

Az uroonkológia aktuális kérdései

A hólyagdaganatok diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

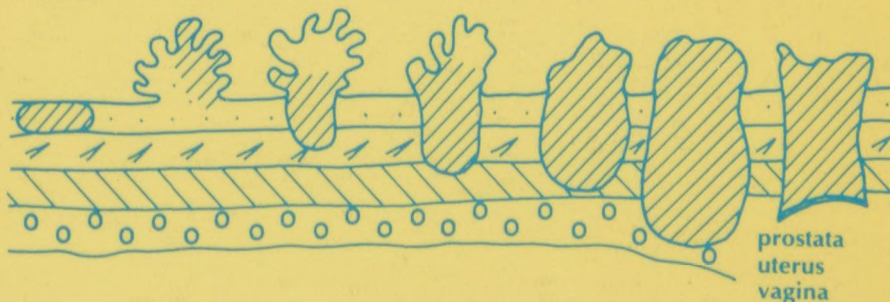
Romics Imre és Mark Goepel

**JEWETT
MARSHALL**

TNM:

O	A	B ₁	B ₂	C	D	
TIS	TA	T1	T2	T3a	T3b	T4

histology :
epithelium
propria
muscularis
adventitia

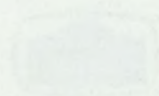


Akadémiai Kiadó, Budapest

**A hólyagdaganatok
diagnosztikája
és terápiája**

Horváth Imre és Mark Goepel

**Akadémiai Kiadó,
Budapest 1993**



***Köszönettel tartozunk a Farmitalia Carlo Erba cégnek,
hogy segítségével lehetővé vált a könyv kiadása***

19011

Az uroonkológia aktuális kérdései

A hólyagdaganatok diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

Romics Imre és Mark Goepel

MTAK



***Akadémiai Kiadó,
Budapest 1993***



A német tanulmányokat fordította

Szegedi Eszter

693572

MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA.

© Romics I.–Goepel, M. 1993

© Fordító – Szegedi E. 1993

ISBN 963 05 6485 8

Minden jog fenntartva

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat igazgatója

Felelős vezető: Zöld Ferenc

Felelős szerkesztő: dr. Bálint István

Műszaki szerkesztő: Csákvári András

A fedéltervet Kerek Imréné készítette

Táskaszám: 21624

Készült 13,5 (A/5) ív terjedelemben

Printed in Hungary

M. TUD. AKADÉMIA KÖNYVTÁRA

Könyvtár ...5014.../19 ...33... sz.

Tartalom

<i>Előszó</i>	7
<i>M. GOEPEL-H. RÜBBEN: A hólyagdaganatok aktuális diagnosztikája</i>	9
<i>ROMICS I.: A húgyhólyagdaganatok ultrahang diagnosztikája</i>	26
<i>S. MÖLLHOFF-T. JOHNSTON-S. ROTH-H. RÜBBEN: Az urothelialis karcinóma diagnózisa exfoliatív vizeletcitológiával</i>	34
<i>KOLOZSY Z.: Az endoszkóposan épnek látszó urothelium valós állapotának tisztázása multiplex térképbiopsziákkal</i>	55
<i>T. OTTO-S. KREGE: A felületes hólyagkarcinóma lokális terápiája</i>	66
<i>J. SCHUTH-ROMICS I.: Az alfa-interferon alkalmazása felületes hólyagkarcinómában</i>	87
<i>T. OTTO-H. RÜBBEN: A radikális cystectomy indikációja</i>	101
<i>S. KREGE-D. KRÖPFL-H. RÜBBEN: Vizeletelvezetési eljárások a húgyutak rosszindulatú daganatai esetében</i>	111
<i>F. RECKER-T. OTTO: A metasztatizált hólyagkarcinóma terápiája</i>	124
<i>T. JOHNSTON: Gyógyszeres fájdalomcsillapítás urológiai tumorokban</i>	134

Előszó

Az urotheliális tumorok diagnosztikájának és terápiájának területén végbenő állandó változások szükségessé teszik az ezen a területen tevékenykedő orvosok közötti állandó eszmecserét.

A diagnosztikában mindenekelőtt a képalkotó eljárások és urotheliális daganatok automatizált morfológiás vizsgálatai hoztak változásokat, emellett a kutatók világsszerte azon fáradoznak, hogy prognosztikus értékkel bíró markereket szintetizáljanak és alkalmazzanak.

A felületes tumorok terápiájában különböző lokális-terápiás eljárásokat és kombinációikat vizsgálták. Ezen a területen az immunmodulátoroktól várhatók újabb eredmények.

Az izomba terjedő urotheliális tumorok esetében a fejlődés a cystectomy irányába vezet. Az indikációt itt a meglévő rizikófaktorok befolyásolják; a grading és a tumor makroszkópos formája mellett a hólyagfalba terjedés mértéke alapján lehet a radikális cystectomiát tanácsolni.

Ezeket és még más kérdéseket vitattunk meg a Rübben professzor kezdeményezésére szervezett első Német–Magyar Uroonkológiai Szimpózium keretében 1991-ben Budapesten. A német és a magyar urológusok közötti, hosszú évekre visszatekintő baráti kapcsolatok tették lehetővé ezt a szimpóziumot, melyet a Magyar Onkológusok Társaságának Uroonkológiai Szekciója és a Magyar Urológus Társaság szervezett. A szimpózium témái most már írásban is hozzáférhetőek.

A szimpóziumot az Olympus (Hamburg), Farko Pharma (Köln), Essex Chemie (Budapest) és Farmitalia Carlo Erba (Budapest) segítségével rendeztük.

A rendezvény rendszeres folytatását tervezzük.

Budapest és Essen, 1992. június

Dr. Romics Imre

Semmelweis OTE
Urológiai Klinika
Budapest

Dr. Mark Goepel

Egyetemi Urológiai Klinika
Essen

A hólyagdaganatok aktuális diagnosztikája

M. Goepel–H. Rübben

*Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.*

1. Összefoglalás

A hólyagkarcinóma diagnosztikája egységes elvek szerint történik. A primer tumor rezekciója és a narkózisban végzett bimanuális vizsgálata mellett az ultrahangvizsgálat, az urográfia és kiegészítésül a komputertomográfia is szükséges. A betegek 10%-ánál a preoperatív citológia pontosabb információt ad, mint a rezekált rész hisztopatológiai vizsgálata. A modern vizsgálati technikák megkísérlik a diagnosztika pontosságát javítani. A terápia tervezésénél be kell számítani a különböző tumorstádiumok meghatározása során előforduló különböző találati pontosságot. Felületes, jól differenciált hólyagtumornál a diagnosztika találati pontossága magas és a tumorprogresszió csekély. Ilyen esetekben kielégítőnek tűnik a terápiás rezekció. A felületes, rosszul differenciált karcinómák rizikócsoporthoz képviselnek, aminél a korai, radikális terápia szóba jöhet. Az izomba terjedt karcinómák terápiás eredményei egyik terápiaformánál sem kielégítőek.

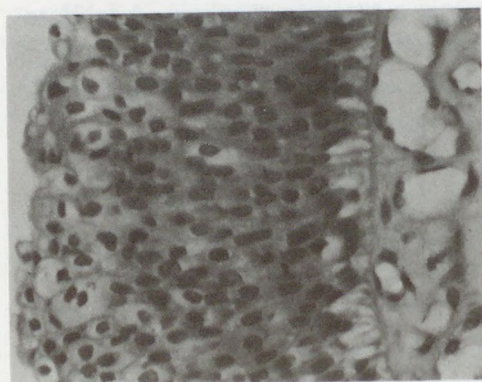
2. Bevezetés

A hólyagkarcinóma a prosztatákarcinóma mellett az urológia leggyakrabban előforduló rosszindulatú megbetegedése. A tumoroknak több mint a fele felületes, s mintegy 30–35%-a terjed izomba. A hólyagkarcinóma leggyakrabban a 60. és a 80. életév között lép fel; a betegek 60–75%-a férfi. A rizikófaktorok az aromás aminok expozíciója, a dohányzás, a phenacetin abúzus és a bilharziázis. Megelőző, ciklofoszfamiddel (Endoxan^R) végzett kemoterápia után is fennáll a hólyagtumor fokozott kockázata. A hólyagkarcinómánál a diagnosztika célja a stádium szerinti beosztás a TNM-szisztéma szerint, mert a tumor klasszifikációja a tumorterápia alapja. A bimanuális

vizsgálattal végzett cisztoszkópia és a kvadráns biopsziával végzett rezekció mellett a citológiát, az urográfiát és az ultrahangvizsgálatot is el kell végezni. További új módszerek célja megkísérelni a tumor kiterjedésének, valamint a rosszindulat fokának megítélését. Az új vizsgálati módszerek értékét a rutin diagnosztikai módszerekkel hasonlítják össze és határozzák meg helyüket a terápiás terv összeállításában.

3. A tumor lokális stádiumának meghatározása

Az uretrocisztoszkópiát rigid endoszkóppal végezzük. Flexibilis eszközökkel végzett összehasonlító vizsgálatok a két eljárás egyenértékűségét mutatták, azonban a flexibilis eszközökkel végzett vizsgálatoknál a 2 mm átmérőnél kisebb felületi tumorokat nem vették észre [60]. Ennek az eljárásnak az előnye, hogy könnyebb a hólyagnyak retrográd vizsgálata [85]. Tapasztalt urológus gyakran kizárólag a cisztoszkópia alapján képes arra, hogy a hólyagtumor lokális (T) stádiumát és differenciáltsági fokát megállapítsa [10].



1. ábra: A hólyag jól differenciált, felületes urothelkarcinómája

A tumor rezekciója magában foglalja az összes exofitikus tumorrész tökéletes eltávolítását, ezután további szeleteket távolítanak el a tumor alapjából és a rezekciós felület széléből. A tumor alapjából vett rezekciós szeletnek sima izomrészeket is kell tartalmaznia. A transzuretrális rezekció találati pontosságát a lokális stádium megállapítására korábban 70%-osnak tartot-

ták [92], ez a megállapítás ma már azonban nem állja meg a helyét; 1746 felületes hólyagkarcinómás (Ta) beteg közül csak 4,4%-nál mutatkozott tumorprogresszió recidíva esetén. Még ha az összes progrediált Ta-stádiumú eset tökéletlen rezekció terhére is lenne írható, a találati pontosság ebben a tumorstádiumban akkor is 95,6%. [79] (1. ábra). A felületes hólyagkarcinómáknál (T1) a találati biztonság kevésbé magas. Az izomba terjedő tumorok-

1 táblázat. A standard diagnosztikai vizsgálatok találati biztonsága a hólyagkarcinóma T-stádiumának a meghatározásában

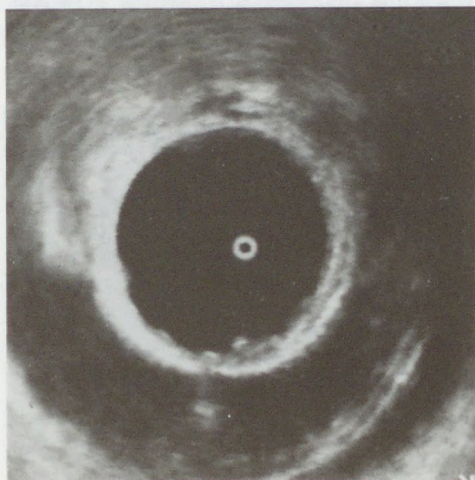
Különbség a		Találati biztonság
Ta	vs. T1	96%
T1	vs. T2/T3a	80–90%
T2/T3a	vs. T3b	57%
T3b	vs. T4	52%
között		

tól differenciálás céljából végzett vizsgálat során 8–14 betegnél állapítottak meg tumormentes utórezekció ellenére lokális progressziót, amely 7 betegnél cisztektómiához vezetett. Itt a tumorbiológiai tényezők mellett fel kell tételeznünk a nem kielégítő diagnosztikát is [29]. Whitmore 1977 [92] és Richie 1975 [75] hasonló eredményekre jutottak: a cisztektómiás preparátum vizsgálata szerint T1 tumorstádiumú betegek 17%-ában történt downstaging TUR-ral. Az izomba terjedő és az extravesicalis tumoroknál fellépő különböző lokális tumorstádiumok differenciálásához a rezekció alkalmatlan. A transurethralis rezekció és a cisztektómia eredményei közötti összehasonlításban a T2/T3a tumorstádium valódi differenciálása a T3b stádiumtól a betegek 57%-ában, míg a T3b stádium valódi differenciálása a T4-től a betegek 52%-ában történt [92].

A narkózisban, bimanuálisan végzett tapintással nem lehetséges elkülöníteni az egyes tumorstádiumokat, fixált tumor esetén azonban előzetesen nem operált betegekben megbízható információt ad a has- vagy medencefali infiltrációról. A perkután ultrahangvizsgálatot a felső hasi szervek és a retroperitoneum megítélésére használjuk. Az ultrahanggal diagnosztizált tumor annak nagyságával és nem stádiumával függ össze [57]. Az ultrahangvizsgálatnak a lokálisan előrehaladott tumoroknál van jelentősége, és a bimanuális tapintást egészíti ki [21, 57, 74, 94]. A rutinszerűn alkalmazott vizsgálati eljárásokkal az infiltráció mélységét és a stádiumok közötti differenciálást az 1. táblázatban közölt találati biztonsággal lehet meghatározni.

4. Egyéb képalkotó eljárások – Endovezikális ultrahangvizsgálat

Egy, a hólyagkarcinóma eseteiben végzett endovezikális ultrahangvizsgálat találati biztonságáról szóló áttekintő munkában [33] a Ta- és T1-tumorok közötti differenciálás nem volt lehetséges. A felületes és az izomba terjedő tumorok közötti elkülönítés itt különösen problematikus: a transurethralis rezekcióval szemben a T1- és T2-tumorok közötti differenciálásnál mind a T1-tumorok overstaging-jével, mind a T2-tumorok understaging-jével számolni kell (2. ábra). Az overstaginget 23%-ban, a T2-s tumorok understaging-jét 16%-ban adják meg. Az ultrahangos differenciálás itt tehát csak 79%-ban korrekt; a módszer a transurethralis rezekció eredményeinek tulajdonítható [2, 14, 23, 33, 38, 41, 51, 82]. A T2- és T3a/b-stádiumú tumorok közötti elkülönítés endovezikális-ultrahangos módszerrel sem lehetséges biztosan, mindazonáltal a T4-karcinómától való elkülönítés pontosabb így, mint a rutineljárásokkal [46]. Grups és munkatársai 308 betegben endovezikális



2. ábra: Felületes hólyagdaganat endovesicalis ultrahang képe (szövettan pT2 G2)

ultrahangvizsgálattal korrekt staging-et értek el, felületes tumorokban 77%-os, izomba terjedő tumorokban 85%-os eredménnyel [30].

Endovezikális ultrahangvizsgálat indikált pT3-tumornak előrehaladott karcinómától való elkülönítésére. Sajnos hiányoznak a bimanuális tapintással való összehasonlító vizsgálatok ebben az indikációban.

5. Komputertomográfia

A komputertomográfia találati biztonságát hólyagkarcinómában von Voges vizsgálta. A T1- és az izomba terjedő karcinómák közötti differenciálás az esetek 53%-ában sikerült (3. ábra). Ez a felületes tumorok overstaging-jéből (67%-ban) és az invazív tumorok understaging-jéből (21%-ban) következik. A szervben belüli (T2–T3a) tumorok differenciálása az extravezikálisoktól



3. ábra: Felületes hólyagkarcinóma CT képe (szövettan pT1–2 G2)

50%-ban, és ezek elkülönítése a szomszéd szervekbe infiltrálódó tumoroktól 36%-ban lehetséges [89].

A további vizsgálatokban rámutatnak arra, hogy a komputertomográfia különösen a transurethralis rezekció után nem kielégítő [3, 9, 28, 63, 81].

6. Mágneses rezonancia-vizsgálat (MRI)

A mágneses rezonancia-vizsgálatot (Magnetic Resonance Imaging = MRI) 60, a hólyagkarcinóma különböző stádiumában levő betegnél alkalmazták és összehasonlították a cisztekтомia-preparátum szövettani vizsgálatával.

Az infiltrációs mélység meghatározásának hibaszázaléka 40%-os volt. Ennek az eljárásnak nincs semmiféle előnye a stagingelésben sem [15]. Míg a natív felvételeken a Ta- és T1-stádiumú tumorok nem elkülöníthetők, Gadolinium-DPTA adása után 80%-ban el lehetett különíteni a két stádiumot [84]. T1-, T2- és T3a-tumorokat nem sikerült egymástól megkülönböztetni. Az extravasicalisan növekvő tumorok (T3b) differenciálása 80%-ban, az extravasicalis

2. táblázat. Különböző T-kategóriák differenciálása endovesicalis ultrahangvizsgálattal, komputertomográfiával, MRI-vel és ezek összehasonlítása a rutin diagnosztikai módszerekkel (%-ban)

Differenciálandó stádiumok	Rutin diagnosztika	Endovezikális ultrahang	CT	MRI
Ta-Ti	96	0	0	0-80
T1-T2	80-90	• 77	53	0
T2/T3a-T3b	57	0 ?	50	79-92
T3b-T4	52	83	36	60-92

tumorok megkülönböztetése a T4-karcinómáktól 60-90%-ban lehetséges [9, 31, 44, 63, 84]. A standard diagnosztikához kiegészítő információt ez idő szerint csak az előrehaladott lokális karcinómáknál lehet várni (2. táblázat).

7. Nyirokcsomó-áttétek (N stádium) vizsgálata

Hólyagkarcinómában a nyirokcsomó-áttétek megítélésére a különböző képalkotó eljárások mellett célzott biopsziát és immunszcintigráfiát is alkalmaznak. Az előtérben a komputertomográfia és az MRI áll. CT az esetek 80%-ában téves-pozitív, 90%-ában téves-negatív leleteket adhat. Beer és munkatársai [9] 45 beteg vizsgálata során 22%-osnak találták a CT érzékenységet. Összehasonlító vizsgálatok az MRI javára a CT-vel szemben nem mutattak ki jobb találati arányt, amely mindkét módszernél 50-70%-os [3, 9, 28, 63] volt.

Ismert a kismencedei metasztikus nyirokcsomók bipedális limfográfiával való kórismézése. 38 hólyag- és prosztatákarcinómás betegen végzett vizsgálat az esetek 83%-ánál nem mutatott ki értékelhető anyagot, további 8% tévesen negatív volt [6]. Boccon-Gibod és munkatársai 119 hólyagkarcinó-

más betegen végezték el a kismedencei nyirokcsomók fine-needle biopsziáját a bipedális limfográfia után. Értékelhető anyagot 94%-ban nyertek; a radikális műtét utáni szövettani vizsgálat 64 betegen 17% tévesen negatív biopsziás eredményt mutatott [12].

Az immunszcintigráfias metasztázis-diagnosztikát Boeckmann és munkatársai vizsgálták; 51, izomba terjedő hólyagkarcinómás betegen egy CEA-ellenes jelölt monoklinális antitest felhasználásával 86%-os diagnosztikus pontosságot mutattak ki a primer daganatokban, 93%-osat lokális áttételek esetén és 75%-osat a távoli áttételekben. A módszer specitása mintegy 90%-os [13]. A limfoszcintigráfia értékét 26 radikális cystectomy előtt álló betegen vizsgálták. A diagnosztikus pontosság 62%-os, a tévesen pozitív eredmény 23%-os és a tévesen negatív 15%-os volt [64].

Ezek az új eljárások a közeli jövőben a diagnosztika fontos kiegészítői lesznek. Amíg azonban a tévesen pozitív leletek oda vezethetnek, hogy a műtéttel gyógyítható beteget palliatív terápiával kezeljük, az operatív nyirokcsomó-staging marad a rutin eljárás.

8. Távoli metasztázisok (M stádium)

A tüdőben, a májban és a csontrendszerben találhatók meg leggyakrabban a hólyagkarcinóma távoli áttétei. A radikális műtét előtti metasztázis-diagnosztika ezért magában foglalja a kétirányú mellkas-röntgenvizsgálatot, a hasi ultrahangvizsgálatot és a csontszcintigráfiát. Egy 458 betegről készített összesítő statisztika a csontszcintigramoknál 4,6%-ban mutatott ki áttételigyanús leletet, a kiegészítő vizsgálatok 1,8%-ában tévesen pozitív eredmény született. A szcintigráfias lelet csak a betegek 0,9%-ánál vezetett a terápiás terv megváltoztatásához [19]. Amennyiben szcintigráfiát csak csont- és idegfájdalmak esetében végeztek, a betegek 25%-ánál volt pozitív lelet kimutatható.

9. Hisztopatológiai klasszifikáció (grading)

Egy tumor rosszindulatúságának mértékét általánosan a differenciáltsági fok határozza meg, és ez elfogadott prognosztikai jellemző. A rezekció és a biopszia szövettani vizsgálatának eredménye alapja az összes többi eljárás-

nak. A szövettani diagnózis megbízhatóságát vizsgálva 11 patológus 30 hólyagkarcinómás preparátum vizsgálatát végezte el. Ennél a vizsgálatnál csak a lokális tumor megítélésében voltak egyezők a vélemények, míg a differenciáltsági fok és a kísérő displasiák megítélésében nem. A lokális tumorstádium esetében különösen ott volt magas a véleményegyezések száma, ahol az izomba terjedés biztos jelei mutatkoztak (3. táblázat; 4. ábra; [76]).

