

reagálnak a kemoterápiára. A megelőző radioterápia azonban különösen rontja a műtét esélyeit, 2 ilyen beteg közül az egyik nem volt rezekálabilis.

2. Tapasztalataink szerint a komplett klinikai remisszió esetén tiszta seminomákban nagy valószínűséggel necrosis/fibrosis van a retroperitonealis maradékban, feltárásuk mellőzhetőnek tűnik.
3. Gyakorlatunkban az élő seminomás maradékok is nagyobbbrészt radikálisan eltávolíthatók voltak. Az irodalomban javasolt 3 cm-es mérethatárt kissé szigorúnak tartjuk. Betegeink többségének maradéka ugyanis 3 cm feletti volt (10-ből 8). A retroperitonealis maradék daganat rezekálhatósági aránya nem rosszabb a non-seminomás betegcsoportétól.
4. Végül megjegyeznénk, hogy az előrehaladott stádiumbeli tiszta seminomák ugyanolyan malignus daganatok, mint a nonseminomák, csupán valamivel jobb prognózissal.

Irodalom

1. Bodrogi I.: A modern kemoterápia eredménye, helye és szerepe a férfiak germinális tumorainak ellátásában. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1990.
2. Fehér J. M.: A retroperitoneális lymphadenektomia értéke a heretumoros betegek gyógykezelésében. Kandidátusi értekezés, Debrecen, 1992.
3. Fossa, S. D., Borge, I., Gass, N. et al.: The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. J. Clin. Oncol., 1987; 5: 1071.
4. Friedman, E. I., Garnuck, M. B., Stomper, P. C. et al.: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1325.
5. Herr, H. W., Bosl, G.: Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concept of management. J. Urol., 1987; 137: 1324.
6. Kisbenedek, L., Szeldeli, P., Bodrogi, I., Eckhardt, S.: Cyto-reductive surgery in bulky stage II and III testicular cancer. Anali Klin. Bolnice dr. M. Stojanovic, 1991; 30. Suppl. 58: 50.
7. Loehrer, P. J., Birch, R., Williams, S. D., et al.: Chemotherapy of metastatic seminoma: The South-eastern Cancer Study Group experience. J. Clin. Oncol., 1987; 5: 1212.
8. Morzer, R., Bosl, G., Heelan, R., et al.: Residual mass: An indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J. Clin. Oncol., 1987; 5: 1064.
9. Pintér J., Szokoly V., Bodrogi I.: A rosszindulatú heredaganatok komplex kezelése. Orvosi Hetilap, 1989; 130: 271.
10. Wettlaufer, J. N.: The management of advanced seminoma. Seminars Urol., 1984; 2: 257.

Magyar Urológia VII. évfolyam 1. szám (1995)

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Debrecen
Urológiai Klinika
(igazgató: Pintér József dr.)

Roferon-A-* és Vinblastin-terápiával szerzett tapasztalataink vesetumoros betegeknél

Fehér József Miklós dr., Korányi László dr., Flaskó Tibor dr.,
Szűcs Miklós dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: Szerzők 12 előrehaladott stádiumú vesetumoros beteget kezeltek a nephrectomia után Roferon-A-* és Vinblastin-terápiával. A Magyarországon újak számú kombinált immun- és cytostaticus eljárással az irodalomból ismert eredményeket reprodukálták. Radiológiailag igazolt regressziót 3 betegnél mutattak ki. Véleményük szerint ennek a rendkívül drága kezelési módnak a gazdaságosságát avval lehet fokozni, ha a beteg kiválasztás rendkívül szigorú feltételek alapján történik. A költségek nagymértékben csökkenthetők, ha a nem reagáló esetekben 3-6 hónap után a kezelés befejezése mellett tudnak dönteni.

COMBINED INTERFERON AND VINBLASTINE THERAPY OF RENAL TUMOURS

SUMMARY: 12 patients with advanced stage renal tumours were treated with combined interferon and vinblastine therapy after having performed nephrectomy. This combined treatment modality is a new one in Hungary and the internationally known results were reproducible. Radiologically proven tumour regression was found in 3 cases. Patient selection must be done according strict criteria because of using this expensive treatment. The average expenses can be reduced by stopping the treatment in non-responding cases after 3-6 month drug administration.

