistentseks keemiaravi ja hormonaalsete ravimite suhtes. Seni pole ükski keemia- ega hormoonravim andnud sellist kasvajavastast efekti, mis õigustaks

tema kasutamist standardravina neeruvähi korral. Immuunravi kasutamisel on olemas tõendus põhised andmed, et IFN- α kasutamine annab parema ravivastuse ja elulemuse võrreldes immuunravi mittesisaldava raviga. Ka IL-2 kasutamisel on saavutatud kestvaid remissioone, kuid ei ole teostatud platseebokontrolliga uuringuid, samuti elulemust hindavaid randomiseeritud uuringuid kõrgdoosis IL-2-ga. Seega oleksid ka IL-2 jaoks vajalikud

randomiseeritud uuringud, kuid neid on eetilisel raske teostada, sest immuunravile IFN- α -ga ei ole arvestatavat alternatiivi. Kasvaja algkolde olemasolul peaks immuunravile eelnema sütoreduktiivne tuumorrefrektoomia.

Vajalikud on edasised kliinilised uuringud, mis peaksid fokuseerima elukvaliteedi parandamisele ja ravi kasu/kõrvalnähtude suhte selgitamisele immuunravi ajal.

Kirjandus

1. Cancer Incidence in Estonia 1999. Aareleid T, Mägi M, eds. Tallinn; 2002.
2. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 1996;335:865–75.
3. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 1983;10:390–400.
4. Mickisch G, Bier H, Bergler W, Bak M, Tschada R, Alken P. P-170 glycoprotein, glutathione and associated enzymes in relation to chemoresistance of primary human renal cell carcinomas. *Urol Int* 1990;45:170–82.
5. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol* 1995;22:42–60.
6. Motzer RJ. Renal cell carcinoma: progress against an elusive tumor. *Semin Oncol* 2000;27(2):113–4.
7. Wenzel C, Locker JG, Schmidinger M, Mader R, Kramer G, Marberger M, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):48–54.
8. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma [Review]. *Anticancer Res* 1999;19(2C):1541–3.
9. Bloom HJG. Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer. *Br J Cancer* 1971;25:250–65.
10. Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, Menzel T, Poliwoda H, Atzpodien J. Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993;29A:737–40.
11. Stahl M, Wilke H, Schmoll HJ, Schober C, Diedrich H, Casper J, et al. A phase II study of high dose tamoxifen in progressive, metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 1992;3:167–8.
12. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997;20:416–8.
13. Finke JH, Rayman P, Hart L, Alexander JP, Edinger MG, Tubbs RR, et al. Characterization of tumor-infiltrating lymphocyte subsets from toxicity, interferon-gamma secretion, and proliferation. *J Immunother* 1994;15:91–104.
14. Coppin C, Porzolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2000;(3):CD001425.
15. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. A. interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *Canadian Urologic Oncology N Engl J Med* 1998;338:1265–71.
16. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomised trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2859.
17. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:14.
18. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20:283–95.
19. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. [Review]. *Semin Oncol* 2000;27(2):187–93.
20. Pittman K, Selby P. The management of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16:181–200.
21. Fossa SD, Martinelli G, Ott U, et al. Recombinant interferon alpha-a2 with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. *Ann Oncol* 1992;3:301–5.
22. Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon-alpha-1: how response rate with patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1991;9:832–6.

23. Haarstad H, Jacobsen AB, Schj. Iseth SA, et al. Interferon- α , 5-FU and prednisone in metastatic renal cell carcinoma: a phase II study. *Ann Oncol* 1994;5:245-8.
24. Motzer RJ, Schwartz L, Law TM, et al. Interferon alfa-2a and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: antitumor activity in a phase II trial and interactions in vitro. *J Clin Oncol* 1995;13:1950-7.
25. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group: a randomised phase II trial of interferon alpha-2a with and without 13-cis retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma. Amendment protocol (No. 30951): Extension to a randomized phase III trial;1998.
26. Margolin KA. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000;27:194-203.
27. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AS. 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.
28. Chikkala NF, Lewis I, Ulchaker J, et al. Interactive effects of α -interferon A/D and interleukin-2 on murine lymphokineactivated killer activity: analysis at the effector and precursor level. *Cancer Res* 1990;50:1176-82.
29. Bukowski RM. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma [Review] [66 refs]. *Semin Oncol* 2000; 27(2):204-12.
30. 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.
31. Berg WJ, Schwartz LH, Amsterdam A, Mazumdar M, Vlamis V, Law, et al. A phase II study of 13-cis retinoic acid in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 1997;15:353-5.
32. Palmer P, Vinke J, Philip T, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol* 1992;3:475-80.
33. Flanigan RC, Blumenstein BA, Salmon S, et al. Cyto reduction nephrectomy in metastatic renal cancer: The results of South-west Oncology Group trial 8949 [abstract]. *Proc Am Soc Oncol* 2000;19:21.
34. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon alpha-based immunotherapy compared with interferon-alpha alone in metastatic renal cell carcinoma: A randomized trial *Lancet* 2001;358:966-70.

Summary

Systemic treatment of metastatic renal carcinoma

An overview is given about the development, current situation and possibilities of the systemic therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Generally, the systemic therapy has demonstrated so far low activity in metastatic renal cell carcinoma. Responses to chemotherapeutic agents have been 0-18%, so far no chemotherapeutic agent has shown activity which could approve its use as standard therapy. Responses to hormonal agents have also been short-term, while no hormonal agent has prolonged survival. Immunotherapy using interferon- α (IFN- α) and interleukin-2 (IL-2) has been actively investigated and used. Overall response rate to IFN- α is 12-15% and data from randomized trials show that IFN- α offers moderate prolongation of survival (average 2.6 months) to patients who are candidates for medical treatment. IFN- α is currently considered as standard systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. Overall

response rates to IL-2 therapy have been 15-20%, however, randomized studies with survival data are lacking. Nor have randomized trials shown the advantage of the combinations of IFN- α and IL-2 or their combinations with chemotherapy over monotherapies. Two randomized trials have demonstrated prolongation of survival using cytoreductive tumornephrectomy before immunotherapy with IFN- α , in comparison with immunotherapy alone. Therefore, such approach is considered currently as standard treatment for metastatic renal cell carcinoma in eligible patients. Further basic and clinical research is necessary to develop better treatment regimens for metastatic renal cell carcinoma.

peeter.padrik@kliinikum.ee