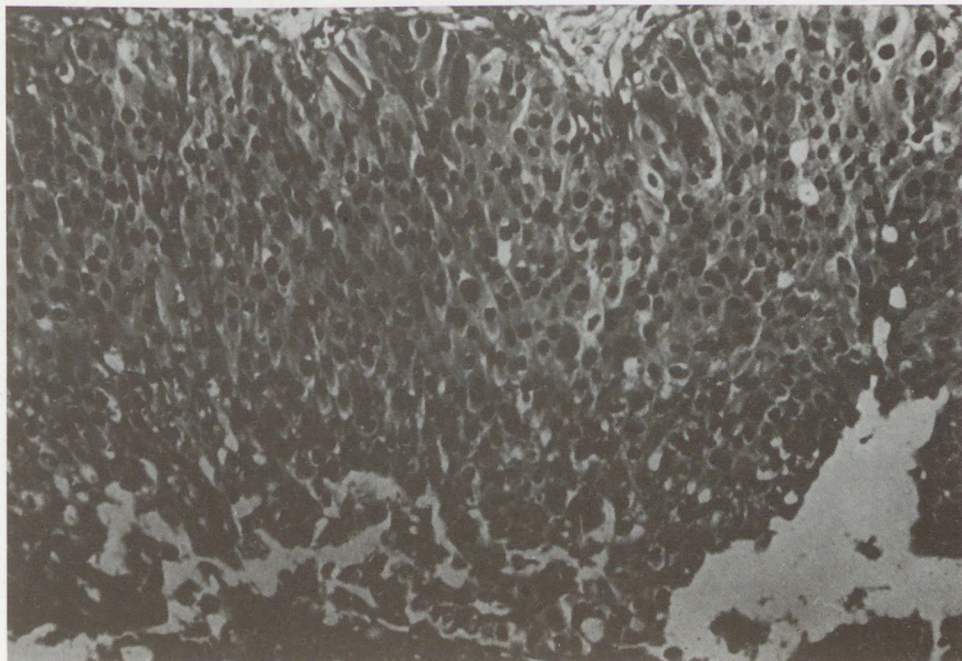
3. táblázat. 11 patológus által vizsgált 30 hólyagtumor szövettani vizsgálatának eredményei

Kappastatisztika:	1 max. egyezést jelent 0 véletlent jelent
Értékelés:	0,75–1 nagyon jó egyezés 0,4–0,77 jó-közepes egyezés <0,4 rossz egyezés
Vizsgálati ismérvek:	egyezés a kappastatisztika alapján
Differenciáltsági fok:	
G1	0,22
G2	0,03
G3	0,38
Kísérő displasiák:	
nincs	0,35
könnyű	0,08
súlyos (Tis)	0,34
Infiltráció mélysége:	
Ta	0,54
T1	0,45
T2/3a	0,62

Újabb vizsgálati technikákkal megkísérlik a tumorok szövettani vagy citológiai ismertetőjegyei alapján exakt kvantifikáció segítségével reprodukálhatóan dokumentálni a rosszindulatúság mértékét, és így felcserélhetővé tenni a vizsgáló személyét.

A flowcitometria diagnosztikai pontosságát a vizeletcitológiával kombinálva vizsgálták 74, bizonyítottan hólyagkarcinómás betegben. Közel 99%-os diagnosztikus pontosságot találtak, mert csupán egyetlen pTa G1-tumort nem tudtak kimutatni [43]. A legrepresentatívabb eredményeket mindameltett a hólyag-öblítőfolyadékból érték el [19, 32, 45], és a középsugaras vizelet is értékelhetőnek tűnik [22]; 103 betegben végzett vizsgálat szerint a flowcitometria érzékenysége Ta-tumornál 64%, in situ-karcinómánál 78%, T1-tumornál pedig 88%.

Paraffinba ágyazott szövettani anyagon végzett retrospektív vizsgálatokkal jó korrelációt lehet elérni a klinikai lefolyás és a flowcitometria eredmé-



4. ábra: A hólyag rosszul differenciált, befelé növényő urothelkarcinómája

nye között a szövettani grading-nek mint kiegészítő paraméternek az alkalmazásával [11, 48, 53, 58]. A primer tumorból és az áttételekből készített vizsgálatok segítségével mind a tumor heterogenitását, mind a ploiditás mértékét fel lehet ismerni, de prognosztikusan kevésbé kifejezőnek tűnnek [5]. A primer tumorból és quadrans biopsziából végzett flow-citometriás vizsgálatnál aneuploid biopsziás eredmény csak a szintén aneuploid primer tumorok esetén volt kimutatható, emellett a gyakoriság a szövettani differenciálatlansággal párhuzamosan nőtt [65].

A számítógéppel vezérelt morfometria a sejtek különböző paramétereit méri, mindenekelőtt a közepes sejt nagyságot és standard eltérését. Lipponen és munkatársai retrospektív módon vizsgálták a korrelációt a klinikai lefolyás és az elsődlegesen nyert tumoranyagon végzett morfometrikus vizsgálatok eredménye között 83 hólyagkarcinómás beteg esetében. Itt a rosszindulatúság növekvő mértékével együtt a közepes sejt nagyság és a standard deviáció is szignifikánsan növekedett; tumorprogresszióval korrelált az 54 μ -nál nagyobb és a 16 μ -nál nagyobb standard deviáció [49].

A kvantitatív fluoreszcenciás képanalízis a sejt mag DNA-tartalma mellett egyes tumorsejtek morfometrikus elemeit is felöleli. Ezenkívül a citoplazmatikus markereket vagy az onkogén expressziót is meg lehet határozni. Ez az

eljárás a pTa G1-tumoroknál 76%-os szenzitivitást és több mint 90%-os specifitást mutat [67]. Az, hogy a tárgyalt eljárások mennyiben találnak utat az urológiai rutineljárások között, egyelőre tisztázatlan marad.

10. Tumormarkerek

Az ABO-antigének lehetséges prognosztikus jelentőségére való utalások a hólyagkarcinóma esetében a hetvenes évek közepe óta ismeretesek, nagyobb tanulmányok az eredetileg pozitív eredményeket nem, vagy csak részben tudták igazolni [1, 16, 50, 54, 55, 68].

Úgy tűnik, a felületes tumorok BCG-vel vagy Interleukin 2-vel történő instillációjának eredményességéhez T-antigén vércsoport szükséges; a vizsgált esetszám azonban nem teszi lehetővé a végleges értékelést [24]. További kísérletek megpróbálnak különböző markerrendszerek segítségével adatokat szolgáltatni a tumor jelenlétéről, lefolyásáról vagy közvetlenül a tumorsejten, vagy a karcinóma által előidézett immunreakció vizsgálatának segítségével [8, 20, 35, 36, 37, 39, 46, 59, 61, 62, 83, 86, 88]. Az eredmények valószínűtlenné teszik, hogy a közeli jövőben klinikailag felhasználható markerek rutin alkalmazásra kerüljenek. A citokinek vizsgálata sem enged véleges értékelésre következtetni [25, 69].

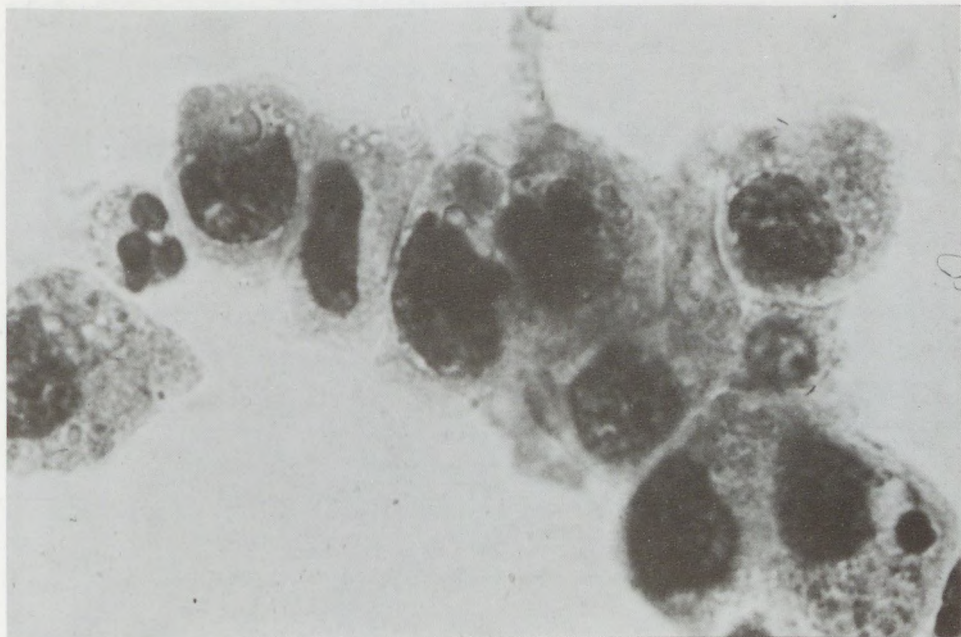
Tumorhoz társult antigének elleni antitesteket a hólyagtumorok kórismézésére és követésére sokan vizsgáltak [17, 26, 34, 47, 93, 94].

Az eddig előállított antitestek egyikét sem lehetett hólyagkarcinómában screening-tesztként felhasználni, mivel normális szöveteknél tévesen pozitív eredményeket adott.

11. Felületes tumorkiterjedés

Mivel az egész urogenetikus rendszer urothellel van borítva és az urothelkarcinómák a húgyutak bármely részében felléphetnek, a hólyagtumor elsődleges diagnosztizálásánál szükséges egy intravénás urogram elvégzése, még akkor is, ha az egyidejű vagy egymás után következő kísérő urotheltumorok gyakorisága a felső húgyutakban csak 3% [56, 71].

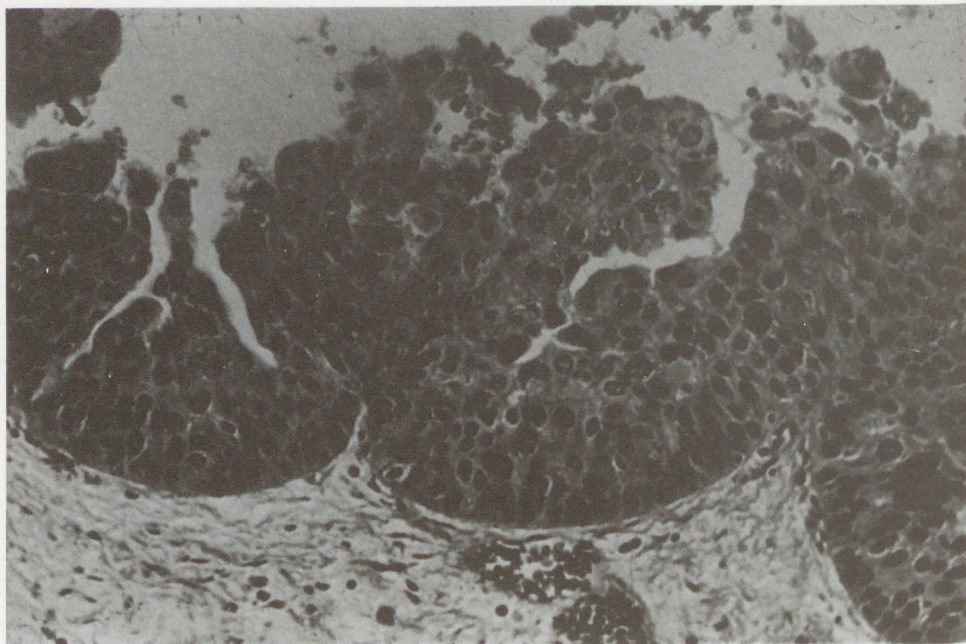
A felületi tumorkiterjedés a hólyagban a tumor széléről az exofitikus tumorrészek rezekciója után nyert biopsziákkal bizonyítható. Ta- és T1-



5. ábra: Citológiai preparátum: G3-karcinómasejtek kimutatása

tumorban szenvedő betegeknek ismételt, célzott utórezekcióval végzett vizsgálatánál az esetek 45%-ában találhatók tumormaradványok; 36%-uknál tumormentes rezekció előzte meg a vizsgálatot [42]. T1-karcinómában ezért indikált az utórezekció, amelyet 4–6 héttel az első rezekció után kell végrehajtani. A quadrans biopsziákban kimutatott epitheldisplasiák jelentőségét 216 primer felületes hólyagkarcinómában szenvedő betegen vizsgálták. Összesen minden negyedik betegben találtak pozitív biopsziás leleteket: 6%-ban kísérő in situ-karcinómát, 18%-ban nyálkahártya-displasiát. Pozitív korreláció állt fenn ennél a vizsgálatnál a patológias quadrans biopszia eredménye, a lokális stádium, valamint a differenciáltsági fok és a multifokális növekedés között [27]. Felületes hólyagkarcinómánál egy – egyidejűleg a quadrans biopsziában kimutatható – in situ-karcinóma az esetek 50%-ában egy későbbi infiltráló növekedést jelez [18]. Magának a quadrans biopsziának nincs nemkívánatos hatása a recidivára [52].

A vizeletcitológia a jól differenciált urotheltumorok diagnosztizálására nem alkalmas, a diagnosztikus pontosság 50% alatt van [80]. A vizeletcitológia a közepesen vagy rosszul differenciált tumoroknál ér el magas diagnosztikus pontosságot (5. és 6. ábra). Pozitív citológiai leletet G3-karcinómánál vagy in situ-karcinómánál 94%-ban lehet várni [63, 79].



6. ábra: Szöveti preparátum (ugyanaz a beteg, mint az 5. ábránál): in situ-karcinóma (G3)

Prospektív vizsgálatban hasonlították össze a preoperatív exfoliatív citológia diagnosztikus értékét a szövettani grading-gel. A differenciáltsági fok figyelmen kívül hagyásával az esetek 62%-ában találtak megegyezést. A betegek 25%-ánál a citológiai grading rosszabb eredményt adott, mint a szövettani. Ezen betegségek 57%-ánál a biztonsági rezekció, rebiopszia vagy recidív tumor esetében szövettanilag is magasabb grading-et, magasabb fokú displasiát vagy kísérő in situ-karcinómát találtak [79, 80].

Összességében egy megbetegedés kiterjedése körülbelül minden tizedik betegnél a citológia segítségével pontosabban leírható, így a citológiának a diagnosztika állandó részévé kell válnia. Amennyiben az exfoliatív vagy a hólyagöblítéses citológia újonnan kifejlesztett immuncitológiai eljárásokkal javítható, fenntartandó a klinikai vizsgálatok számára.

12. Prognosztikailag jelentősebb tumorentitások

A húgyúti tumorregiszter (RUTT 105) retrospektív vizsgálatába azokat a betegeket vették fel, akiket kizárólag TUR-ral kezeltek, és a szövettani preparátumot a regiszterpatológus újra osztályozhatta, valamint a preoperatív diagnosztizálást az UICC követelményei szerint hajtották végre. A vizsgálat célja az volt, hogy elemezzék, mennyiben tudták kórismézni a prognosztikailag különböző tumorentitásokat. A Logrank-teszt szerint végzett összehasonlításnál a felületes karcinómákat (Ta, T1) mind egymástól, mind az izomba terjedt karcinómától el lehet különíteni. Az izomba terjedő tumorok csoportján belül a rezekátum megítélése alapján statisztikai elkülönítés nem volt lehetséges. Az infiltráció mélységének meghatározása mellett a felületes hólyagtumoros betegek csoportján belül a különböző differenciáltsági fokok szerinti beosztásnak is prognosztikus jelentősége van. A megfelelő összehasonlítások szignifikáns különbségeket mutatnak a túlélési idők tekintetében. Infiltratív karcinómák közepesen vagy alacsonyan differenciáltak; a differenciáltsági fok befolyása a prognózisra inkább csekély (4. táblázat).

4. táblázat. Egyes tumorentitások túlélési időinek összehasonlítása (Logrank-teszt, $n = 1746$)

Tumorentitás	Szignifikancia
Ta G1 vs. Ta G2	$p = 0,26$
Ta G1 vs. Ta G3	$p = 0,0001$
Ta G2 vs. Ta G3	$p = 0,0002$
T1 G1 vs. T1 G2	$p = 0,47$
T1 G2 vs. T1 G3	$p = 0,01$
T1 vs. T2	$p = 0,001$
T2 vs. T3a	$p = 0,1$
T3a vs. T3b	$p = 0,07$
T3b vs. T4	$p = 0,9$
T4 vs. N + M +	$p = 0,06$

További lehetséges prognosztikailag jelentős tényezőket, mint a beteg kora és neme, a tumor nagysága, lokalizációja, valamint a kísérő epitheldisplasiák a biopsziás anyagban vagy a citológiai kenetben a fenti betegeknél mind önmagukban, mind a tumorstádiummal és differenciáltsági fokkal korrelációban vizsgáltak (5. táblázat).

5. táblázat. Nyirokcsomó- vagy távoli áttételek nélküli, válogatott tumorentitások (Ta G1, T1 G3, T3–4) 5 éves túlélése prognosztikai faktorok függvényében hólyagkarcinómás betegeknél

Kritérium	n	Ta–4b	Ta–G1	T1–G3	T3–4
Betegek					
életkora – < 60 év	707	78%	95%	71%	26%
– > 60 év	1402	67%	85%	53%	25%
neme – férfi	1615	75%	88%	60%	25%
– nő	493	74%	87%	59%	24%
Tumor					
nagysága – < 1 cm	217	86%	100%	62%	–
– 1–3 cm	836	86%	90%	–	37%
– > 3 cm	866	58%	78%	50%	18%
lokalizációja – extraperit.	419	64%	95%	49%	–
– intraperit.	2108	70%	90%	61%	25%
száma – soliter	1398	75%	88%	62%	28%
– multiplex	653	76%	91%	47%	45%
típusa – urothel-Ca	1741	73%	88%	60%	25%
– laphám-Ca	64	30%	–	–	3%
alakja – papilláris	1282	83%	88%	61%	25%
– szolid	463	46%	–	55%	25%
Kísérő					
hámshólyagbetegség, igen	360	69%	85%	57%	22%
ill. nem	1509	71%	91%	64%	28%
tumor jellegű elváltozás					
Displasia					
D2–Tis, igen	214	62%	77%	43%	23%
ill. poz. citológia nem	1040	78%	95%	67%	26%
I. v. urogram					
– ureterpangás	267	38%	68%	41%	15%
– nincs pangás	594	78%	95%	68%	42%

Ha a különböző kritériumokat az infiltráció mélységétől és a differenciáltsági foktól függetlenül vizsgáljuk, akkor a prognózis szempontjából lényeges különbségek mindenekelőtt a tumor formájából (papilláris vagy szolid), valamint a citológiai differenciáltsági fokból (G1 vagy G2/G3) adódnak. Az egyes tumorentitások megfigyelésénél mindenestre feltűnik, hogy ezek a jegyek kifejeződésükben a lokális stádiummal és tumordifferenciáltsági fokkal közvetlenül arányosak, és ezért nem képviselnek önálló prognóziskritériumot.

Előrehaladott tumoroknál (T 3–4) a stádium mellett más tényezőknek nincs befolyása a prognózisra. Felületes tumoroknál mindössze a kísérő in situ-karcinómának van jelentősége, s korlátozottan a tumor nagyságának és a többszörös előfordulásnak (multiplicitásnak).

13. Következtetések a terápia tervezéséhez

Rutin vizsgálatokkal a hólyagdaganat legfontosabb jellemzőit kórismézhetjük. A rutin diagnosztika megbízhatósága felületes tumoroknál nagy. A diagnosztika pontosságát az izomba terjedő és lokálisan előrehaladott karcinómák esetében kiegészítő diagnosztikával csak ritkán lehet növelni. Adott esetben ezekben a betegekben az operatív kórismézés is szükséges lehet.

Az infiltrált és előrehaladott tumorban megbetegedett egyének prognózisát majdnem kizárólag a tumorstádium (TNM) határozza meg. Felületes tumoroknál a stádiumnak (TNM), a differenciáltsági foknak, a kísérő in situ-karcinómának és a recidívák számának ismerete döntő.

A terápia tervezését számos tényező befolyásolja, így többek között a beteg általános állapota s kívánságai, a tumor kórtünettana és a tünetek enyhítése céljából szükségszerűen alkalmazandó kezelési módok. A trans-urethralis rezekció csak a Ta G1/2-tumoroknál hoz kielégítő eredményt: a korrigált 5 éves túlélési arány 95%. A TUR nem kielégítő a T1 G1/2- és T1 G3-tumoroknál; az 5 éves túlélés 84%, ill. 64% [7, 66]. A prognózist a lokális progresszió és a metasztázis kialakulása határozza meg, nyilvánvalóan egyiket sem lehet lokális terápiával kedvezően befolyásolni [78]. Mivel a kockázati tényezőket nagy diagnosztikai biztonsággal meg lehet határozni, a kuratív terápia tervezésnél már ezekben a stádiumokban is egyénileg kell eldönteni a cystectomya indikációját; a cystectomya nyilvánvalóan javítja a beteg túlélési lehetőségeit [87]. Ennek eredményei az infiltratív tumoroknál (T2-től) nem kielégítőek. Az 5 éves túlélés kb. 50%-os [70, 72, 75, 92], és más lokális kezelési módokkal, pl. sugárterápiával sem lehet sikerrel helyettesíteni vagy kiegészíteni [73, 90, 91, 92]. A szisztémás kemoterápia lehetőségei jelenleg szintén behatároltak [40]. Ez a megfigyelés is a korai cystectomya indikációját erősíti kuratív célkitűzés mellett.