KEY WORDS: renal cell carcinoma, adjuvant therapy, interferon

Bevezetés

A vesetumороk kezelésében a sebészi beavatkozásoknak, az irradiációnak, a kemoterápiának és újabban az immunterápiának van jelentősége. Különböző kemoterápiás szereket már évtizedek óta próbálnak bevezetni. Ismert, hogy a remissziót mutató esetek általában nem érik el a 10 %-ot (1. táblázat). A monoterápiát követően polikemoterápiás próbálkozások is voltak, hasonlóan szerény eredményekkel (2. táblázat). A 80-as évek végén jelentek meg az első közlemények a rekombináns alfa-interferon-terápiáról (2, 3, 4, 7, 8) (3. táblázat). A különböző dózisban és különböző időeloszlásban végzett kezelések váltakozó eredményeket hoztak. Előrelépést jelentett, amikor az alfa-interferont Vinblastinnal kombinálták (1, 4, 5, 9, 11) (4. táblázat). Evvel a kombinált kezeléssel sikerült a remissziós rátát 20 és 30 % közötti értékre emelni (10).

* A szerkesztőbizottság felkérésére írt közlemény.

1. táblázat. Egyes citosztatikumok hatékonysága a vese rosszindulatú daganataira (12)

Citosztatikum	Betegek száma	Remisszió (%)
Vinblastin	135	25
Mitomycin-C	26	11
Methyl-CCNU	79	7
5-Fluorouracil	51	5
Hydroxyurea	45	5
Nitrogénmustár	35	4
6-Mercaptopurin	26	2

2. táblázat. Polikemoterápia hatékonysága áttétes veserákban (12)

Citosztatikumkombináció	Betegszám	Remisszió (%)
Vincristin + Doxorubicin + MPA	31	33
CCNU + Vinblastin + Methyl-CCNU + MPA	29	24
Vinblastin + MPA	38	8
Methyl + CCNU + Vinblastin	15	7

MPA: Medroxy progesteronacetát

3. táblázat. Rekombináns alfa-interferon alkalmazása előrehaladott stádiumú vesetumoros betegeknél (10)

	Dózis (MU)	Kezelési mód	Betegszám	Remisszió (%)
Buzaid et al. 1987	3-36	naponta	22	23
Muss et al. 1987	2/m2	hetente 3x	51	10
Foon et al. 1988	2/m2	hetente 3x	21	5
Marshall et al. 1989	1	naponta	16	25
Fossa et al. 1992	18	hetente 3x	53	11

4. táblázat. Rekombináns alfa-interferon és Vinblastin együttes alkalmazása előrehaladott stádiumú vesetumoros betegeknél (10)

	n	CP/PR*	% RR*
Bergerat et al. 1988	40	1/16	43
Sertoli et al. 1989	20	0/2	10
Schornagel et al. 1989	54	0/10	19
Kellokumpo-Lehtinen 1990	20	3/3	30
Fossa et al. 1992	66	1/15	24

*CR: komplett remisszió

*PR: parciais remisszió

*RR: remissziós ráta

5. táblázat. Feltételek a Roferon-A/Vinblastin terápia elkezdéséhez

- 70 évesnél fiatalabb beteg
- jó általános állapot
- a nephrectomia 4 héten belül történt
- szövettanilag igazolt vesetumor
nyirokcsomó-metastasis
vagy érbetörés
- vagy radiológiailag igazolt távoli
metastasis (kivéve: csont)
- kreatinin < 150 µmol/l
- FSV > 4000

7. táblázat. A Roferon-A- és Vinblastin-terápia alkalmazásakor észlelt mellékhatások (n = 12)

Láz, borzongás, hidegrázás	12/12
Influenzaszerű tünetek	7/12
Izomláz, fáradtságérzés	8/12
Gastrointestinalis tünetek	2/12
Alopecia	3/12
Fogyás	5/12

6. táblázat. A Roferon-A/Vinblastin terápiával kezelt vesetumoros betegeknél a műtét időpontjában talált metastasislokizációk és az elért eredmények (n = 12)

		Prog. (Exit)	PR	NED
Tüdőmetastasis	2/12	-	2	-
Tüdőmetastasis + retroperitonealis metastasis	2/12	1 (1)	1	-
Érbetörés	3/12	-	-	3
Érbetörés + retroperitonealis metastasis	2/12	-	-	2
Tüdőmetastasis + érbetörés + retroperitonealis metastasis	3/12	3 (2)	-	-