Irodalom

- [1] ABEL, P. D., THORPE, S. J., WILLIAMS, G., Br. J. Urol. 63 (1989) 171
- [2] ALZIN, H. H. et al., Verh. Dt. Ges. Urol. 35 (1983) 231
- [3] ARGER, Ph., Urol. Clin. North Am. 12 (1985) 677
- [4] BADALAMENT, R. A. et al., Cancer 59 (1987) 2078
- [5] BADALAMENT, R. A. et al., J. Urol. 143 (1990) 912
- [6] BALLANGER, P. et al., J. Urol. (Paris) 93 (1987) 269
- [7] BARNES, R. et al., J. Urol. 118 (1977) 177
- [8] BASTA, M. T. et al., Br. J. Urol. 61 (1988) 116

- [9] BEER, M., SCHMIDT, H., RIEDL, R., *Urologe A* 28 (1989) 65
- [10] BENKERT, S., HERTLE, L., *Urologe* 29 Suppl (1990) A 22
- [11] BLOMJOUS, C. E. M. et al., *J. Clin. Pathol.* 41 (1988) 21
- [12] BOCCON-GIBOD, L. et al., *Ann. Urol. (Paris)* 21 (1987) 259
- [13] BOECKMANN, W., *Br. J. Cancer, Suppl.* 10 (1990) 81
- [14] BRAECKMANN, J., DENIS, L., *Eur. Urol.* 9 (1983) 193
- [15] BUY, J. N., *Radiology* 169 (1988) 695
- [16] CARTER, H. B. et al., *Urol. Clin. North Am.* 14 (1987) 763
- [17] CONN, I. G. et al., *J. Clin. Pathol.* 41 (1987) 1191
- [18] CRISSMAN, J. D. et al., *Henry Ford Hosp. Med. J.* 37 (1989) 19
- [19] DEITCH, A. D. et al., *J. Urol.* 143 (1990) 700
- [20] DI SENNO, L. et al., *J. Urol.* 142 (1989) 146
- [21] DERSHAW, D. D., SCHER, H. I., *AJR* 150 (1988) 1055
- [22] DE VERE WHITE, R. W. et al., *J. Urol.* 139 (1988) 926
- [23] DEVONEC, M. et al., *Br. J. Urol.* 59 (1987) 550
- [24] DOW, J. A., di SANT'AGNESE, P. A., COCKETT, A. T., *J. Urol.* 142 (1989) 978
- [25] FALOR, W. H., WARD-SKINNER, R. M., *J. Urol.* 139 (1988) 929
- [26] FLAM, T. A. et al., *Eur. Urol.* 17 (1990) 338
- [27] FLAMM, J., DONA, ST., *Eur. Urol.* 16 (1989) 81
- [28] GOEBEL, N., EGGER, R., KNÖNAGEL, H., *Helv. Chir. Acta* 55 (1988) 329
- [29] GRAF-DOBBERSTEIN, C. et al., *Z. Urologie Poster.* 4 (1990) 276
- [30] GRUPS, J. W., GRUSS, A., FROHMÜLLER, H. G. W., *Urol. Int.* 44 (1989) 132
- [31] HENDRIKX, A. J. M. et al., *Br. J. Urol.* 63 (1989) 469
- [32] HERMANSEN, D. K. et al., *Cytometry* 10 (1989) 739
- [33] HOLM, H. H. et al., *Eur. Urol.* 15 (1988) 31
- [34] HULAND, E., HULAND, H., SCHNEIDER, A. W., *J. Urol.* 144 (1990) 637
- [35] IKEMOTO, S. et al., *Cancer* 64 (1989) 2076
- [36] IKEMOTO, S. et al., *Br. J. Urol.* 65 (1990) 333
- [37] ILES, R. K. et al., *Br. J. Urol.* 64 (1989) 241
- [38] JAEGER, N. et al., *Eur. Urol.* 12 (1986) 76
- [39] JAKOBSEN, A. B. et al., *J. Urol.* 143 (1990) 706
- [40] JAKSE, G., *Urologe A* 30 (1991) 10
- [41] JANETSCHEK, G. et al., *Verh Dt Ges Urol* 35 (1983) 221
- [42] KLÄN, R., HULAND, H., *Urologe A* 29 Suppl (1990) A 18
- [43] KLEIN, F. A., WHITE, F. K., *J. Urol.* 139 (1988) 275
- [44] KOELBEL, G. et al., *J. Comp. Ass. Tomogr.* 12 (1988) 98
- [45] KONCHURA, A. M. et al., *Urology* 33 (1989) 89
- [46] LANGKILDE, N. C., WOLF, H., ORNTOFT, T. F., *Cancer* 64 (1989) 849
- [47] LIN, C. W. et al., *J. Urol.* 140 (1988) 672
- [48] LIPPONEN, P. K. et al., *Urol. Int.* 45 (1990) 4
- [49] LIPPONEN, P. K. et al., *Eur. Urol.* 17 (1990) 155
- [50] LLOPIS, B. et al., *Eur. Urol.* 17 (1990) 289
- [51] LOPATKIN, N. A., DARENKOV, A. F., IGUASHIN, N. S., *Urol. Nephrol. Mosc.* 4 (1983) 3
- [52] MACK, D., RAMMAL, E., JAKSE, G., *Urologe A* 27 (1988) 99
- [53] MAIER, G. et al., *Urologe A* 27 (1988) 173
- [54] MALMSTÖM, P. U. et al., *Scand. J. Urol. Nephrol.* 22 (1988) 265
- [55] MALMSTRÖM, P. U. et al., *Br. J. Urol.* 64 (1989) 49
- [56] MALKOWICZ, S. B., SKINNER, D. G., *Urology* 36 (1990) 20
- [57] MALONE, P. R., *Urol. Clin. North Am.* 16 (1989) 823
- [58] MASTERS, J. R. W. et al., *Br. J. Urol.* 64 (1989) 403
- [59] MASTERS, J. R. W. et al., *Urol. Res.* 16 (1988) 341
- [60] MEYHOFF, H. H. et al., *Scand. J. Urol. Nephrol., Suppl* 110 (1988) 237
- [61] MITCHELL, I. et al., *J. Urol.* 141 (1989) 1234
- [62] NEAL, D. E. et al., *J. Urol.* 141 (1989) 517

- [63] NICOLAS, V. et al., Fortschr. Röntgen Str. 148 (1988) 234
- [64] NISSENKORN, I. et al., J. Urol. 136 (1986) 825
- [65] NORMING, U., NYMAN, C. R., TRIBUKAIT, B., J. Urol. 142 (1989) 1442
- [66] O'FLYNN, J. D., SMITH, J. M., HANSON, J. S., Eur. Urol. 1 (1975) 38
- [67] PARRY, W. L., HEMSTREET, G. P. 3rd, J. Urol. 139 (1988) 270
- [68] PAUWELS, R. P. E. et al., J. Urol. 140 (1988) 959
- [69] PAUWELS, R. P. E. et al., Br. J. Urol. 61 (1988) 135
- [70] PEARSE, H. D., REED, R. R., HODGES, C. V., J. Urol. 119 (1978) 216
- [71] POLLAK, H. M., BANNER, M. P., Urol. Clin. North Am. 12 (1985) 585
- [72] PROUT, G. R. JR., Urol. Clin. North Am. 3 (1976) 149
- [73] REID, E. C., OLIVER, J. A., FISHMAN, I. J., Urology 8 (1976) 247
- [74] RIFKIN, M. D., Urol. Clin. North Am. 12 (1985) 645
- [75] RICHIE, J. P., SKINNER, D. G., KAUFMAN, J. J., J. Urol. 113 (1975) 186
- [76] ROBERTSON, A. J. et al., J. Clin. Pathol. 43 (1990) 17
- [77] RÜBBEN, H., Urologe A 27 (1988) 152
- [78] RÜBBEN, H., JOCHAM, D., Urologe A 30 (1991) 9
- [79] RÜBBEN, H. et al., Registry for urinary tract tumors (RUTTAC) 108 (1985)
- [80] RÜBBEN, H. et al., J. Urol. (1992)
- [81] SAGER, E. M. et al., Acta Radiol. 29 (1988) 435
- [82] SALO, J., Thesis Helsinki 1986
- [83] SHEINFELD, J. et al., J. Urol. 143 (1990) 285
- [84] SOHN, M. et al., Urol. Int. 45 (1990) 142
- [85] SOLOWAY, M. S., Urol. Clin. North Am. 14 (1987) 771
- [86] STEFANI, G. F. et al., J. Urol. 141 (1988) 1449
- [87] STÖCKLE, M. et al., Akt. Urol. 17 (1976) 234
- [88] TUNGEKAR, M. F., GATTER, K. C., AL-ADNANI, M., J. Clin. Pathol. 41 (1988) 1288
- [89] VOGES, G. E. et al., J. Urol. 142 (1989) 972
- [90] WERF-MESSING, VAN DER B., J. Radiol. Elektrol. Med. Nucl. 55 (1974) 823
- [91] WERF-MESSING, VAN DER B., Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 5 (1979) 395
- [92] WHITMORE, W. F. et al., J. Urol. 118 (1977) 184
- [93] WALKER, K. Z. et al., J. Urol. 142 (1989) 1578
- [94] WOLKOFF, L., RESNICK, M. I., Urol. Clin. North Am. 16 (1989) 815

A húgyhólyagdaganatok ultrahang diagnosztikája

Romics Imre

Semmelweis OTE, Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/B.

A húgyhólyag ultrahangvizsgálata az urológiai ultrahangvizsgálat obligát része.

A húgyhólyag ultrahangvizsgálat indikációi a következők:

- residuummeghatározás
- hólyagkő, idegentest
- hólyagdiverticulum, ureterokele
- anuria okának tisztázása (pre-postrenális, infravesicalis)
- hólyagtenezmusok, hólyagfájdalom, ischuria paradoxa.
- haematuria.

A hólyag rutin ultrahangvizsgálata során „suprapubikus” (transabdominális) technikával hossz-kereszt és ferde metszetben tudjuk a hólyagot vizsgálni. A vizsgálat előfeltétele a telt hólyag. Kővér betegben a vizsgálat inkomplett is lehet, mert a transducert nem tudjuk megfelelően „megdönteni” ahhoz, hogy a symphysis mögé láthassunk. Ugyanez előfordulhat lineáris vizsgáló fej alkalmazása során a hosszirányú vizsgálattal.

A beteg oldalra fordítása során a kő, coagulum elmozdulhat, ezáltal feltételezett diagnózisunk megerősítést nyerhet, vagy épp kizárható. Transurethralis technika során a cystoscop vagy resectoscop tubusán keresztül kerül a transducer a hólyagba, és a transducer forgása révén egy 360°-os képet kapunk. Itt a hólyag teltsége nem olyan kifejezett követelmény, de annyi folyadéknak kell a hólyagban lenni, hogy a fal ne essen össze.

A hólyagfal 3–6 mm vastag a töltéstől függően. Intravesicalis ultrahanggal látható egy circuláris structura, enyhén echogén. A felső felszín jól demarkálódik, sima vagy minimális irregularitás látható. A muscularis rész adja a legerősebb echorajzolatot. A mucosát nem mindig lehet elkülöníteni. A

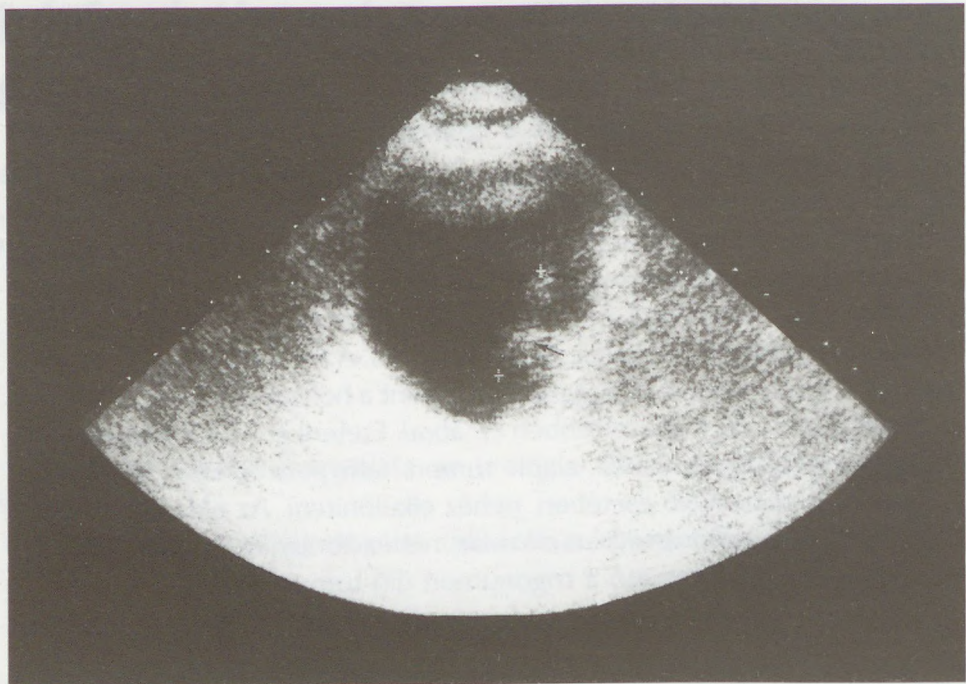
mindig jelenlévő levegőbuborék egy erős, horizontális echorajzolatként mutatkozik, és az orificiumok szimmetrikusan törik meg a muscularis réteget. A fenti jelek kitűnően segítenek a tájékozódásban.

Néha finom kis echók láthatók a hólyagúr terében, ami szintén levegő vagy kis vérzés, amit az eszközzel provokáltunk. Néha a paravesicalis szervek is láthatók. Cystitis, állandó katéter okozta ödéma sugárterápiás eltérő echogenitást eredményez az izomfalban. Kifejezett trabekularizáció hólyagdaganat képét is utánozhatja.

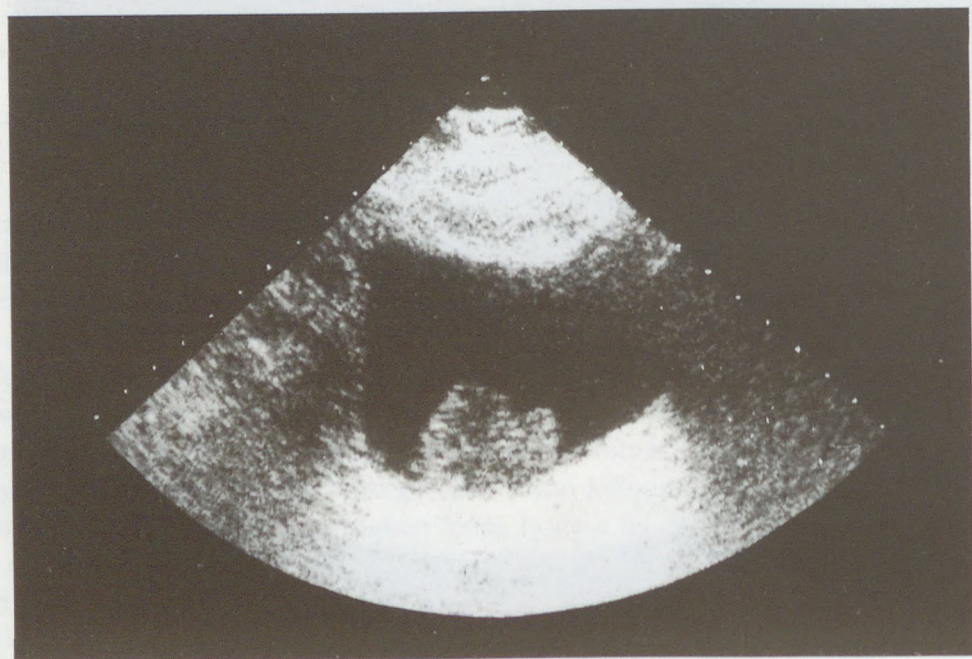
A hólyagfal a lumenétől jól elhatárolható, ezért minden olyan elváltozás, ami a lumen felé betüremkedik, jól ábrázolható. A tumorra jellemző a falhoz tapadás; a tumor mindig echogazdagabb, mint a hólyagtartalom. A papilláris daganatok láthatók kifejezettebben (1. ábra). Esetenként multiplex tumor is ábrázolható (2. ábra). Széles alapú tumort falhypertrophiától, különösen infravesicalis obstrukció esetében, nehéz elkülöníteni. Az oldalfalon vagy a kupolában ülő tumort reverberáció miatt nehéz ábrázolni. Prostata középlebennyel is összetéveszthető a trigonumon ülő tumor (3. ábra).



1. ábra: Bal szájadék felett elhelyezkedő papilláris tumor



2. ábra: A bal oldalfalon két papilláris tumor



3. ábra: Prostata középlebenyt utánzó trigonum tumor

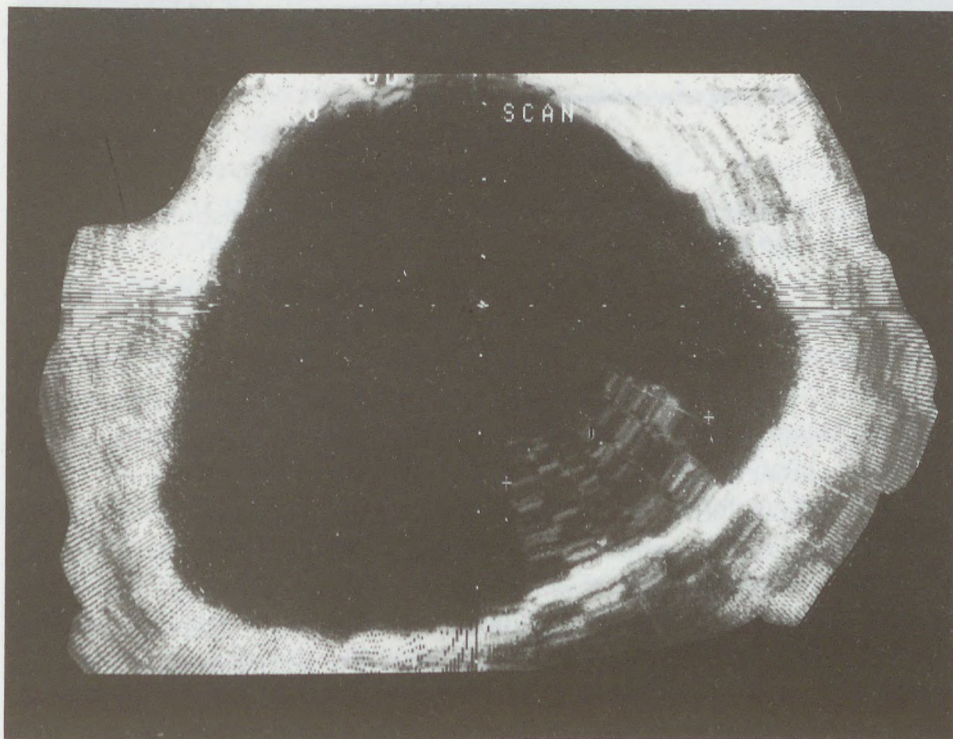
Mélyre terjedő daganatok mellett – különösen ha azok az uréterszájadékok közelében vannak – a vese és uréterpangás is demonstrálható.

A hólyagdaganatok kórismézésére – a fenti megszorításokkal – a suprapubikus vizsgálat is alkalmas. Stagingelésre, stádium megállapítására az intravesicalis ultrahang kizárólagossága ismert.

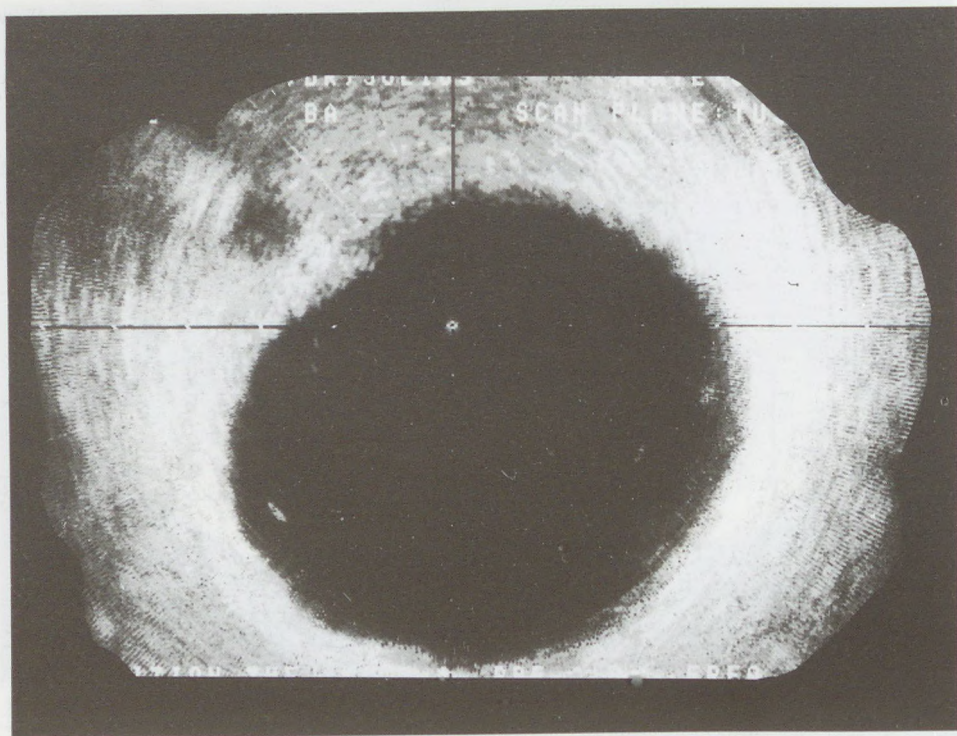
A hólyagdaganatok ultrahang-stádiumai – amelyek a IUCC T stádiumaival identikusak – a következő táblázaton látható morfológiai jellemzőkkel bírnak:

Mucosa	Hólyagkontúr	Elaszticitás	Tumor körvonal
U1 intakt	intakt	intakt	hólyagon belül
U2 megszakított	intakt	intakt	hólyagon belül
U3 megszakított	megszakított	hiányzik	hólyagon kívül körvonal látható
U4			hólyagon kívül körvonal nem látható

Az endoechóval mindennél jobban kórismézhetők a korai stádiumú nem urothelialis daganatok (leomyoma, urachus tumor). T2–3 differenciálása nem mindig végezhető biztonsággal. Az intravesicalis ultrahangvizsgálatot



4. ábra: Felületes hólyagdaganat intravesicalis ultrahang képe TUR előtt



5. ábra: Ugyanezen beteg tumormentesen TUR után

zavarhatja fibrosis, csökkent kapacitás vagy előzetes transurethralis rezekció.

A 4. és 5. ábrán típusos felületes tumor intravesicalis ultrahang képe látható rezekció előtt és után.

A stádium meghatározása céljából végzett intravesicalis ultrahangvizsgálatok során mindig az a legfontosabb kérdés, mennyiben egyezik meg a vizsgálat eredménye a patológiai stádiummal. Többen vizsgálták, és magas százalékos koincidenciát találtak [2, 3, 4, 5].

Holm és mtsai [6] 98 beteg transurethralis rezekciója utáni pT stádiumot összehasonlították a preoperatív UH lelettel, és 74%-ban egyeztek az eredmények. Tizenhat betegben over-, öt betegben understaging történt. Hasonló eredményről számoltak be Schüller [7] és Salo [8] is. Holm és mtsai [6] összeállítása alapján különböző szerzők eredményeit ismertetjük a hólyagdaganatok stagingelésében.

Jaeger és mtsai [3] vizsgálták az ultrahang pontosságát a stádiumokkal, a tumor nagyságával és a daganat formájával (papilláris, széles alapú papilláris,

	$pT_A/pT_1(U_1)$			$pT_{2-3}(U_2, U_3)$			
	<i>n</i>	Ac, %	Ov, %	<i>n</i>	Ac, %	Un, %	Ov, %
Alzin et al. 1983	48	100	0	142	84	13	3
Braeckmann et al. 1983	57	100	0	15	87	13	0
Devonec et al. 1987	38	76	24	12	92	0	8
Creiner et al. 1983	6	83	17	19	58	21	21
Jaeger et al. 1986	341	71	29	230	68	21	11
Janetschek et al. 1983	24	79	21	17	95	n. a.	n. a.
Lopatkin et al. 1983	119	70	30		74-85	n. a.	n. a.
Nakamura and Nijima 1980	15	93	7	5	100	0	0
Pfitzenmaier et al. 1982	16	31	69	15	100	0	0
Salo 1986	64	97	3	18	83	11	6 (T ₄ is)
Schmidtbauer et al. 1983	14	93	7	30	83	17	0
Schüller et al. 1983	8	100	0	20	90	5	5
Holm. et al. 1988	61	75	25	33	82	15	3 (T ₄ is)

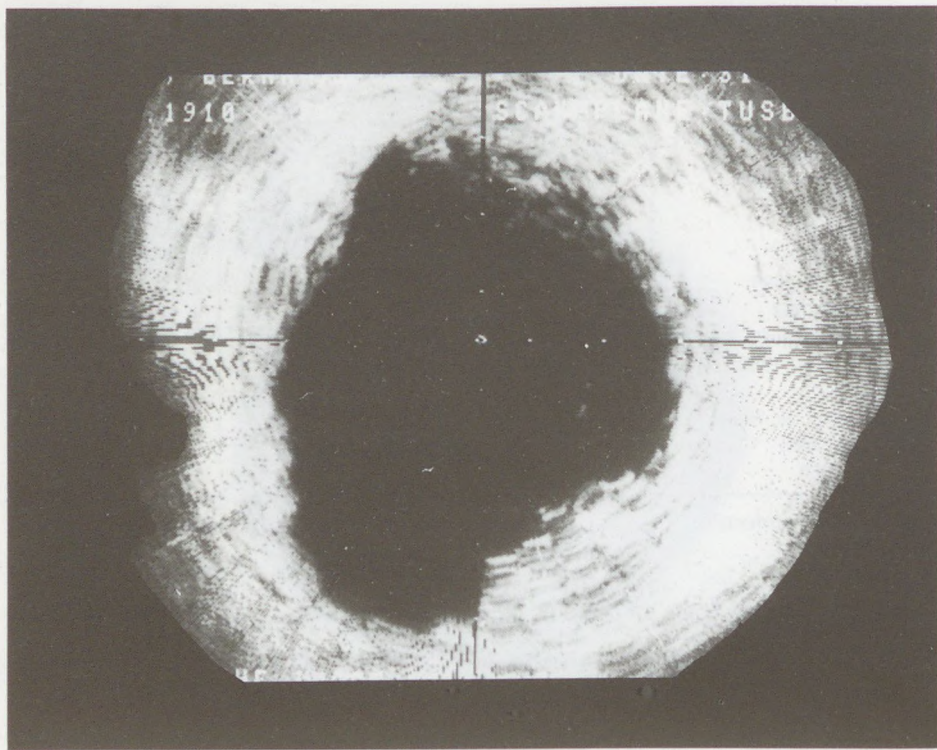
Ac = sonography correct; Un = understaging; Ov = overstaging; n. a. = nincs adat.

solid) összevetve. A pT_A-1 csoportban a papilláris, 1 cm-nél kisebb dagاناتok esetében volt a vizsgálat pontossága a legjobb. pT_{2-4} stádiumú betegekben a pontosság mindhárom nagysága szerinti csoportban 70% körül volt; papilláris tumorok esetén magasabb. Kevés pT_A stádiumú betegük miatt stage szerinti sorrend nem állapítható meg. Az understaging arány 20, az overstaging 15%-os volt.

Saját [9] – Jaegerrel és más munkatársakkal írt – dolgozatunkban a koincidencia az UH stádium és a patológiai stádiumok között (T_1, T_2, T_3, T_4) 75, 54, 78 és 75%-os volt. Rózsahegy és mtsai [10] 88%-os egyezést találtak a patológiai stádiumokkal.

A hólyagdaganatok ultrahangvizsgálata új a tumordiagnosztika palettáján, nagyban segít az egyéb eljárásokkal együtt a korrekt stagingelésben. A konzervatív módszerek diagnosztikus hibái ultrahanggal jórészt korrigálhatók. Önmagában nem elég a terápiás eljárás eldöntésében. Felületes tumorokban, a konzervatív instillációs terápia vagy radikális műtétek eldöntésében, továbbá a lamina propria érintettségének meghatározásában kizárólag a szövettani vizsgálat dönt.

Intravesicalis ultrahang preoperative információt ad infiltráló tumorokról. A tumor kiterjedésének pontos meghatározásával csökkenthető a TUR alatti perforáció, megkönnyíti a tumoros fal rezekcióját. Segít elkerülni az extenzív staging-TUR-t, másrészt a TUR-ral az infiltráció mélysége nem mindig határozható meg. Arra is információt ad, hogy TUR-ral kezelhető-e kuratív céllal, és így cystectomy mellett vagy ellen ad fontos információt (6. ábra).



6. ábra: *Infiltráló hólyagdaganat intravesicalis képe*

Nem kétséges, hogy az ultrahang elősegítette a hólyagdaganatok kórismézését, de a T stadium megállapítására továbbra is a hisztológiai vizsgálat a legpontosabb.

Irodalom

- [1] ITZCHAK, Y. et al., Ultrasonographic assesment of bladder tumors. I. Tumor detection. I. Urol. 12, 631 (1981)
- [2] DEVONEC, M. et al., Evaluation of baldder cancer with miniature high frequency transurethral ultrasonography probe. Brit. J. Urol. 59, 550 (1987)
- [3] JAEGER, N. et al., Value of intravesical sonography in tumor classification of bladder carcinoma. Eur. Urol. 12, 76 (1987)
- [4] NAKAMURA, S., Staging of bladder cancer by ultrasonography: a new technique by transurethral intracavital scanning. J. Urol. 124, 341 (1980)
- [5] RESNICK, K. I., KURSH, E. D., Transurethral ultrasonography of bladder cancer. J. Urol. 135, 253 (1986)
- [6] HOLM, H. H. et al., Bladder tumor staging by transurethral ultrasonic scanning. Eur. Urol. 15, 31 (1988)
- [7] SCHÜLLER, J. et al., Intravesical ultrasound tomography in staging bladder carcinomas. J. Urol. 128, 264 (1982)

- [8] SALO, J., Endo-ultrasonography and computer tomography in staging bladder and prostatic cancers. Thesis, Helsinki (1982)
- [9] ROMICS, I. et al., Újabb lehetőségek a hólyagdaganatok kórismezésében. Urol. Nephrol. Szle. 14, 139 (1987)
- [10] RÓZSAHEGYI, J. et al., Intravesical ultrasonography as an aid to study the size of bladder cancer. Acta Chir. Hung. 26, 77 (1985)

Az urothelialis karcinóma diagnózisa exfoliatív vizeletcitológiával

S. Möllhoff–T. Johnston–S. Roth–H. Rübben

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

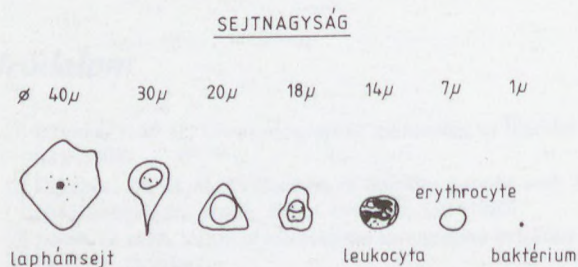
Bevezetés

Az exfoliatív vizeletcitológia növekvő jelentőségre tesz szert a húgyutak epiteliális tumorjainak urológiai diagnosztikájában. A vizeletcitológia informativitásának megvilágítására mindenekelőtt pragmatikus módszert kell választanunk. A vizeletcitológiai preparátumok értékelésénél alapjában csak a pozitív vagy negatív értékelés lehetősége áll fenn.

Negatív citológiai lelet

A vizeletcitológiai preparátumban (1. ábra) kizárólag normális sejtelemek találhatók.

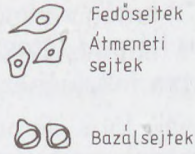
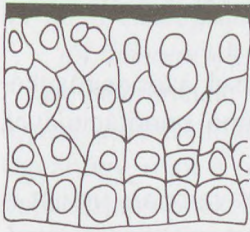
A legnagyobb sejtek a vizeletüledékben rendszerint laphámsejtek, amelyeknek az átmérője 40 mikronnál nagyobb. Az urothel fedősejtjei (superfici-



1. ábra: Normális sejtek nagysága a citológiai preparátumban

ális sejtek) ezzel szemben jelentősen kisebbek, tojás alakúak tojás alakú maggal, nagyságuk ritkán haladja meg a 30 mikront. A közbenső sejtek sokféle formát ölthetnek; gyakran „farkuk” vagy „csóvájuk” van. A bazálsej-

UROTHEL



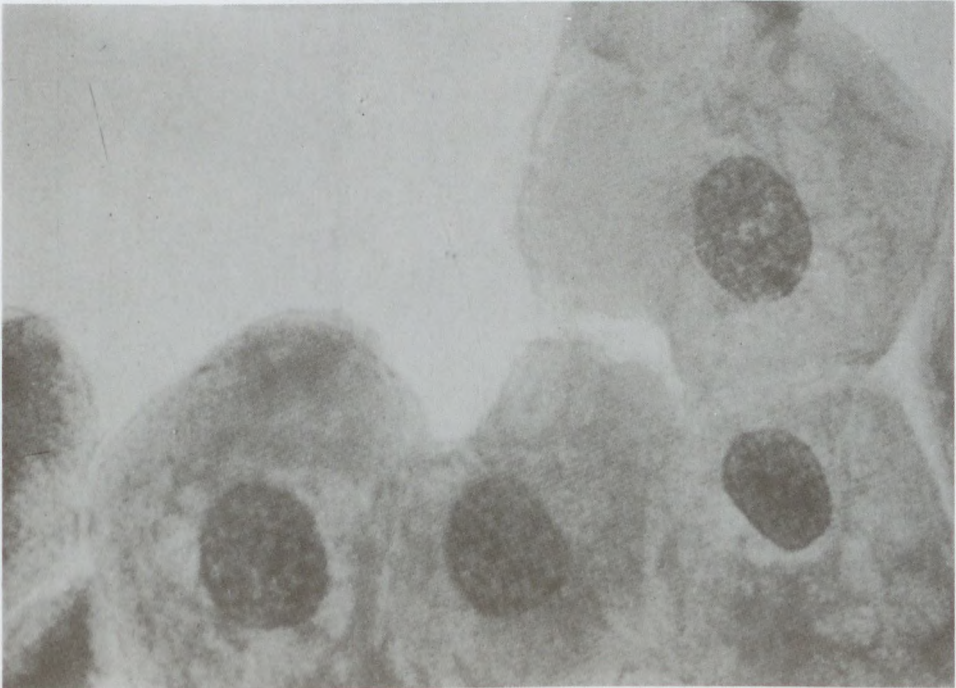
Hisztológia

Citológia

2. ábra: Az urothel sematikus ábrázolása szövettani és citológiai preparátumban

tek általában kerek, és csak jelentéktelenül nagyobbak, mint a tubulushámsejtek. Neutrofil granulociták közepes átmérője 14 mikron; a méretviszonyok mérésére szolgálnak az eritrociták 7 mikronos állandó átmérőjükkel. A baktériumok az 1 mikronos nagyságrend körül mozognak (2. ábra).

A sematikus ábrázolás egy rendezett normális tranzicionális hámszövetet mutat bazálsejtekkel, tranzicionális sejtekkel és nagy fedősejtekkel (3. ábra). Ennek következtében találhatók különböző sejtformák egy negatív preparátumban.



3. ábra: Normális vizeletcitológiai lelet

Egy normális citológiai leletnek a következő hisztopatológiai diagnózisok szolgálhatnak alapul:

– Normális hólyagnyálkahártya

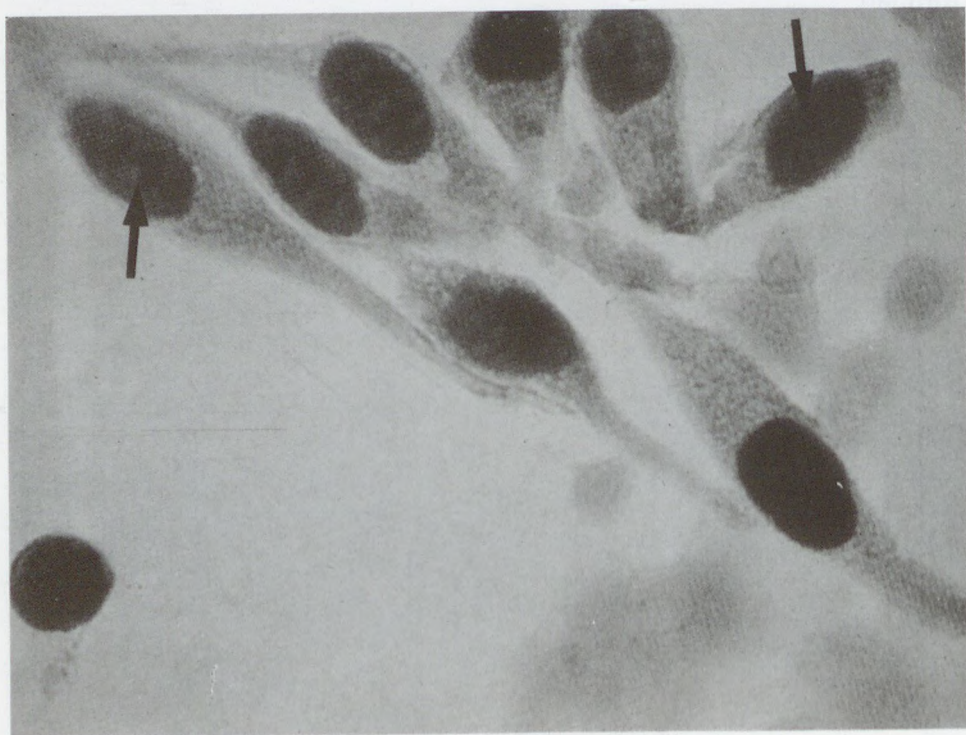
Normális tranzicionális sejtek tipikus hármás rétegződésével, azonos magképekkel és a sejteknek a nyálkahártya felszínéhez történő orientációjával.

– Enyhe displasia (D1)

Ahogy a normális urothelnél a sejtmagok morfológiája zavartalan, úgy itt is morfológiailag csupán enyhe zavar áll fenn, felszíni, zavart sejtorientációval. Enyhe displasia az urothel reverzibilis zavara, amely a hólyagnyálkahártya degeneratív vagy gyulladásos megbetegedésénél fordul elő. A hólyagtumoros megbetegedés keretein belül nincs külön jelentősége és nem befolyásolja a beteg prognózisát. Így annak a ténynek, hogy az enyhe displasiát vizeletcitológiaiilag nem lehet felismerni, klinikailag nincs jelentősége.

– Papilloma (Ta G0)

A papillomák az összes urotheliális tumorok mintegy 2%-át teszik ki. Mindig exofitikusan növekszenek, vékony stromájukat normális urothelialis nyálkahártya borítja, amely a meghatározás szerint 7-nél kevesebb sejtsort tartal-



4. ábra: Negatív citológiai leletnek megfelelő szövettani kép

maz. A sejtmagok normálisak, ezért az urotheltumoroknak ezt a ritka formáját citológiailag nem lehet felismerni.

– *Jól differenciált urothelkarcinóma (G1)*

A jól differenciált urothelkarcinóma a leggyakoribb urológiai tumor, az összes urothelkarcinóma mintegy 50%-a jó differenciáltsági fokot mutat. Ugyanúgy, mint a papillómák, a jól differenciált karcinómák is exofitikusan, papillárisan nőnek. A papillomával ellentétben itt több mint 7 sejtsor van. A sejtek rétegződése megtartott, éppúgy, mint a fedősejteké. A sejtmagok patológiája, morfológiája normális. Ez magyarázza, hogy a jól differenciált urothelkarcinóma is csak ritkán ismerhető fel citológiailag.

Tekintettel arra, hogy a G1-karcinóma és a papilloma exofitikusan nőnek, negatív citológia mellett is cisztoszkóppal kórismézik őket (4. ábra).

Pozitív citológiai lelet

A mag értékelése áll a rosszindulatúság kritériumainak központjában. A kromatin szaporodása számos, mikroszkóppal megfigyelhető magstruktúráváltozáshoz vezet: míg a normális sejtek kromatinja finom porként jelenik meg, addig a rosszindulatú sejtek kromatinja szemcsés vagy csomós, ami hiperkromáziához és a magmembrán megvastagodásához vezet. A rosszindulatú további kritériumai a magok anizokariozisa és polimorfiaja, valamint a nukleoluszok felszaporodása és méretbeli növekedése.

Az egész sejt és a mag értékelése citológiailag ideális esetben lehetséges, mivel a sejtek tökéletesen ábrázolhatók, nem úgy, mint a szövettani metszeten, ahol a vágási technika miatt látszólag különböző nagyságú sejtek mutatkoznak. Egy pozitív citológiai leletnek a következő adatok szolgálhatnak alapul:

– *Közepesen differenciált urothelkarcinóma (G2); (5a. ábra)*

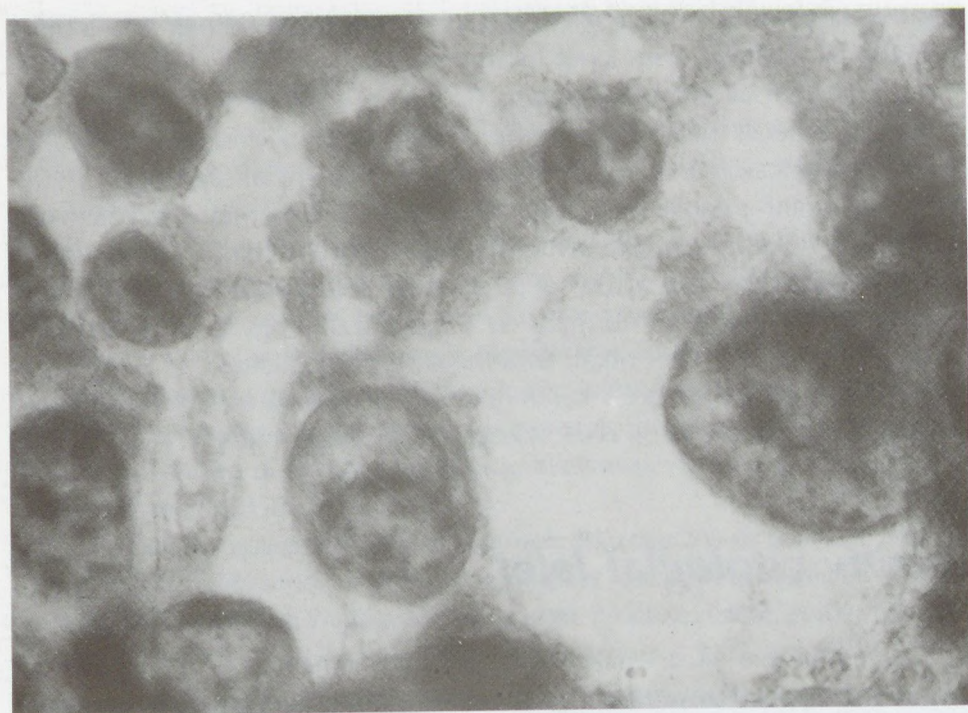
A sejt növekedési zavara mellett a rosszindulatú tumor összes kritériuma, az anizokariozissal és a hiperkromáziával megtalálható.