PR: parciais remisszió

NED: no evidence of disease

Betegek és módszer

1993. jan. 1-től a Roferon-A számunkra is elérhetővé vált, 12 betegnél elkezdtük a Roferon-A, Vinblastin kombinált terápia alkalmazását. A betegek átlagos életkora 54 év, a legfiatalabb 40, a legidősebb 70 éves volt. A 12 beteg közül 7 volt férfi. A tumoros folyamat kiterjedtségére utaló információkat a 6. táblázat tartalmazza, a kezelés során észlelt melléktüneteket a 7. táblázatban foglaltuk össze.

A kezelési programba a következő feltételekkel kerülhettek be a betegek: jó általános állapot, 70 évnél fiatalabb életkor, a nephrectomia óta még nem telt el 4 hét, a primer tumor szövettanilag vesesejtes rák, igazolt távoli (pl.: pulmonalis) metastasisok, kivéve csontmetastasisok, normális vesefunkció és vérkép (5. táblázat). Minden esetben ismertettük a betegekkel a várható mellékhatásokat. Ezek a következők lehetnek: láz, myalgia, influenzaszerű tünetek, fáradtságérzés, letargia, fogyás, hasmenés, leukopenia, thrombocytopenia, hajhullás, májfunkciós eltérések, neuro-pszichiai tünetek.

Az irodalomból ismert, hogy a vesetumoros betegek kezelése során az alfa-interferont az egyes szerzők igen eltérő időeloszlásban és időtartamig adják. Klinikánkon a heti háromszori 9 ME subcutan adása mellett döntöttünk, melyet 3 hetente 10 mg iv. Vinblastinnal egészítettünk ki. A kezelés indításakor a betegek kb. egy hetet töltöttek intézetben, hogy a mellékhatások jelentkezéséről információt kapjunk

és azokat azonnal kezelhessük. Ezután a betegeknek 3 hetente kellett megjelenni kontrollvizsgálatokra, s ha ezek engedték, a Vinblastin-terápiát megkapták. Háromhavonta a mellkasról röntgenfelvétel készült, és hasi UH-vizsgálatot végeztünk. Fél év után, ha kifejezett progressziót észleltünk, a kezelést leállítottuk. Regressziót mutató betegeknél egy év után is folytattuk a terápiát.

Eredmények

Mivel a kezelést 1993-ban kezdtük, így mind a 12 beteg túl van az egyéves megfigyelési időszakon. Négy betegnél a hatodik és a kilencedik hónap között a folyamat progresszióját észleltük. Ezeknél a betegeknél a műtét idején retroperitonealis és pulmonalis metastasisok egyaránt voltak. Közülük három a műtét után átlagosan 12 hónappal exitált, a halál oka minden esetben az alapbetegség progressziója volt. A negyediknél retroperitonealis lokális recidíva jelentkezett, irradiációban részesült, 2 év után él, de általános állapota igen rossz. Az az öt beteg, akiknél csak tumoros érbetörés volt a retroperitonealis nyirokcsomók érintettségével vagy anélkül, jelenleg is él a tumoros manifestáció jele nélkül. Ezeknél a betegeknél mellkasfelvétel, hasi ultrahangvizsgálat és CT tumoros elváltozást nem mutatott ki. Három betegnél egyértelműen bizonyítható a parciális remisszió, ezeknél a műtét időpontjában pulmonalis metastasisok voltak, de csak egyiküknél mutatott ki a szövettani vizsgálat retroperitonealis áttétet (6. táblázat).

Megbeszélés

Az interferont 1957-ben fedezték fel. Az alfa-interferont a leukocyták, a beta-interferont a fibroblastok, a gamma-interferont a human T-lymphocyták termelik. Számos tulajdonságuk közül az immunmoduláló és antiproliferatív hatást emeljük ki, amelyek miatt az onkológiában széles körben használatosak (13). Az elmúlt évtizedben az urológiai gyakorlatban hólyag- és vesetumoros betegek kezelésére alkalmazták (6). A vesetumorkok vonatkozásában az egyes szerzők kiemelik, hogy leginkább a lágyszövetmetastasisok kezelésére alkalmas, legkevésbé hatásos a csontmetastasisok esetén (10).