– *Rosszul differenciált és anaplasztikus urothelkarcinóma (G3/G4) (5b. ábra)*

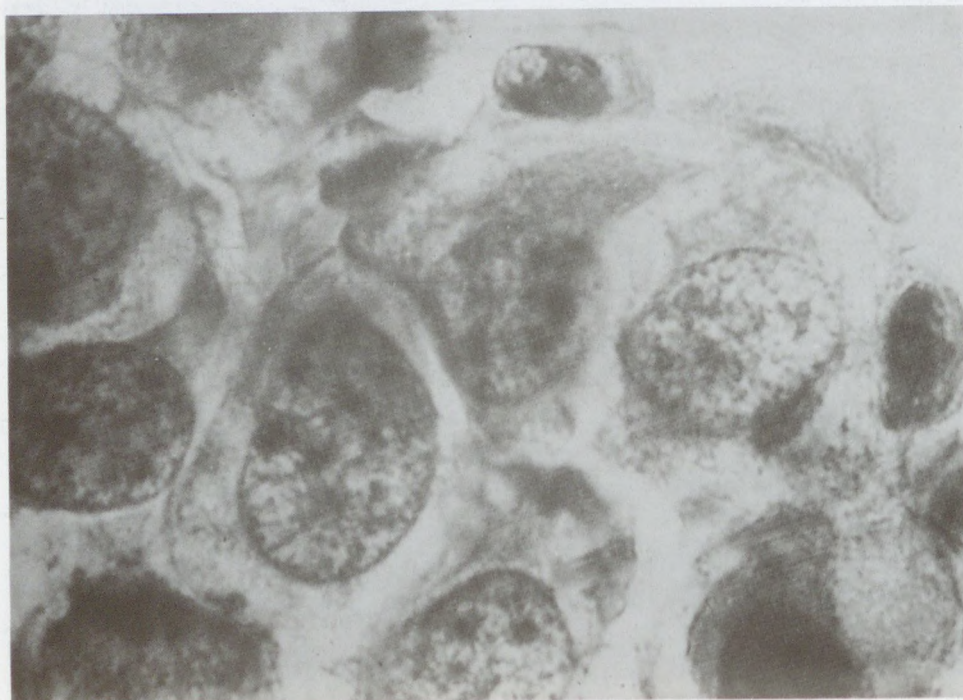
Az orientáció, a polarizáció és a rétegződés teljes elvesztése, világos anizokariozis és hiperkromázia. Emellett pozitív citológiai leletnek a laphám változása is alapja lehet, amely cisztoszkóppal nem vagy nehezen felismerhető.

– *Közepes fokú displasia (D2)*

Megfelel a G2-karcinóma morfológiai kritériumainak. A közepes fokú displa-



a



b

5a és b ábra: Pozitív citológiai leletnek megfelelő szövettani kép

sia klinikai jelentősége nincs biztosan tisztázva, valószínűleg egy felszíni tumor mellett a kísérő közepes fokú displasia magasabb visszaesési gyakorisághoz vezet.

– *Súlyos displasia in situ-karcinóma (D3/Tis)*

A mag morfológiája alapján ezek a leletek egy G3-karcinómának felelnek meg. A súlyos displasia és az in situ-karcinóma csupán a zavart növekedési formában különböznek. Emiatt a súlyos displasia és az in situ-karcinóma citológiaiag nem eltérő. Megkülönböztetünk primer in situ-karcinómát: ez egyedüli lézióként lép fel, azaz egyidejűleg fennálló urotheltumor nélkül. Az is gondolható, hogy megelőző urotheltumor, biztos tumormentesség és atípiák hiánya esetén egy in situ-karcinóma kezdetét jelenti.

Másodlagos in situ-karcinóma egy fennálló papilláris vagy szolid tumorrall egyidejűleg lép fel. Az elsődleges in situ-karcinóma és a másodlagos formák biológiai jelentősége különböző. Szövettani vagy citológiai differenciálás e között a két alcsoport között ennek ellenére nem lehetséges.

A felületes hólyagkarcinóma transurethralis elektrorezekciója utáni recidíva esetére három hipotézist kell feltételezni:

1. intraoperatív tumorsejt-implantatio, amely megtelepszik a iatrogén nyálkahártya-sérülésekben, és így újabb tumornövekedés alapját képezi,

2. multilokuláris, ill. szisztematikus urothelmegbetegedés panurothelialis karcinogén-expozícióval,

3. perzisztáló, ill. szisztematikus karcinogén-expozíció.

A második hipotézist a felületes, mindenekelőtt azonban izomba terjedő karcinóma kíséretében fellépő, gyakran kimutatott displasiás epithelterület támasztja alá.

Ezen az alapon a transurethralis elektrorezekcióval kombinálva egy többszörös nyálkahártya-biopsziát kell végrehajtani (ún. mapping). Normális citológiai leletnél le lehet mondani a multiplex biopsziáról. Fordítva, a multiplex biopszia nem helyettesítheti a citológiai vizsgálatot, mivel a biopsziával a nyálkahártyának csak egy csekély százalékát lehet morfológiailag vizsgálni.

A kísérő displasiák gyakorisága korrelál a tumor differenciálatlanságával.

Tumor	Displasia D2–3/Tis
G1	4%
G2	38%
G3	68%

Makroszkóposan normális nyálkahártya biopsziája $n = 69$

Ha a makroszkóposan ép nyálkahártyából a rezekció során mapping biopsziát végzünk, akkor D2/D3 displasiák és Tis G1-tumoroknál 4%-ban, G2-tumoroknál 38%-ban és G3-tumoroknál 68%-ban találhatók:

Biopszia	n	Progresszió (%)
normális	41	3 (7%)
D2	25	9 (36%)
Tis	12	10 (83%)
összesen	78	22 (100%)

(Althausen és mtsai 1976)

A rosszul differenciált displasia és az in situ-karcinóma jelentőségével Althausen foglalkozott munkáiban hangsúlyozottan. Althausen [1] felületesen jól és közepesen differenciált hólyagkarcinómában szenvedő betegeket vizsgált meg. A kvadránsbiopsziában displasiától mentes betegeknek csak 7%-a mutatott később progressziót, ezzel szemben az atípiás csoportnak 36%-ánál és az in situ-karcinómás csoport 83%-ánál figyelték meg ugyanezt [1, 19, 20].

Az eddig leírtakból lényeges következtetések adódnak a vizeletcitológia megállapításainak megítéléséhez.

1. A daganatok lokalizációja exfoliatív vizeletcitológiával nem lehetséges, mivel a normális nyálkahártya, a vesekelyhek, vesemedence, uréter és húgyhólyag daganatai egymástól morfológiailag nem különböznek.

2. Egy tumor infiltrációjának a meghatározása citológiailag nem lehetséges.

3. A vizeletcitológiai vizsgálat nem különbözteti meg a displasiát és a tumort. Egy citológiai preparátum alapján ennél fogva nem lehet eldönteni, hogy a betegnek nyilvánvaló karcinómája van, vagy a patológiás sejtek egy közepes vagy súlyos displasiás, in situ-karcinómás elváltozásból származnak.

4. Jól differenciált tumorok felismerése nehezen, rosszul differenciált tumorok felismerése citológiailag könnyen lehetséges.

Anyagnyerés és feldolgozás

Rutinvizsgálathoz a spontán vizelet felhasználása elegendő [37]. Jó eredmények nyerhetők öblítéses citológia segítségével, amikor katéter behelyezése után vagy a cisztoszkópos vizsgálat keretében a hólyagot kiürítjük, és 100 ml

fiziológiás konyhasó- vagy Ringer-oldattal hólyagöblítést végzünk. Ebből az oldatból 10 ml-t fel kell használni a vizsgálatához [8, 14, 34]. Ha a felső húgyutak tumorának gyanúja áll fenn, uréter katéteren keresztül a vesemenedécét kb. 5 ml fiziológiás konyhasóoldattal többször átöblítjük. Ezt a vizsgálatot kefebiopsziával lehet egészíteni [30, 44].

Az így nyert citológiai anyag további feldolgozása attól függ, milyen berendezések állnak rendelkezésre, ki végzi a citológiai lelet feldolgozását és annak milyen gyorsan kell megtörténnie [39, 40, 41].

Anyagrögzítés

Két alapvetően különböző lehetőség van az anyag rögzítésére, ill. konzerválására. A sejteket vagy a vizeletben rögzítik, ill. konzerválják, vagy mindenekelőtt tárgylemezre szeparálják, és ezután rögzítik. A vizelet fixálásánál a munkafázisok a sejtdúsítás után, a tárgylemezen való fixálás előtt történnek.

– A vizelet fixálása

A friss vizeletet (kb. 20 ml) azonos mennyiségű alkohollal vegyítik. Ennek 9 : 1 arányban 97%-os ethanolból és 37%-os formalinból kell állnia. Ennek a fixálásnak az előnyével szemben, nevezetesen, hogy időben korlátlanul eltartható, az a hátránya, hogy viszonylag nagy térfogatot igényel. A vizeletet (10–20 ml) – alternatívaként – kb. 50 mg tiomersal-sóval (kb. 1 késhegynyi) vagy tiomersal-törzsoldat 2–3 ml-jével lehet elegyíteni. A törzsoldatot 5 g tiomersalnak 100 ml desztillált vízben való feloldásával nyert szuszpenziójával készíthetjük el (fénytől védve kell tárolni, ill. megfelelő edényt kell használni).

– Tárgylemez rögzítése

A sejtdúsítás után az anyagot a tárgylemezre cseppentjük és ezen fixáljuk. A tárgylemezen a sejtszuszenziót mechanikusan, egy üvegpálcával szétkenjük, vagy a tárgylapot ferdén tartva az anyag szétterül. Ha a tárgylemezt a fixírfürdőbe merítjük, a sejtek elúszhatnak, illetve spray-vel való fixálásnál inhomogén rétegződést kapunk.

– Levegőn való szárítás

Ezt a módszert kizárólag a Giemsa-, ill. a May–Grünwald–Giemsa-féle festésnél (Pappenheim) alkalmazhatjuk. A tárgylemezt a szétkent anyaggal pormentesen legalább 20 percig szárítjuk és aztán 5 percig methanol-fürdőben fixáljuk. A festés közvetlenül ezután következik 15 percen át egy 1 : 10 arányban desztillált vízzel hígított Giemsa-oldatban. Fontos, hogy se az

öblítéshez, se a hígításhoz ne használjunk NaCl-ot, mivel ez a Giemsa-festékekkel inkompatibilis, és műtermékekhez vezet.

– *Alkoholos fixálás*

A vizsgálati anyag felcseppentése és elkenése után 20 percre éter-alkohol keverékbe merítik a tárgylemezt, amely egyenlő részben dietiléterből és 95 térfogatszázalékos ethanolból áll. A preparátum eltartható. Azonnali festés (pl. metilénkék) az alkoholos fixálás után már nem lehetséges, és egy további alkoholos színezés (pl. Papanicolaou szerint) szükséges.

– *Spray-vel való fixálás*

A spray-vel való nedves fixálás (pl. Merckofix) elve megfelel az alkoholos merítőfürdőének. A tárgylemezt, amelyen a vizsgálandó sejtek találhatók, kb. 15–20 cm távolságból 2–3-szor egyenletesen befújjuk, majd kb. 10 perces száradási idő után fixálódik. Itt sem lehetséges már a nem-alkoholos színezőanyagokkal való gyorsfestés.

Sejtdúsítási eljárások

A sejtdúsítás célja, hogy a sejt alkotórészeinek olyan koncentrációjához jussunk, amely optimális ítéletet tesz lehetővé.

– *Direkt centrifugálás*

20 ml friss vizeletet 2000–3000 U/min-nel 5–10 percig centrifugálunk. A sejtben szegény supernatánt leöntjük. Itt bevált a kónuszos centrifugacső használata, mivel a sejtek a kónuszban összegyűlnek, és így a leöntésnél nem veszítünk sejteket. Ha az üledék erősen „összeáll”, 0,2–0,5 ml fiziológiás konyhasóoldattal azt reszuszpendáljuk. A tárgylemezre az anyagot labor-, ill. egyszer használatos pipettával vagy üvegpálcával lehet felvinni.

– *Citocentrifugálás*

Ennél az eljárásnál speciális centrifugával vagy a szokásos laborcentrifugákhoz a kereskedelembe kapható rotorbetéttel a sejteket közvetlenül a tárgylemezre centrifugálják. A sejtben szegény felesleget a centrifugálásnál a töltőkonténer és a tárgylemez közötti területen leszívadják. Az eljárás előnye, hogy sok sejt konzerválható a tárgylemez kis területén. Hátránya a magas költség.

– *Membránszűrő technikák*

Ennek az eljárásnak az elve a sejteknek egy szűrőrendszerben való koncentrációján alapul, amelyet ezt követően pecséttechnikával visznek fel a tárgylemezre. A módszer előnye, hogy el lehet kerülni a citocentrifugálást, és a sejteket az objektumhordozó kis felületén lehet koncentrálni. Problémát

jelent a szennyeződés a sejteket nem tartalmazó vizeletalkotórészekkel, és a mechanikus károsodás (Millipore). Jelenleg több cég kínál különböző rendszereket (pl. Carcyt U1, Urothel).

Festési eljárások

Az azonnali és a késői citológiára való felosztásnak megfelelően meg kell különböztetni gyors és igényesebb, több lépésből álló alkoholos festési eljárásokat. Az egyszerűen és gyorsan végrehajtható azonnali festés előnyével a hiányos eltarthatóság hátránya áll szemben.

– Azonnali citológias festés

A fáziskontraszt-mikroszkópia színezés nélküli citológiai értékelés. Az üledékvizsgálatot egy speciális objektívvel végzik, amely a sejtstruktúrák jobb kontrasztos vizsgálatát teszi lehetővé. Mivel a részletek felismerése a festési módszereknél kritérium, a fáziskontraszt-mikroszkópia a tumorcitológiában alárendelt szerepet játszik. Ez a módszer az eritrociták morfológiájának a differenciálását teszi lehetővé a renális-glomeruláris és a postrenális-urothelialis hematuria között. A jellegzetes eritrocitaformákat fáziskontraszt-mikroszkópiával jól fel lehet ismerni, így ennek a módszernek gyakorlati jelentősége van.

– A metilénkék festés

Olcsó, gyorsan kivitelezhető és egyszerű eljárás. A festés nem tartós, és megvan az a hátránya, hogy a sejteknek csak egy részét lehet jól megfesteni, mert a túl magas festékanyag koncentráció miatt egy részüknél túlszínezés áll elő. Eljárás: 1 csepp metilénkéket (Löffler-oldat) és 1 csepp üledéket felviszünk a tárgylemezre úgy, hogy a cseppek összefussanak. Fedőlemezzel letakarjuk, és a preparátumot rögtön értékelni lehet.

– Jó festési eredményeket lehet elérni *gyárilag készített tárgylemekkel* (Testsimpler, Sangodiff). Ugyanúgy, mint a metilénkék festés, ezek sem tartósak (max. 24 óra). Vizeletcitológiai preparátumok Testsimpler-szel való készítésénél ügyelni kell arra, hogy az üledékcseppet ne a rétegelt tárgylemezre, hanem a fedőlemezzel applikálják. Ezután a tárgylemezt a festőanyagot tartalmazó oldalával a fedőlemezzel nyomjuk úgy, hogy az a tárgylemezt a kapilláris erő segítségével megtartsa. Ez az eljárás homogén festés eléréséhez fontos.

– Késői citológiai vizsgálat

Az időben eltolt citológiai vizsgálatnak az az előnye, hogy jobban integrálható a gyakorlatban a hétköznapi munkarendbe. Egyik lehetősége a vizelet

vizsgálattal alapján fel lehet ismerni az atípusos sejteket, de nem tud különbséget tenni, hogy ezek a sejtek magából a tumorból vagy a makroszkopikusan észrevétlen nyálkahártya displasiájából (in situ-karcinóma) származnak. Ennek a ténynek a figyelembevételével az exfoliatív vizeletcitológia találati biztonsága 69%. Ugyanakkor 5%-ban fennállt a karcinóma gyanúja, 26%-ban nem találtak tumorsejteket (1. táblázat).

1. táblázat. Áttekintés 566 felületes hólyagkarcinómában szenvedő beteg citológiai értékelésének találati biztonságáról

Citológiai lelet	n	%
Helyes pozitív	388	69
Tumorgyanús	28	5
Téves negatív	150	26
Összesen	566	100

2. táblázat. A citológia találati biztonsága a szövettani grade függvényében

Citológiai lelet	Szövettan			
	G0	G1	G2	G3/4
Pozitív	1	106	139	142
Gyanús	—	3	7	18
Negatív	5	104	28	13
Összesen	6	213	174	173

3. táblázat. Citológiai leletek százalékos aránya a grading függvényében

Citológiai lelet	G1	G2	G3/4
Pozitív	50	80	82
Gyanús	1	4	10
Negatív	49	16	8
Összesen	100	100	100

Az összes urothelkarcinóma 70%-ában a citológiai vizsgálat is pozitív volt. A citológiai diagnosztika találati biztonsága emellett lényeges mértékben függ a tumorok szövettani differenciálódási fokától: a jól differenciált (G1)

tumoroknak csak 50%-át lehet a citológia segítségével felismerni, a közepesen és rosszul differenciált tumoroknál a találati biztonság 80% felett van (2., 3., 4. táblázat).

Egybevágó leletet az esetek 62%-ában értek el. A differenciálódási fok citológiai alábecslése a szövettannal való összehasonlításban klinikailag érdektelen, az urológusnak a szövettani diagnózist kell követnie; 87 esetben mutatott a citológia rosszabb differenciálódási fokot, mint a szövettani lelet.

4. táblázat. Citológiai grading a szövettanilag meghatározott differenciálódási fok függvényében

Citológiai	Szövettan			
	G1	G2	G3/4	Összes
G1	52	24	12	88
G2	40	82	25	147
G3	14	33	105	152
Összes	106	139	142	387

Ezeknek az eseteknek 36%-ában lehetett a citológiai leletet ismételt trans-urethralis rezekcióval vagy a makroszkóposan ép nyálkahártya biopsziájával megerősíteni. Ezeknek az eseteknek 21%-ában találtak a további kórlefolyás alatt 12 hónapon belül közepesen vagy rosszul differenciált recidívát; 43%-ban nem lehetett megtalálni a citológiai overgrading magyarázatát.

Megbeszélés

Szövettanilag bizonyított hólyagkarcinómák 69%-ában a citológiai vizsgálat is hasonló eredményt ad. A találati biztonság emellett lényegében a tumorok szövettani differenciálódási fokától függ. Míg a papillómákat egyáltalán nem, a jól differenciált karcinómákat nem egészen 50%-ban diagnosztizálják citológiai vizsgálattal. A rosszul differenciált karcinómák eseteiben helyes pozitív citológiai diagnózis százalékos aránya 80 és 90% között van [3, 5, 8, 9].

A magyarázat a citológia nem kielégítő találati arányára jól differenciált karcinómák esetében az egyes sejt hiányos pathoanatómiájából következik. Ezt a feltételezést az a tapasztalat támasztja alá, hogy a jól differenciált urothelkarcinómáknak mintegy 50%-át más eljárásokkal sem lehet rosszindulatúként felismerni: a citofotometria magas százalékos arányban talál euploid sejteket [18, 29] és a flow-citometria sincs abban a helyzetben, hogy G1-karcinómát kielégítő módon rosszindulatúként ismerjen fel [7, 13, 16, 55].

Az automatikus képanalízishez és a morfolometriához újabban olyan várakozások fűződnek, hogy segítségükkel olyan kritériumokat lehet találni, amelyekkel jól differenciált karcinómákat biztosan fel lehet ismerni; mindedig azonban ezek a remények nem teljesedtek be [4, 24, 27, 46, 54]. Ez idő szerint más markerek sem nyújtanak jobb lehetőséget G1-tumrok kóris-mézéséhez. A kromoszóma-analízis költséges, és csak kevés központban hajtható végre; túlnyomórészt normális státust mutat ki, egyes esetekben mégis idejekorán felismeri a pszeudodiploidiát. A karcino-embriónális anti-gén (CEA) és az ABO antigenitás összehasonlítva G1-tumoroknál lényegében a normális hólyagnyálkahártyának felel meg [10, 11, 19, 20, 31, 35, 47, 48, 52].

Csaknem minden, itt ismertetett vizsgálati módszerben közös, hogy annál a betegcsoportnál, amelynek jól differenciált tumorjait a fenti módszerek segítségével felismerték, magasabb recidíva-gyakoriság és rosszabb kórlefo-lyás volt megfigyelhető, mint azoknál, akiknek a tumorjait a módszerek nem mutatták rosszindulatúnak. Így a citofotometria és az ABO-antigenitás meg-határozása a G1-karcinómán belül különböző prognózissal rendelkező szub-populációkat fedhet fel.

Felmerül a kérdés, hogy van-e jelentősége a klinikus számára a nem kielégítő citológiai találati biztonságnak jól differenciált karcinómák felisme-résénél? Ennek a kérdésnek a megválaszolásánál lényeges felismerés az a

5. táblázat. A differenciáltsági fok relatív gyakorisági eloszlá-sa az infiltráció mélységének függvényében, %-ban

	<i>n</i>	G1	G2	G3
Ta	942	65	32	3
T1	462	13	48	39
T2/3a	235	2	34	64
T3b/4	87	–	15	85

tény, hogy az exfoliatív vizeletcitológia nem tudja megkülönböztetni, hogy az atipikus sejtek tumorokból vagy a makroszkopikusan ép hólyagnyálka-hártya displasiájából származnak-e. Exofitikus papilláris jól differenciált karci-nómák nem kerülnek el a cisztoszkópos értékelést, jól differenciált epitheldis-plasiáknak nincs jelentőségük a beteg kórlefolyására [21]. Ennek következté-ben jól differenciált lézióknál a tumor exfoliatív vizeletcitológiával való kimutatásának klinikailag nincs jelentősége (5. táblázat).

Több mint 1700 hólyagkarcinóma analízise azt mutatja, hogy az izomba terjedő karcinómáknak kevesebb mint 1%-a jól differenciált. Ez azt jelenti,

hogy rendszerint csak a felszíni tumorok kerülnek el a citológiai diagnózist. Ezzel éles ellentétben, az in situ-karcinómát, amely meghatározás szerint rossz differenciálódási fokot mutat, több mint 90%-ban felismerik (6. táblázat).

6. táblázat. A vizeletcitológia találati biztonsága az in situ-karcinómánál

Vizeletcitológia–primer Tis		
Szerző	n	Pozitív
Melamed és mtsai	18	18
Riddle és mtsai	25	19
Farrow és mtsai	69	69
Jakse és mtsai	20	19
	132	125 (95%)

Jól ismert, hogy a jól és közepesen differenciált felületes urotheliális karcinómához társult in situ-karcinóma kedvezőtlen prognózist jelent [1, 12, 17, 21, 49, 50, 53]. A szekunder in situ-karcinóma klinikai tünetei csekélyek. Cisztoszkóppal nézve lapos vöröses vagy sárgás területként jelenik meg, amelyet normálisnak vélhetünk, így nem kerül kórismézésre. Emiatt a vizeletcitológia a kvadránsbiopszia mellett különleges jelentőségre tesz szert az elsődleges vagy másodlagos in situ-karcinómában szenvedő betegek diagnosztikájában és kórlefolyásának ellenőrzésében [32].

A differenciálódási fok meghatározásának tekintetében a citológiai és a szövettani diagnózis 60–70%-ban megegyezik. Az irodalomban gyér számú adat található a citológiai grading jelentőségével kapcsolatban [5]. A differenciálódási fok citológiai alábecslésének klinikai jelentősége nincs, a szövettani diagnózist kell a terápia tervezésének alapjául venni.

Az esetek több mint felében, amelyekben a citológia rosszabb differenciálódási fokot adott meg, mint a szövettan, sem egy ismételt transurethralis rezekció, sem a kvadránsbiopszia, sem egy idő előtt fellépő recidíva nem tudta az elsődleges citológiai diagnózist szövettanilag megerősíteni.

Ezt vagy a szövettani klasszifikációs csoporton belüli prognosztikusan kedvezőtlen szubpopuláció citológiai diagnózisa (G1, 2, 3) magyarázza, vagy displasiák felismerése, amelyek cisztoszkópiával és biopsziával nem kerülnek diagnosztizálásra.

Az exfoliatív vizeletcitológia a kórlefolyás ellenőrzésében

A hólyagkarcinóma miatt végzett tumorrezekció után 229 beteget vizsgáltak citológiaiag rendszeresen a további kórlefolyás ellenőrzése során. Az eredményeket összehasonlították 210, húgyúti tumortól mentes beteg citológiai vizsgálataival.

Tumormentes betegek citológiai lelete	Urotheltumor az anamnézisben	
	nem (%)	igen (%)
Helyes negatív	78	87
Tumorgyanú	10	8
Téves pozitív	12	5
Összes	210	229

Az eredmények azt mutatják, hogy az exfoliatív vizeletcitológiát mint screening módszert a húgyúti tumorok keresésében nem szelektált betegek-nél a téves pozitív leletek magas aránya miatt nem szabad használni. Ezzel szemben a citológia magas találati biztonságot ér el a hólyagtumoros betegek kórlefolyásának ellenőrzésében.

Ezen túlmenően 11 esetből 7-ben, amelyben úgynevezett téves pozitív leletet állapítottak meg, 6 hónapon belül cisztoszkópiával és szövettanilag is hólyagtumor-recidívát diagnosztizáltak. Eszerint ezekben az esetekben nem annyira téves pozitív leletekről, mint inkább nyilvánvalóan citológiaiag korán felfedezett recidívákról van szó.

A hólyagkarcinómás betegek kórlefolyásának ellenőrzésében külön problematikát jelentenek a recidívák intravesicalis kemoprofilaxisaként alkalmazott citosztatikus anyagok (Adriamycin, Mitomycin C). Ezek az anyagok hámszövet-elváltozásokhoz vezetnek, amelyeket gyakran csak nehezen lehet a tumor okozta atípiáktól elhatárolni. Az instillációs terápia után a tipikus reaktív sejtelváltozások a következők: főleg citoplazmatikus, csekély mértékben nukleáris vakuolizáció, részben világos sejt- és sejtmagnagyob-bodás a sejtvastagság növekedése nélkül és a polimorfia.

Az effektív instillációs terápia lényege, hogy a tumorsejteket inaktiválja. A sejtmagok litikusan degenerálódnak, homogénen festődnek a fehérje-dena-

turáció jeleként. A tumor rezekciója is az urothel degeneratív elváltozásaihoz vezet, amelyek hibás diagnózisok okozóivá válhatnak. Mégis, már három nappal az operáció után, a citológia megbízható eljárás a displasiáknak vagy az inkomplett rezekcióknak a kimutatására [33].

A citológia rendszerint csak a G1-tumorerok vagy enyhe displasiák (melyeknek nincs betegségértékük) eseteiben nem ad információt, míg a prognosztikusan kedvezőtlen displasiák (D2, 3; in situ-karcinóma) vagy a rosszabbul differenciált tumorok citológiai vizsgálattal biztosan felismerhetők. Így ez kínálkozik a felületes, jól differenciált tumorban szenvedő betegek kórlefolrásának ellenőrzésére (Ta G1); negatív citológia esetén meghosszabbíthatja a két cisztoszkópiai kontroll közötti intervallumot pl. 3-ról 4 hónapra [34]. Pozitív citológiai lelettel rendelkező betegeknek ezzel szemben negatív cisztoszkópos lelet mellett is sűrű kontrollra van szükségük. Ezek azok a betegek, akiknek hasznukra válhat az intravesicalis terápia, ha az izomba terjedő tumor kizárható.

A felső húgyutak tumorjainak citológiai diagnóza

Az exfoliatív vizeletcitológia fontos a vesemedence- és az urétertumorerok elsődleges diagnosztikájában, valamint a húgysavkő biztos differenciálásában. Ennek a kérdésnek a vizsgálatára egy tanulmányt készítettünk, 120 felső húgyúti köves beteggel, 150 egészséges kontrollszeméllyel és 52 vesemedence-tumorban szenvedő beteggel.

7. táblázat. A citológia találati biztonsága a vesemedence- és urétertumorerok értékelésében, %-ban

Citológia	Betegek	Egészséges kontroll	Vesemedence-tumorerok
<i>n</i>	120	150	52
Normális	79	91	17
Atípia	12	6	–
Tumorgyanú	5	< 2	16
Tumor	4	< 2	67

A citológiai leletek eredményeit a 7. táblázatban ábrázoltuk. Az urológiai-lag egészséges kontrollszeméllyeknél 91%-ban találtunk normális leletet, a kőhordozóknál csak 79%-ban. Ebben a csoportban 12%-ban atípiák voltak

találhatók, 9%-ban feltételezhető volt a tumor, vagy kifejezett volt a tumor gyanú. Ez azt jelenti, hogy egy egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva a húgyúti betegeknél 10%-os téves pozitív citológiai lelettel kell számolni.

A vesemedence- és urétertumorban szenvedő betegek csoportjában a tumort csak az esetek 67%-ában diagnosztizálták citológiailag helyesen. Ezek az eredmények összefoglalva azt mutatják, hogy az exfoliatív vizeletcitológia a vesemedence tumorjainál mint kizárólagos diagnosztikus eljárás a terápia tervezésében csak kevésbé segít.

Összefoglaló értékelés

Az exfoliatív vizeletcitológiát nem vették fel a Rákellenes Nemzetközi Szövetség (UICC 1978) diagnosztikájának minimálkövetelményei közé. A rosszul differenciált karcinómák és súlyos displasiák, ill. in situ-karcinóma felismerésénél alkalmazott citológiai vizsgálatok magas találati biztonsága alapján ennek az eljárásnak mégis, kiegészítő jelleggel ugyan, de az elsődleges hólyagtumor-diagnosztika állandó részévé kellene válnia, a cisztoszkópia és a kvadránsbiopszia mellett. Az érzékenysége 69 és 74% között mozog, ahol ez az alacsony érzékenységi lényegében a jól differenciált karcinómák terhére mutatkozik, amelyeket citológiailag nem lehet biztosan felismerni. Citológiai vizsgálatokkal nem tudjuk eldönteni, hogy az atipikus sejtek tumorokból vagy nyálkahártya-displasiákból származnak-e. De éppen ezen a tényen alapul az exfoliatív vizeletcitológia jelentősége a differenciáltsági fok meghatározásánál. Ha a szövettani értékeléssel ellentétben rossz differenciáltsági fokkal állunk szemben, az esetek nagy százalékában számolnunk kell a kísérő in situ-karcinómával. Tudományos kérdések megválaszolásához a szubjektív vizeletcitológiát objektíválható és reprodukálható eljárásokkal, pl. citofotometriával kellene kiegészíteni.

A specifitás értékelésénél különbséget kell tenni azok között a betegcsoportok között, akik hólyagtumor-kezelés utáni ellenőrzés alatt állnak, és azok között a betegek között, akik nem urothel-karcinóma miatt állnak urológiai kezelés alatt. A kórlefolyás ellenőrzése alatt a specifitás láthatóan magasabb, mint a nem szelektált betegcsoportban. Kevesebb mint 5%-ban kell téves pozitív lelettel számolni.

Igy az exfoliatív vizeletcitológia elvégzésének indikációi lehetnek a mikro- és makrohématuria minden esete, nem tisztázott alguria, dizuria és minden, a húgyutak tumorjára utaló gyanú. Különös hangsúlyt kell helyezni alkalmá-

zására mint kísérő vizsgálatra a primer hólyagtumor-diagnosztikában a miatt a lehetőség miatt, hogy azokat a displasiákat és in situ-karcinómákat, amelyek a biopsziás vizsgálattal elkerülhetik a figyelmet, így diagnosztizálni tudjuk.

Irodalom

- [1] ALTHAUSEN, A. F., PROUT, G. R., DALY, J. K., Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J. Urol.* 116:575 (1976)
- [2] BARNES, R. et al., Changes in grade and stage of recurrent bladder tumors. *J. Urol.* 118:177 (1977)
- [3] BEYER-BOON, M. E. et al., The efficacy of urinary cytology in the detection of urothel tumors. *Urol. Res.* 6:3–12 (1978)
- [4] BOON, M. E. et al., Morphometric differences between urothelial cells in voided urine of patients with grade I and grade II bladder tumours. *J. Clin. Pathol.* 34:612–615 (1981)
- [5] BUSCH, C. et al., Malignancy grading of epithelial bladder tumors. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 11:143–148 (1977)
- [6] DALESIO, O. et al., Prognostic factors in superficial bladder tumors. *J. Urol.* 129:730 (1983)
- [7] DEVONEC, M. et al., Flow cytometry of low stage bladder tumors. Correlation with cytologic and cystoscopic diagnosis. *Cancer* 49:109–118 (1982)
- [8] ESPOSTI, P. L., EDSMYR, F., TRIBUKAIT, B., The role of exfoliative cytology in the management of bladder carcinoma. *Urol. Res.* 6:197–200 (1978)
- [9] ESPOSTI, P. L., ZAJICEK, J., Grading of transitional cell neoplasms of the urinary bladder from smears of bladder washings – a critical review of 326 tumors. *Act. Cytol.* 16:529 (1972)
- [10] FARLOR, W. H., WARD, R. M., Prognosis in early carcinoma of the bladder based on chromosomal analysis. *J. Urol.* 119:44 (1978)
- [11] FARLOR, W. H., WARD, R. M., Cytogenic analysis: a potential index for recurrence of early carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 115:49 (1976)
- [12] FARROW, G. M. et al., Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res.* 37:2794–2798 (1977)
- [13] FARSUND, T., HOESTMARK, J. G., LAERUM, O. D., Relation between flow cytometric DNA distribution and pathology in human bladder cancer. *Cancer* 54:1771–1777 (1984)
- [14] FLANAGAN, M., MILLER, A., Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J. Urol.* 119:42–43 (1978)
- [15] GRANBERG-OHMAN, I. et al., Papillary carcinoma of the urinary bladder – a study of chromosomal and cytofluorometric DNA analysis. *Urol. Res.* 8:87–93 (1980)
- [16] GUSTAFSON, H., TRIBUKAIT, B., ESPOSTI, P. L., DNA profile and tumor progression in patients with superficial bladder tumors. *Urol. Res.* 10:13–18 (1982)
- [17] HENEY, N. M. et al., Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J. Urol.* 120:559–560 (1978)
- [18] HOFSTADTER, F. et al., Biological behaviour and DNA cytophotometry of urothelial bladder carcinoma. *Br. J. Urol.* 56:289–295 (1984)
- [19] JAKSE, G., HOFSTADTER, F., Further experiences with the specific red cell adherence test (SRCA) in bladder cancer – a histological and cytological study. *Eur. Urol.* 4:356–360 (1978)
- [20] JAKSE, G., HOFSTADTER, F., MARBERGER, H., Werte der Harnzytologie und Quadrantenbiopsie bei oberflächlichen Blasenkarzinomen. *Akt. Urol.* 11:309–315 (1980)
- [21] JAKSE, G. et al., Sequentielle Blasenschleimhautbiopsie beim Urothelkarzinom der Harnblase. *Verh. dtsch. Ges. Urol.* 37:200 (1986)
- [22] JOCHAM, D., GOTTINGER, E., SCHMIEDT, E., Stellenwert der Urinzytologie in der urologischen Diagnostik. *Urol. A* 21:79–83 (1982)
- [23] KARRER, P. et al., Ergebnisse der Computertomographie beim Staging von Blasentumoren. *Akt. Urologie* 11:341–344 (1980)

- [24] KLEIN, F. A. et al., Flow cytometry follow-up of patients with low stage bladder tumors. *J. Urol.* 128:88 (1982)
- [25] KOLLE, P., AEIKENS, B., Möglichkeiten und Ansatzpunkte einer meßtechnischen cytologischen Auswertung von Urothelzellen zur Krebsdiagnostik mit Hilfe mikroskopischer Verfahren und digitaler Bildverarbeitung. *Urologe A* 24:301–304 (1985)
- [26] KOSS, L. G., Urinary cytology – The subjective diagnostic clues and their evaluation by computer. *Int. Act. Cytol.* 1:202–206 (1979)
- [27] KOSS, L. G., BARTELS, P. H., WIED, G. L., Computer-based diagnostic analysis of cells in the urinary sediment. *J. Urol.* 123:846–849 (1980)
- [28] KOSS, L. G. et al., Hierarchic classification of multiple types urothelial cells by computer. *Anal. Quant. Cyt.* 2:166–174 (1980)
- [29] LEDERER, B. et al., Zytophotometrische Untersuchungen von Tumoren des Übergangsepithel der Harnblase – Vergleich zytophotometrische Untersuchungsergebnisse mit dem histologischen Grading. *Beitr. Path.* 147:379–389 (1972)
- [30] LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R., AL-ABADI, H., Lavage-Zytologie von Nierenbecken und Harnleiter unter besonderer Berücksichtigung von Tumoren. *Urologe A* 21:84–91 (1982)
- [31] LIMAS, C. et al., A. B. H Antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. *Cancer* 44:2099–2107 (1979)
- [32] LOENNING, S. et al., Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. *Br. J. Urol.* 50:496–501 (1978)
- [33] MÜLLER, F., KRAFT, R., ZINGG, E., Exfoliative cytology after transurethral resection of superficial bladder tumors. *Br. J. Urol.* 57:530–534 (1985)
- [34] MURPHY, W. M. et al., The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J. Urol.* 126:320–322 (1981)
- [35] ORJASAEETER, H. et al., Carcinoembryonic antigen (CEA) in plasma of patients with carcinoma of the bladder/urethra. *Cancer* 42:287–295 (1978)
- [36] PAPANICOLAOU, G. N., MARSHALL, V. F., Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* 101:519 (1945)
- [37] PEARSON, J. C., KROMHOUT, L., KING, E. B., Evaluation of selection and preservation technique for urinary cytology. *Act. Cytol.* 25:327–333 (1981)
- [38] RATHERT, P., PREISS, H., Urinzytologie: Aussagefähigkeit verschiedener Färbemethoden und Techniken. *Diagnostik* 11:395–396 (1978)
- [39] ROTH, ST., RATHERT, P., Praxis der Urinzytologie. TEIL I: Indikationen, Materialgewinnung und Materialfixierung. *Urologe B* 28:75 (1988)
- [40] ROTH, ST., RATHERT, P., Praxis der Urinzytologie. TEIL II: Methoden der Zellanreicherung. *Urologe B* 28:141 (1988)
- [41] ROTH, ST., RATHERT, P., Praxis der Urinzytologie. TEIL III: Färbungen und Überblick. *Urologe B* 28:201 (1988)
- [42] RÜBBEN, H. et al., Grading of transitional cell tumors the urinary tract by urinary cytology. *Urol. Res.* 7:83–91 (1979)
- [43] RÜBBEN, H., DAHM, H. H., LUTZEYER, W., Klinische Diagnostik beim Blasenkarzinom. *Onkol.* 5:225–232 (1980)
- [44] RÜBBEN, H. et al., Value of exfoliative urinary cytology for differentiation between uric acid stone and tumor of upper urinary tract. *Urology* 6:571–573 (1982)
- [45] RÜBBEN, H., Neue Aspekte der Blasentumordiagnostik. *Urologe A* 22:238–240 (1983)
- [46] DE SANCTIS, P. N. et al., Morphologic quantitation of nuclear size in various grades of transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 20:196 (1982)
- [47] SANDBERG, A. A., Chromosome markers and progression in bladder cancer. *Cancer Res.* 37:2950–2956 (1977)
- [48] SADOUGH, N. et al., Prognostic value of cell surface antigen using immunoperoxidase methods in bladder carcinoma. *Urology* 20:143 (1982)
- [49] SCHADE, R. O. K., SWINNEY, J., Precancerous changes in bladder epithelium. *Lancett* II:943–946 (1968)
- [50] SCHADE, R. O. K., SWINNEY, J., The association of urothelial atypism with neoplasia: its importance in treatment and prognosis. *J. Urol.* 109:619–622 (1973)

- [51] SCHÜLLER, J. et al., Intravesical ultrasound tomography in staging bladder carcinoma. *J. Urol.* 128:264 (1982)
- [52] SHEVCHUK, M. M., FENOGLIO, C. M., RICHART, R. M., Carcinoembryonic antigen localization in benign and malignant transitional epithelium. *Cancer* 47:899–905 (1981)
- [53] SOLOWAY, M. S. et al., Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J. Urol.* 120:57–59 (1978)
- [54] TANKE, H. J., PLOEM, J. S., JONAS, U., Kombinierte Durchflußzytophotometrie und Bildanalyse zur automatisierten Zytologie von Blasenepithel und Prostata. *Akt. Urol.* 13:109–115 (1982)
- [55] TRIBUKAIT, B., ESPOSTI, P. L., Quantitative flow-microfluorometric analysis of the DNA in cells from neoplasms of the urinary bladder: Correlation of aneuploidy with histological grading and the cytological findings. *Urological Res.* 6:201–205 (1978)
- [56] TRIBUKAIT, B., GUSTAFSON, H., ESPOSTI, P. L., The significance of ploidy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors: a study of 100 untreated cases. *Br. J. Urol.* 54:130–135 (1982)

Az endoszkóposan épnek látszó urothelium valós állapotának tisztázása multiplex térképbiopsziákkal

Kolozsy Z.

*Jósa András Kórház, Urológiai Osztály
4400 Nyíregyháza, Szent István út 68.*

Mai ismereteink szerint a húgyhólyag tumoros megbetegedése krónikus, heterogén, polikronotóp – tehát térben és időben multiplex – neoplasztikus jelenség. Pánurotheliális természetű, hiszen a teljes urothelium érintkezik a vizeletben levő karcinogén anyagokkal.

A hólyagtumrok karcinogenezise többfázisú folyamatnak tekinthető, iniciáló és promoteáló tényezők hatására jön létre az irreverzibilis végstádium, a látható tumor.

A karcinogén anyagok hatására az urotheliumban proliferatív folyamatok játszódnak le, melyek endoszkóposan általában nem észlelhetők, csak az urotheliumból vett biopsziás anyagok hisztopathológiai vizsgálata fedti fel meglétüket.

I. A látható tumort megelőző intraepiteliális proliferatív jelenségek: prekancerózus elváltozások az endoszkóposan ép urotheliumban

A látható tumor megjelenését intraepithelialis proliferatív léziók előzik meg, endoszkóposan nem észlelhető hiperplasiát, displasiát, in situ-karcinómát mutathat ki a kórszövettani vizsgálat. Ezen intraurothelialis neoplasiák (a továbbiakban IUN) az urothelium diffúz neoplasztikus érintettségét jelzik, és térben vagy időben összefüggésben állnak hasonló hisztológiai típusú karcinóma megjelenésével.

Úgy tűnik, a húgyhólyagtumorok kifejlődése „kettős úton” megy végbe. A „papilláris” és „nem papilláris” út különválasztása fontos, hiszen a „noninvazív” és „invazív” tumorok – mint ezen kifejlődési utak látható eredményei – hisztopathológiai jellemzőiket, klinikai viselkedésüket és pathogenezisüket tekintve is különböznek egymástól.

Míg egyfelől a diffúze nyugtalan, gócokban displasiát, in situ-karcinómát hordozó urothelium több területe mutatna egyidejűleg malignus transzformációt („field-change”), mely általában szolid szerkezetű, erősen dedifferenciált invazív tumort eredményez, addig a főként papilláris konfigurációjú felületes tumorok „monoklonális” eredetűek lennének.