A kezelésbe bevont 12 betegnél látszólag igen jó eredményt értünk el, mert kétharmad részükénél nem jelentkezett progresszió, ill. nem következett be állapotromlás. Kérdés, hogy a műtét végén makroszkopikusan tumormentesnek ítélt betegek sorsa Roferon-A- és Vinblastin-terápia nélkül hogyan alakult volna. Ez az a betegcsoport, amelynél az adjuvans kemoterápia adásának indikációja relatív, s amíg újabb bizonyító erejű adatok nem állnak a rendelkezésünkre, mérlegelés kérdése, hogy az adott betegeknél elindítjuk-e a kezelést.

Betegeink harmadánál a műtétkor meglevő tüdőmetastasisok a kezelés ellenére progressziót mutattak. A nyilvánvaló állapotromlás a műtét után általában 3–6 hónappal következett be, a Roferon-A/Vinblastin terápiát viszont átlagosan csak 6–9 hónap után szakítottuk meg, és tértünk át más alternatív kezelési módra, azaz retrospektív elemzésünk szerint ezek a betegek kb. 3 hónappal tovább kapták a kezelést, mint az indokolt lett volna.

Egyértelmű, radiológiaiilag igazolt regressziót 3 betegnél találtunk, akiknél a műtét

idején ismert tüdőmetastasis vagy tüdőmetastasisok regressziót mutattak. Ezek közül kettőnél jöhetett volna szóba tüdőrezekció, de egyik sem vállalta a műtétet.

Összegzőként elmondhatjuk, hogy ha kellő kritikával megválogatott beteganyagot kezelünk Roferon-A-, Vinblastin-terápiával, a betegek felénél-kétharmadánál nem jelentkezik progresszió, sőt egyes esetekben a metastasisok regressziója is megfigyelhető. A további klinikai vizsgálatoknak abba az irányba kell haladniuk, hogy a nephrectomia végzésekor a különböző stádiumú vesetumoros betegek között megtaláljuk azokat, akiknél a lehető legnagyobb százalékbán hatásos lesz az alkalmazott immun- és cytostaticus terápia, így a betegek jelentős részét megkíméljük a kezelés minden negatív velejárójától, másrészt jelentős anyagi megtakarítás is elérhető.

Irodalom

- Bergerat, J. P.: Combination of recombinant interferon-alpha-2a and Vinblastine in advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1988; 62: 2320.
- Buzaid, A. C. et al.: Phase 2 study of interferon-alpha-2a recombinant (Roferon-A) in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Onkol.* 1987; 5: 1083.
- Foon, K. et al.: A prospective randomised trial of alfa-2B-interferon, gamma-interferon or the combination in advanced metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Modifiers* 1988; 7: 540.
- Fossa, S. et al.: Recombinant interferon-alpha-2a with or without Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multi-centre phase III study. *Annals Oncology* 1992; 3: 301.
- Kellokumpu-Letinen, P. et al.: Recombinant interferon-alpha-2a and Vinblastine in advanced renal cell cancer: A clinical phase 2 study. *J. Biol. Response Modifiers* 1990; 9: 439.
- Kriegmair, M., Hofstetter, A.: Interferontherapie in der Urologie. *Urologe A.* 1989; 28: 116.
- Marshall, M. E. et al.: Treatment of renal cell carcinoma with low dose alpha-interferon. *J. Biol. Response Modifiers* 1989; 8: 453.
- Muss, H. B. et al.: Recombinant alpha-interferon in renal cell carcinoma: A randomised trial of two routes of administration. *J. Clin. Onkol.* 1987; 5: 286.
- Schornagel, J. H. et al.: Phase 2 study of recombinant interferon-alpha-2a with Vinblastine in advanced renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1989; 142: 253.
- Selby, P., Pittman, K.: Renal cell carcinoma Consultant series, N 4., 1993. Gardner-Caldwell Communications Ltd.
- Sertoli, M. R. et al.: Recombinant alpha-2a interferon plus Vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Oncology* 1989; 12: 43.
- Pintér J., Wabrosch G., Eckhardt S.: Az urológiai rosszindulatú daganatok. Medicina Könyvkiadó, Budapest 1987.
- Romics, I. et al.: A vesedaganatok interferonkezeléséről néhány eset kapcsán. *Magy. Urol.* 1990; 2: 171.