Ha az érintett urothelium-területek nagyságában van is eltérés, mind a noninvazív, mind az invazív formánál kulcsszerepet tölt be az endoszkóposan épek látszó urothelium hisztopathológiai nyugtalansága és atípiája. A displasia, in situ-karcinóma (IUN) manifeszt tumor potenciális veszélyét jelzi. *Korai felismerése kulcskérdés.*

Az endoszkóposan épek látszó urothelium valós állapotának megítélését az urothelium hidegbiopsziás feltérképezése teszi lehetővé.

II. A látható tumort kísérő intraurotheliális neopláziák

Cisztektómiás preparátumok feldolgozásából és a multiplex térképbiopsziák eredményeiből azt is tudjuk, hogy a látható tumort nemcsak *megelőzik*, de *kísérik is* az endoszkóposan vagy szabad szemmel nem észlelhető displasiás, in situ-karcinómás folyamatok.

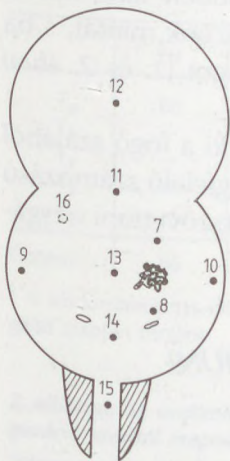
A látható tumor közvetlen környezetében vagy a hólyag távolabbi pontjain levő intraurotheliális neoplasiák (IUN) egyfelől szoros összefüggésben vannak a tumor hisztopathológiai sajátosságaival (szöveti típus, konfiguráció, grádus, stádium), másfelől prognosztizálják a tumor várható biológiai viselkedését (recidíva, progresszió).

Törekedni kell arra, hogy minden tumoros vagy tumorgyanús elváltozást tartalmazó hólyag belső felszínének valós állapotáról legalább egyszer pontos képet nyerjünk.

Multiplex térképbiopszia első alkalommal: minden hólyagtumoros betegben ajánlatos a látható tumor első TUR-ja során elvégezni a nyálkahártya hidegbiopsziás feltérképezését is.

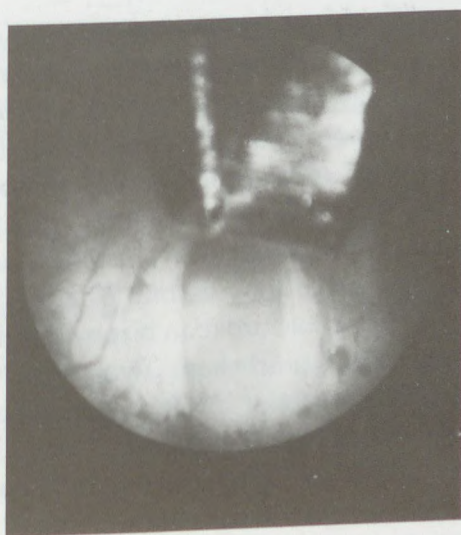
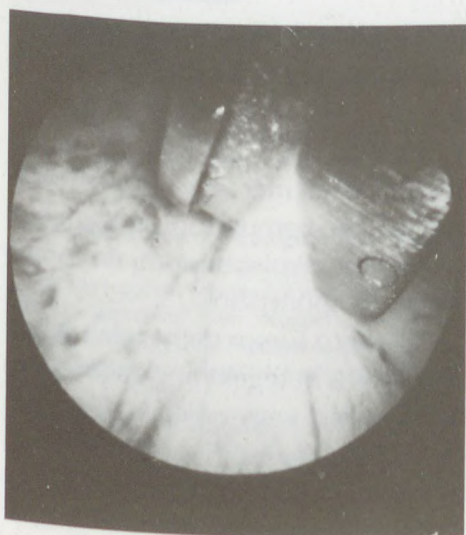
Multiplex térképbiopszia az utánkövetés során: a tumoros beteg utánköveteése során a mapping ismételt elvégzése indokolt pozitív vizeletcitológiai lelet, korábban pozitív térképbiopszia (IUN), recidív tumor esetén.

A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Jósa András Kórház Urológiai Osztályán 1979 és 1989 között 291 urothelialis tumoros beteg (357 tumor) és 6



1. ábra: Multiplex hideg térképbiopsziás séma Rübben után

A merev szárú fogóval vett biopsziás anyagok számozása: 7. anyag: a tumor szélétől 0,5 cm-re 12 óra irányában; 8. anyag: a tumor szélétől 0,5 cm-re 6 óra irányában; 9. anyag: a jobb oldalfalról; 10. anyag: a bal oldalfalról; 11. anyag: a vertexről; 12. anyag: az elülső falról; 13. anyag: a hátsó falról; 14. anyag: a trigónumról; 15. anyag: a prostaticus húgycsőből; 16. anyag: egyéb, gyanús területről a hólyagban



2. ábra: A merev szárú fogóval megfogott urothelium (balra) és a biopszia helye (jobbra)

nem urothelialis eredetű hólyagtumoros beteg kivizsgálása és gyógykezelése során végeztünk multiplex hideg térképbiopsziát, összesen 519 alkalommal. A biopsziák többségére a tumorok TUR-jával egy időben, kisebb részükre az utánkövetés alkalmával került sor.

A mappinget általános vagy spinális anesztéziában végezzük. A rezektoszkóp hüvelyébe vezetett merev szárú fogóval a Rűbben által közölt sémának megfelelően 9, előre meghatározott helyről veszünk mintát, s ha gyanús területet látunk a hólyagban, onnan külön anyagot (1. és 2. ábra) gyűjtünk.

A kicsípett szövetmintát a műtősnő tűre szúrva emeli ki a fogó szájából (így nem roncsolódik a szövet), majd a lokalizációnak megfelelő számozású kis üvegbe teszi. Külön üvegekben, szeparáltan küldjük kórszövettani vizsgálatra.

1. Összefüggés az intraurothelialis neoplasiák (IUN) és a látható tumor hisztopathológiai jellemzői között

A korábban említett 357 urothelialis tumor stádium és gradus szerinti megoszlását, ill. konfigurációját az 1. és 2. táblázat mutatja.

A tumor felismerésekor 197 betegnek felületes tumora volt (158 Ta stádiumú, 39 T1 stádiumú), míg 94 betegben a tumor T2–T4 stádiumban jelentkezett.

a) A vizsgált 291 urothelialis tumoros betegből 113-ban (38,8%) mutatott ki a minták hisztopatológiai vizsgálata az épnek látszó urotheliumban legalább egy alkalommal IUN-t (3. táblázat).

A tumoros betegek közel 40%-a IUN pozitív.

E 40% tehát a stádiumtól és grádustól függetlenül már eleve a „high-risk” csoportba tartozik, hiszen mint azt a továbbiakban bemutatom, IUN jelenléte a primer tumor környezetében vagy a hólyag távolabbi pontjain fontos prognosztikai jel a *recidíva* és a *progresszió* szempontjából.

E tumorhordozókban bizonyított, hogy a látható tumor nem izolált jelenség, a teljes urothelium „nyugtalan”, beteg. Ezek a betegek megkülönböztett utánkövetést, adott esetben kiegészítő kezelést vagy radikálisabb sebészeti terápiát igényelnek.

A 357 tumorból 114-et kísért endoszkóposan nem észlelhető IUN. Ez 32%-os gyakoriságnak felel meg (114/357). Az urothelialis tumorok 1/3-a mellett az épnek látszó urotheliumban IUN található!

b) IUN csak urothelialis tumorokat kísért. A fentebb említett 6 beteg 9 nem urothelialis tumorának TUR-ja során végzett mappíngék egyetlen alkalommal sem mutattak ki IUN-t.

1. táblázat. Az urothelialis tumorok stádium és grádus szerinti megoszlása*

	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	Összes
T _A	66	104	38	2	210
T ₁	—	15	20	5	40
T ₂	—	3	16	12	31
T ₃	—	2	14	52	68
T ₄	—	—	—	8	8
Összes	66	124	88	79	357

* A stádiumbeosztás differenciált TUR-t követő hisztopathológiai vizsgálat alapján történt.

2. táblázat. Az urothelialis tumorok konfiguráció szerinti megoszlása

Papilláris	266 tumor
Szolid	62 tumor
Papilláris-szolid	29 tumor *

3. táblázat. Az intraurothelialis neoplasiák súlyosságának fokozat szerinti megoszlása*

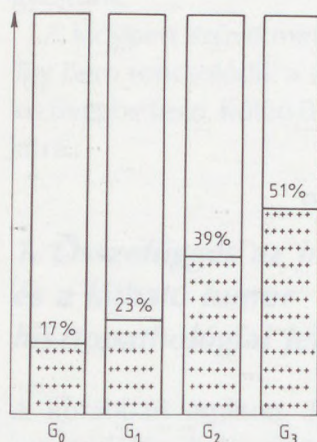
Enyhe displasia	48 beteg
Középsúlyos displasia	15 beteg
Súlyos displasia	12 beteg
Tumor az épnek látszó urotheliumban	38 beteg
IUN összesen:	113 beteg

* Minden betegben csak a legsúlyosabb eltérést vettük figyelembe. In situ-karcinómát csak olyan betegben találtunk, akiben a mapping tumoros folyamatot is igazolt, így az in situ-karcinóma külön csoportban nem szerepel. Mindössze 12 betegünkben mutatkozott egyszerű hiperplasia önmagában, így ezen elválasztás prognosztikai jelentőségének vizsgálatától eltekintünk.

c) Az IUN gyakorisága a tumor grádusával párhuzamosan emelkedik. Mint a 3. ábra és a 4. táblázat mutatja, az IUN gyakorisága a látható tumor malignitási fokozata szerint változik. A G0-ás tumorok 17%-át (11/66), a G1-esek 23%-át (29/124), a G2-esek 39%-át (34/88), a G3-as tumoroknak

pedig 51%-át (40/79) kíséri IUN. Az alacsony (G0, G1) és a magas (G2, G3) grádusú tumorcsoportok között – χ^2 próbával vizsgálva – IUN vonatkozásában igen erősen szignifikáns a különbség ($p=0,0001$).

Fontos bizonyítéka ez a hólyagtumrok panurothelialis természetének, hiszen egy adott tumor és az azt grádustól függő gyakorisággal kísért IUN egy és ugyanazon urothelium malignitási potenciáljának különböző fokozatú megnyilvánulása.



3. ábra: Az IUN gyakorisága a tumor grádusa szerint változik

4 táblázat.

	IUN pozitív	IUN negatív	Összes
G ₀	11	55	66
G ₁	29	95	124
G ₂	34	54	88
G ₃	40	39	79
Összes	114	243	357

d) Az invazív tumorokat közel kétszeres gyakorisággal kíséri IUN. A felületes (Ta, T1 stádiumú) tumoros hólyagban 26%-ban (65/250), az invazív (T2–T4) tumoros hólyagban 46%-ban (49/107) látható IUN. A különbség szignifikáns ($p=0,001$).

e) A tumort kísérő IUN gyakorisága összefügg a tumor konfigurációjával. Míg a 266 papilláris növekedési jellemzőket mutató hólyagtumorból 68

mellett (25,6%), a 62 szolid tumorból 29 mellett (47%), a 29 papilláris-szolid tumorból 17 mellett (59%) mutatott IUN-t az urothelium.

A fenti számok azt jelentik, hogy betegeinkben *minden negyedik* papilláris tumor mellett találunk IUN-t, míg a szolid vagy papilláris-szolid tumorok közül *minden második* mellett, alátámasztva a szolid tumorok már induláskor kedvezőtlen hisztopathológiai tulajdonságait, előrevetítve azok agresszív lefolyását. A különbség szignifikáns ($p \leq 0,001$).

f) A *multiplex tumorokat kétszeres gyakorisággal kíséri IUN*. 291 betegből 79 betegben, 85 alkalommal jelentkezett a tumoros folyamat multiplex formában, míg 212 betegnek 272 szoliter tumora volt. 46 multiplex tumornál találtuk pozitívnak a térképbiopsziás mintákat – 54% (46/85), míg 68 szoliter tumornál volt hasonló a lelet – 25% (68/272). A különbség szignifikáns ($p \leq 0,0001$).

2. Összefüggés az intraurothelialis neopláziák (IUN) és a tumoros recidíva között

Onkológiai szempontból a húgyhólyag speciális helyzetben lévő szervnek tekinthető. Míg a sebész számára a karcinóma diagnózisa sok esetben egyet jelent az adott szerv eltávolításával, az urológus a hólyagtumor kezelése során – kihasználva a TUR biztosította egyedülálló lehetőségeket – a megengedhető legkonzervatívabb megoldásra törekszik, megőrizve a hólyag- és szexuális funkciót. A hólyagtumor sokszor radikálisan gyógyítható, máskor évekig, évtizedekig kezelhető, uralható anélkül, hogy a szervet eltávolítsunk. Szükség van azonban olyan módszerek alkalmazására, amelyek prognosztizálják a recidívát, sőt adott esetben figyelmeztetnek az *előrehaladottabb recidíva* veszélyére, valószínűségére.

A multiplex hideg térképbiopsziákból származó információk felhasználásának egyik fő területe a recidíva előrejelzése.

Fontos prognosztikai következtetések adódnak, ha az IUN-os és nem IUN-os csoportban összehasonlítjuk a *recidívák* gyakoriságát, illetve az *előrehaladottabb recidívák*at, azaz a tumoros folyamat *progresszióját* is tanulmányozzuk.

Az IUN-os betegcsoport tagjai e szempontból fokozottan veszélyeztetettek.

A recidíva és a progresszió szempontjából a felületes tumorok viselkedését vizsgáltam.

Az általam vizsgált időszakban 232 beteget operáltunk *felületes* (Ta, T1 stádiumú) tumorral; 197 betegnél történt mapping, s ebből a későbbiekben

161 jelent meg gondozáson. Így a recidíva és progresszió szempontjából értékelem e betegcsoportot. Az utánkövetési idő az 5. táblázatban található.

a) A térképbiopszia 53 betegben járt pozitív eredménnyel, 108-ban negatívval.

5. táblázat. A 161 kontrollvizsgálaton megjelent beteg utánkövetési ideje

6–12 hónap között	11 beteg	7%
12–24 hónap között	22 beteg	14%
24–36 hónap között	29 beteg	18%
36–48 hónap között	33 beteg	20%
48–60 hónap között	14 beteg	9%
60 hónap fölött	52 beteg	32%

Köveltük tehát:

1 éven túl	a betegek	93%-át
2 éven túl	a betegek	79%-át
3 éven túl	a betegek	61%-át
4 éven túl	a betegek	41%-át
5 éven túl	a betegek	32%-át

Összesen 74 „mappingses” betegben lépett fel recidíva (46%), 34 betegben az IUN pozitív csoportból, 40-ben az IUN negatív betegek közül. *Felületes tumorosoknál az IUN pozitív betegek 64%-ában (34/53), az IUN negatív betegek 38%-ában (40/108) recidivál a tumor.*

A pozitív csoportban tehát a recidíva *másfélszeres*. A különbség szignifikáns ($p \leq 0,01$).

b) Az 53 IUN pozitív felületes tumorosban összesen 77 recidívát találtam, a 108 IUN negatív betegben 81-et, azaz: *egy-egy pozitív betegre 1,4 recidíva, egy-egy IUN negatív betegre 0,7 recidíva jut.*

Az IUN-os betegekben tehát éppen kétszer annyi recidívával számolhatunk az évek során, mint a normál csoport tagjaiban.

c) A recidívák között eltelt időből kiszámítottam, hogy az IUN pozitív betegekben egy-egy recidíva átlagosan 19 hónap, az IUN negatív betegekben 24 hónap alatt következik be, tehát az *IUN betegeket másfél évenként, a nem IUN betegeket két évenként kellett recidíva miatt operálni.*

d) A tumor kiújulása szempontjából az első év döntő jelentőségű: ekkor 27 betegben lépett fel recidíva (36,5%), 15-ben az IUN pozitív csoportból, 12-ben a negatív betegek közül. Az *IUN betegek 44%-ában, (15/34), a nem IUN betegek 30%-ában (12/40) számíthatunk recidívára az első év során.*

Az első évben tehát csaknem minden második IUN-os betegnél számíthatunk recidívára, míg ez csak minden harmadik nem IUN-os beteget érint.

e) A műtét utáni recidíva jelentkezésének legrövidebb ideje 1 hónap, a leghosszabb ideje 192 hónap volt (átlagosan 29 hónap) betegeinkben. A TUR utáni első recidívák idejét átlagolva kiszámítható, hogy: az első recidíva várható ideje IUN-os betegeinkben átlagosan 24 hónap, a nem IUN-os csoportban 33 hónap.

A nem IUN-os betegcsoport tagjainak „disease-free” időtartama tehát 9 hónappal – csaknem 40%-kal – hosszabb.

A fentiek azt bizonyítják, hogy a multiplex térképbiopsziákkal nyert információk – IUN jelenléte vagy hiánya az endoszkóposan ép urotheliumban – fontos prognosztikai tényezők a recidíva szempontjából.

3. Összefüggés az intraurothelialis neoplasiák (IUN) és a tumoros progresszió között

Az intraurothelialis neoplasiák tanulmányozásának leglényegesebb pontja a tumoros progresszió kérdése, a felületes és invazív tumorok kapcsolata és az IUN-ok szerepe az invazív tumorok keletkezésében. Progresszióról beszélve helyesebb, ha a recidíva során minden malignusabb irányú változást (tehát grádusváltás, Ta→T1 átmenet is) progressziónak tekintünk, nemcsak az izominváziót. A progresszió ugyanis általában a grádusváltással kezdődik, majd időben ezt követi a tumoros infiltráció mélységének fokozódása (stádiumváltás). A grádus malignusabb irányú változása (pl. G1→G3 átmenet) tehát a későbbi izominvázió első jele lehet. Ta→T1 átmenet pedig minőségleg rosszabb prognózisú infiltráló tumort eredményez.

Az utánkövetésben részt vevő 161 felületes tumoros, „mappingses” betegből 32-ben következett be progresszió (20%); 13 beteg az IUN negatív, 19 beteg az IUN pozitív csoportba tartozott. 8 betegben a T-ben, 7 betegben a G-ben következett be malignusabb irányú változás; 17 betegben mind a tumoros infiltráció mélysége, mind a malignitási fokozat progrediált.

A 32 „progresszív” betegből tehát 19-ben járt pozitív eredménnyel a multiplex térképbiopszia, azaz az épek látszó urothelium e betegek 60%-ában (19/32) tartalmazott displasiás vagy tumoros sejteket. Ez az arány a teljes felületes tumoros beteganyagban csak 32%. A különbség szignifikáns ($p \leq 0,01$).

A másik oldalról megközelítve a kérdést, negatív mapping esetén felületes tumoroknál a progresszió 12%-os (13/108), a pozitív betegcsoportban pedig

36%-os (19/53) volt. Azaz egy felületes (Ta, T1 stádiumú) tumort hordozó betegnek, ha a mapping negatív volt, 12%-os, ha pozitív, 36%-os „esélye” van malignusabb recidívára. A különbség szignifikáns ($p \leq 0,001$). *IUN pozitív betegekben a progresszió háromszoros.*

Betegeink 13%-ában (21 beteg) a felületes tumort izmot infiltráló, invazív folyamat követte. A 21 betegből 14-ben mutatott ki a mapping korábban IUN-t, tehát az invazívvá vált betegek 67%-a IUN pozitív. Az összesen 53 IUN pozitív felületes hólyagtumorosból tehát 14 vált invazívvá az évek során; ez az arány 26,4%-nak felel meg. Ez azt jelenti, hogy az *IUN pozitív felületes (Ta, T1) tumoros betegek közül minden negyedikben invazív rák fejlődik ki majd az idők során.*

Ennek alapján a felületes tumoros hólyagban talált IUN-t olyan prognosztikai tényezőként kell értékelni, mely későbbi invazív tumor veszélyét jelzi.

Vizsgáljuk meg a felületes és invazív tumorok kapcsolatát az *invazív tumorok oldaláról* megközelítve.

Mint korábban említettem, a felismerés pillanatában 94 betegnek volt invazív (T2–T4-es) tumora. Később 21 felületes tumorosban jelentkezett izmot infiltráló recidíva. Így az összesen 115 invazív tumoros betegből mindössze 21-nek van felületes tumor-anamnézise, tehát az *invazív (T2–T4 stádiumú) tumorosok 18%-ának kórelőzményében szerepel felületes papilláris tumor.*

Az invazív tumorok többsége tehát nem a felületes tumorok progressziójából származik, hanem egy, már az intraepithelialis szinten determinált, a papilláris tumorok kifejlődésétől már itt elkülönült folyamat végső állomása.

Újabb klinikai megfigyelések nem támasztják alá azt a korábbi feltételezést, hogy a hólyagtumorok kifejlődése az *in situ-karcinóma* → *felületes tumor* → *invazív tumor* állomásokkal reprezentált út lenne.

Klinikai vizsgálatok szerint a felületes tumorok 80–90%-a soha nem válik invazívvá, s az invazív tumorok 80%-ának nincs felületes tumor-anamnézise. Ez arra utal, hogy az invazív tumorok kialakulása a felületes tumoroktól függetlenül, önállóan megy végbe. E fejlődés kiindulópontja nem az anamnézisben esetleg szereplő felületes tumor, hanem az urothelium endoszkóposan nem észlelhető displasiája, *in situ-karcinómája.*

Összefoglalva az IUN-ok és a tumoros progresszió kapcsolatát:

- a) Recidíva során minden malignusabb irányú változásnak (grádus-váltás, Ta → T1 átmenet) jelentősége van.
- b) A felületes tumorokat alig több mint 10%-ban követi invazív folyamat.
- c) Csak minden ötödik invazív tumor anamnézisében szerepel felületes tumor.

d) A progressziót mutató tumorhordozók többsége az IUN pozitív betegek közül kerül ki.

e) Az IUN pozitív betegeknek háromszoros esélyük van a malignusabb recidívára.

f) Az invazív tumorok túlnyomó többsége már felismerésekor előrehaladott stádiumban van, fejlődésük kiindulási pontjai az urothelium endoszkóposan nem észlelhető atípusos területei (IUN), s nem az anamnézisben esetleg szereplő felületes tumor.

4. A mappingből levonható terápiás következtetések, egyéb módszerek, javaslatok

A multiplex hideg térképbiopszia jelentőségének megítélésénél abból kell kiindulnunk, hogy azonos stádiumú és grádusú tumorok biológiai viselkedése különböző lehet. Különösen fontos a felületes tumoros betegeknél a „high-risk” betegcsoport kiszűrése, hiszen bizonyos rizikófaktorok megléte (pl. IUN az épnek látszó urotheliumban) lokális recidíva-profilaxist, ill. adott esetben radikális csonkoló műtetet indikálhat.

A hidegbiopsziás feltérképezéssel további differenciálás végezhető el a tumorok stádiumával, grádusával és konfigurációjával jellemzett csoportokon belül. Információt nyerünk ui. a tumoros folyamat malignitási potenciáljáról, a tumor várható biológiai viselkedéséről.

Ennek természetesen – akár stádiumra és grádusra lebontható – következményei vannak a terápiás terv elkészítésekor és a betegek utánkövetésében.

a) a kórszövettani vizsgálat által utólag igazolt *Ta, T1 stádiumú, alacsony grádusú* tumoroknál a lokális citosztatikus vagy BCG recidíva-profilaxis szükségességét jelzi a mapping pozitív eredménye.

b) *Magasabb grádusú (G3) T1-es tumorok* mellett talált súlyos displasia, in situ-karcinóma cystectomy irányában befolyásolja döntésünket, de mindenképpen intenzívebb utánkövetést tesz szükségessé.

c) A TUR vagy cystectomy határesetként kezelt *T2-es tumoroknál* a mapping eredménye meghatározó lehet, hiszen bizonyíthatja, hogy diffúz folyamattal állunk szemben.

d) A térképbiopszia 15-ös anyagában (prosztatikus húgycső) mutatózó IUN (pl. in situ-karcinóma) döntő jelentőségű a cystectomiát követő *vizelet-deviáció formájának* megválasztásában. Az ilyenkor kötelezően elvégzendő urethrectomia miatt nem alkalmazhatunk vékonybél-hólyagot (Camey-hólyag), és több, hólyagpótló enteroplasztikai megoldást sem.

A felületes hólyagkarcinóma lokális terápiája

T. Otto-S. Krege

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

1. Bevezetés

A hólyagkarcinóma – évi 20 000 új megbetegedéssel – a leggyakoribb rosszindulatú urológiai betegség a prosztatákarcinóma mellett Németországban. Az összes hólyagtumor több mint 60%-a felületes. A hólyagtumrok hisztopathológiai klasszifikációjában az 1978-as TNM-szisztéma szerint a papilláris, nem izomba terjedő karcinómát (pTa), az in situ-karcinómát (pTis), valamint a lamina propriába terjedő tumort (pT1) foglalják össze, mint a felületes hólyagtumrok csoportját. Ez azonban a különböző tumorentitások biológiájának nem felel meg (1. táblázat).

A progressziós rátára vonatkozó vizsgálatok Rübben és mtsai (1989) szerint pTa-tumoroknál az esetek 4,4%-ában mutattak progressziót, a pT1 G1–2-tumoroknál 18,8%-ban, a pT1 G3–4-tumoroknál pedig 31,4%-ban. Hasonló eredményeket lehet találni a metasztázis kialakulásánál is. PTa-

1. táblázat. 5 éves túlélési ráták, áttétképződési hajlam, progressziós ráták és recidívára való hajlam a TUR utáni infiltrációs mélység és a differenciáltsági fok függvényében

Stádium	5 éves túlélés	Áttétek	Progresszió	Recidíva-mentesség (5 év)
Ta	95%	0,7%	4,4%	50%
T1 G1–2	81%	13,9%	18,8%	32%
T1 G3–4	64%	22,1%	31,4%	20%

tumoroknál kevesebb mint 1% az áttét valószínűsége, pT1 G1–2-tumrok már 13,6%-ban mutatnak áttéteket, pT1 G3–4-tumrok 22,1%-ban vezetnek áttéthez. Az 5 éves túlélési ráta pTa-tumoroknál 95%, míg azok a

betegek, akiknél a tumor a lamina propriába infiltrált és rossz differenciáltsági fokot mutat (pT1 G3), már csak 65%-ban élik túl az 5 évet. Az infiltrációs mélység és a differenciáltsági fok mellett a tumor formája (papilláris vagy szolid), a tumor multiplicitása, valamint a kísérő epitheldisplasia és az in situ-karcinóma bír prognosztikus jelentőséggel.

2. Transurethralis rezekció (TUR)

A felületes hólyagkarcinóma standard terápiája a transurethralis rezekció (TUR). A lépésről lépésre végrehajtott TUR az exofitikus tumor és a tumoralap különválasztott rezekcióját öleli fel. A preparátumnak tartalmaznia kell hólyagfalizomzatot, hogy kizárható legyen egy izomba terjedő tumorinfiltráció lehetősége. A rezekciót a tumor széléről vett biopsziák, valamint szisztematikus próbabiopszia-vételek egészítik ki, különösen a prosztatikus húgy-



1. ábra: Az essenai húgyúti tumorregiszter javaslata próbabiopsziák vételére a hólyagkarcinóma-diagnosztika keretében

csőből, ahogy az 1. ábrából látható. Ezeket lavage-citológiával és bimanuális tapintással egészítjük ki. A lamina propriába infiltrálódó tumoroknál (pT1) 2 hét után utórezekció indikált.

3. Felületes hólyagkarcinómák adjuváns kezelése

A felületes hólyagkarcinómák transurethralis rezekciója utáni adjuváns kezelés célja a recidíva, a tumorprogresszió és áttét kialakulás megakadályozása, és ezáltal a beteg túlélésének biztosítása. Adjuváns terápiás lehetőségek a lokális immunterápia, a helyi kemoterápia, valamint a két eljárás kombinációja citotoxikus anyagok immunmoduláló hatása miatt.

3.1 A felületes hólyagkarcinóma immunterápiája

A tuberkulózis oltóanyagának (BCG), valamint fajspecifikus anyagok egy új generációjának (citokinek) bevezetésével az urológiai onkológiában sikerült először a hólyagtumor növekedését az immunrendszerbe való szabályozott beavatkozással befolyásolni. Már a BCG rövid intravesicalis adagolása után másodlagos, helyi és sejtes beszűrődésre kerül sor a hólyagfal területén. Állatkísérletben granulomatózus reakciókat találunk mint egy szisztémás reakció kifejezését a májban és a lépben, valamint a természetes ölő (natural killer) sejtaktivitás egyértelmű emelkedését (Ratliff 1984). A hólyagfal granulómaiban ki lehetett mutatni egy helyi T-sejt-szaporodást a T-helper/T-supressor hányados megfordulásával együtt (Böhle és mtsai 1990). A vizeletben az Interleukin-I, az Interleukin-II, valamint a tumornekrozis-faktor (TNF) fokozott kiválasztását figyelték meg (Böhle és mtsai 1990, Hudson és mtsai 1987). A perifériás vérben a monocita-aktivitás jelentős emelkedését lehetett megfigyelni (Nissenkorn és mtsai 1987). Az aktivált monociták emelkedése korrelált a recidíva-mentességgel. Mononukleáris sejteket mutattak ki a granulómákban 12 hónappal a BCG-terápia után (Böhle és mtsai 1990). Lamm és munkatársai szerint a BCG-bőrtesztnek negatívból pozitívvá való változása a BCG-vel végzett intravesicalis terápia folyamán alacsonyabb, mindössze 4,5%-os recidívarátát eredményezett. Összehasonlításképpen elsődleges pozitív bőrtesztnél vagy elmaradó konverziónál több mint 30%-os recidívarátát találtak. Ezek a kísérleti és klinikai leletek valószínűsítik, hogy az intravesicalis BCG-terápia túllép egy helyi kezelés határain, és komplex immunválaszt vált ki.

a) Immunterapeutikumok

Az urológiai onkológiában a következő immunterapeutikumok kerülnek felhasználásra: a Tice, a Pasteur, a Connaught és a Moreau törzsek BCG-i. Az applikációra helyileg kerül sor, azaz intravesicalisan, valamint scarificatióként, azaz a hatóanyag bőrbe való bevitelével, bőrkarcolás utáni rácseppentéssel.

Citokinként és limfokinként Interferonok és Interleukinok kerülnek felhasználásra. A kezelést helyileg végzik. További immunmoduláló anyagként a K LH-t (Keyhole Limpet Haemocyanin) használják. Alább adjuk meg a különböző immunterapeutikumok leírását.

Bacillus Calmette Guérin (BCG)

A BCG esetében különböző törzsek Bacillus Calmette Guérin oltóanyagának egy szuszpenziójáról van szó.

A csírák 1 ml-re eső száma cégenként változó. Így az Immun-BCG-Pasteur-F a Pasteur törzs BCG-oltóanyagának szuszpenziója, amelyben 1 ml Immun-BCG-Pasteur-F 75 mg BCG-oltóanyagot tartalmaz, a csíraszám ml-enként $3,75 \times 10^8$ csíra.

Interleukinok

Hat különböző Interleukint ismerünk (IL-1-től IL-6-ig). Az urológiai tumorok immunterápiájában az Interleukin-2-nek van jelentősége. Az Interleukinok géntechnikai előállítása után az anyagok kielégítő mennyiségben állnak rendelkezésre. A géntechnikailag előállított Interleukinokat rekombináns Interleukinoknak nevezzük. A rekombináns Interleukin-2 esetében olyan anyagról van szó, amely $1,0 \times 10^6$ U/mg specifikus aktivitással rendelkezik.

Biológiai hatás: az Interleukin-2-t lektinaktivált T-sejtek produkálják és immunregulációs hatása van. Mind a citotoxikus T-sejtek, természetesen ölő (NK) sejtek, limfokin által aktivizált killersejtek és T-helpersejtek, mind más limfokinek – mint a gamma-Interferon – fejlődését és szaporodását Interleukin-2 adásával segíthetjük elő. Ezen túlmenően az Interleukin-2 a B-limfociták aktiválódásához vezet, amelyek a T-helpersejtek hatására plazmasejteké válnak, és antitesteket termelnek. Így Interleukin-2-vel aktivált T-sejtekkel makrofágokat stimulálnak tumornekrózis-faktorok termelésére.

Interferonok

Interferonokat aktivált T-sejtek képeznek. Természetes interferonok és géntechnikailag előállított rekombináns anyagok egyaránt forgalomban vannak.

Biológiai hatás: az interferon hatékonyságát 3 különböző mechanizmusra lehet visszavezetni:

1. az interferonnak a tumorsejtekre direkt regulációs hatása van;
2. az interferonnal kiváltják vagy megerősítik a beteg immunreakcióját a tumor ellen;
3. az immunreakció kiváltása után ép interakció jön létre a tumorsejt és a test saját sejtje között.

Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH)

A KLH egy antigén és immunmodulátor. A KLH-t egy csigafajta haemolimfájából izolálták, és por formában kerül forgalomba. Egy ampulla 10 mg KLH-t tartalmaz.

Biológiai hatás: a KLH citotoxikus T-limfocitákat indukál, és makrofáginvázióhoz vezet az anyag applikációjának helyén. Immunológiai vizsgálatok kimutatták, hogy KLH adásakor citotoxikus T-limfociták képzése indukálódik, és a helper- és suppressorsejtek aránya a T-helpersejtek javára tolódik el.

b) Az immunterapeutikumok alkalmazása

A kezelés módja: a feloldott hatóanyagok hólyaginstillációja. A BCG-nek és a KLH-nak ismert egy kiegészítő intrakután alkalmazási módja is, mely kiegészítő eljárásnak az előnyét nem sikerült bebizonyítani.

Az immunterápia eredményei felületes hólyagkarcinómában (pTa, pT1)

a) Terápiás célú intravesicalis immunterápia

A terápiás céllal végrehajtott intravesicalis immunterápia során az anyagokat megelőző komplett tumorrezekció nélkül instillálják a hólyagba. A 2. táblázatban felületes hólyagkarcinóma eseteiben alkalmazott ablatív immunterápia eredményeit mutatjuk be.

Komplett remisszió 25–83% között fordult elő, az alkalmazott immunterapeutikumnak megfelelően. Meg kell állapítanunk, hogy az immunterápia bizonyított hatékonysága ellenére a terápiás céllal végrehajtott instilláció nem vált rutin eljárássá.

2. táblázat. Felületes hólyagkarcinóma (Ta-1) remissziója terápiás cállal végrehajtott intravesicalis kezelés után (tumorrezekció nélkül)

Anyag	Betegek	Komplett remisszió	Nincs remisszió	Szerző
	(n)	(%)	(%)	
BCG	17	59	41	Morales és mtsai 1981
	12	83	17	Brosman 1982
IFN Alpha 2	16	25	?	Torti és mtsai 1988
BCG	17	35	65	Coplen és mtsai 1990

b) A recidíva megelőzésének eredményei felületes hólyagkarcinómánál intravesicalis immunterápiával

Az immunmodulátor adjuváns alkalmazása felületes hólyagkarcinómás betegekben a recidíva-arány csökkenéséhez vezet a csak TUR-al kezeltékhez viszonyítva (3. táblázat).

A BCG-terápia után az esetek 6–32%-ában lépett fel recidíva. A következőkben felületes hólyagkarcinóma recidíváinak megelőzésére szolgáló kü-

3. táblázat. III. fázisú vizsgálatok a recidíva megelőzésére intravesicalis immunterápiával

Anyag	n	Recidíva	Követés	Szerző
		(%)	(hónap)	
Csak TUR	27	52	18	Lamm 1985
BCG-Pasteur	30	20		
ADM	73	55	16	Mori és mtsai 1988
BCG-Connaught	88	14		
MMC	160	28	12	Debruyne és mtsai 1988
BCG-RIVM	148	32		
ADM	53	43		Martinez-Pineiro 1990
Thiotepa	56	36	36	
BCG-Pasteur	67	13		
Csak TUR	9	89		
BCG orális	28	39	15	Netto és D'Ancona 1990
BCG intraves.	34	18		
BCG	16	6	39	Netto és D'Ancona 1990
Thiotepa	14	33	30	
BCG	106	24	15	Khanna és mtsai 1987
ADM	33	48	18	
BCG	51	11	6	Jauhiainen és mtsai 1990
MMC	54	30		
MMC	34	36	6	Jauhiainen és mtsai 1990
MMC + BCG	19	7		

lönböző Biological Response Modifier-ek intravesicalis terápiájának eredményeit mutatjuk be (4. táblázat).

A különböző Biological Response Modifier-ek eredményei magasabb recidíva-arányokat eredményeznek, mint a BCG-kezelés eredményei. Alpha-

4. táblázat. Különböző Biological Response Modifier-ek alkalmazása felületes hólyagkarcinóma recidíváinak megelőzésére

Anyag	n	Recidíva- gyakoriság	Szerző
IFN alpha2 50 MU intraves.	10	60%	Schmitz-Dräger és mtsai 1986
IFN alpha2 10—20MU i. m.	8	88%	Grups és mtsai 1986
IFN alpha2 50 MU intraves.	8	63%	Oliver és mtsai 1986
Foly IC i. v.	15	66%	Herr és mtsai 1978
Csak TUR	11	100%	
IFN alpha (4×10^6)	8	25%	Ikic és mtsai 1981
IFN alpha	7	65%	Morita 1984
IFN alpha 2b	16	81%	Williams és mtsai 1988
IFN beta	27	100%	Hara és mtsai 1989
IFN gamma	21	95%	Hara és mtsai 1989
KLH s. c. + intraves.	21	14%	Jurincic és mtsai 1988
MMC intraves.	23	36%	
KLH	61	31%	Jurincic és mtsai 1990
Ethoglucid intraves.	46	61%	Flamm és mtsai 1990
KLH s. c. + intraves.	38	55%	

interferonnal végzett kezelés alatt az esetek 25–88%-ában lépett fel recidíva, béta-interferonnal vagy gamma-interferonnal folytatott kezelésnél a recidíva-gyakoriság 95–100%. A KLH-terápia után 14–55%-os recidíva-arányt találtak. Az Interleukin-2-vel végzett helyi terápia eredményei csak nagyon korlátozott mértékben állnak rendelkezésre. Huland 12, lokálisan előrehaladott, izomba terjedő hólyagkarcinóma esetében nagy adagban adott természetes Interleukin-2-vel végzett terápia alatt 3 esetben komplett remissziót figyelt meg, ami 25%-os komplett remissziós aránynak felel meg. Az alacsony betegszám miatt azonban a további eredményekre várunk kell.

Az in situ-karcinóma immunterápiája

Az in situ-karcinóma a felületes hólyagkarcinóma egy különleges formáját képviseli, és az exofitikus papilláris növekedés nélküli felületes epithelium anaplasiajával jár együtt, valamint nélkülözi a tumorinfiltrációt.

A tuberkulózis oltóanyagának (BCG), valamint fajspecifikus anyagoknak (citokinok) az urológiai onkológiába való bevezetésével sikerült először befolyásolni a hólyagtumor növekedését az immunrendszerbe való beavatkozásokkal (Brosman 1985, deKernion és mtsai 1985, Haaff és mtsai 1986, Herr és Whitmore 1987, Kelley és mtsai 1985, Morales és mtsai 1981, Netto és D'Ancona 1990, Oliver és mtsai 1986, Williams és mtsai 1988). Különösen

5. táblázat. Az *in situ*-karcinóma komplett remissziója (CR) BCG-vel végzett intravesicalis immunterápia után*

Az alkalmazott immunmodulátor	n	CR (%)
BCG Pasteur	17	59
BCG Tice	19	68
BCG Tice	33	94
BCG Tice	19	68
BCG Pasteur	12	66
BCG Pasteur	66	100
BCG Pasteur	19	68
BCG Moreau	19	68
BCG Pasteur	19	58

* Brosman 1985, deKernion és mtsai 1985, Haaff és mtsai 1986, Herr és Whitmore 1987, Kelley és mtsai 1985, Morales és mtsai 1981, Netto és D'Ancona 1990, Winkler és mtsai 1990.

6. táblázat. *In situ*-karcinóma komplett remissziója (CR) IFN-nel végzett intravesicalis immunterápia után*

Alkalmazott immunmodulátor	n	CR (%)
Alpha 2 IFN 50 (MU)	8	0
Alpha 2b IFN	8	50
Alpha 2 IFN	19	32
Alpha 2b IFN (10 ⁶)	47	43
Alpha 2b IFN (10 ⁷)	38	5
Alpha 2b IFN	19	30

* Glashan 1990, Oliver és mtsai 1986, Torti és Lum 1987, Torti és mtsai 1988, Williams és mtsai 1988.

a multifokálisan növekvő *in situ*-karcinómát vizsgálták számos prospektív vizsgálat keretei között. Az 5. táblázatban *in situ*-karcinómánál alkalmazott intravesicalis BCG-terápia eredményeit mutatjuk be.

Ennek az irodalom-összeállításnak a keretén belül a kizárólagos BCG-terápiával az in situ-karcinómák esetében 58–100% között találtunk komplett remissziót. A megfigyelési időszak 7,9 hónaptól max. 6,2 évig terjed. A relapsus aránya, azaz egy in situ-karcinóma ismételt megjelenése 50%-ban fordult elő (Herr és Whitmore 1987).

A 6. táblázatban alpha-interferon-terápia eredményeit ábrázoljuk.

Az alpha-interferonnal végzett immunterápia 5–50%-ban vezet komplett remisszióhoz. Ez nem jelenti okvetlenül azt, hogy az interferon-terápia alatta marad a BCG-kezelésnek, mivel lényeges kérdéseket, mint az adagolást, az időtartamot és az alkalmazás módszerét még nem vizsgáltak.

A tumorprogresszió és túlélési arány helyi immunterápia függvényében

A 7. táblázat áttekintést ad az immunterápia eredményeiről a lokális tumorprogresszió, valamint a betegek túlélési arányának vonatkozásában.

7. táblázat. Tumorprogresszió és túlélési arány különböző gyógyszerekkel kezelt betegekben

Terápia	<i>n</i>	Progresszió	Daganat miatt meghalt	Hónapok	Szerző
ADM × 15	53	8%	2%	36	Neiro és mtsai 1990
THI × 15	56	4%	0%		
BCG × 15	67	2%	0%		
BCG	21	0%	0%	20	Kälble és mtsai 1990
KLH	17	15%	0%		

A szóban forgó vizsgálatok nem mutatják a BCG-vel vagy KLH-val végzett immunterápia semmiféle előzményét a lokális tumorprogresszió és a túlélési arány tekintetében.

Mellékhatások

Rawls és mtsai (1990), valamint Deresiewicz és mtsai (1990) összesen 6 súlyos és 4 halálos szepszist ismertetnek intravesicalis BCG-terápia után. Kezelést igénylő mellékhatásként (8. táblázat) gyakrabban lépnek fel vizezési panaszok BCG-vel végzett immunterápia kapcsán, mint intravesicalis kemoterápia után.

Az essenai húgyúti tumorregiszter (RUTT) tanulmánya szerint egy összesen 18 hónapot kitevő átlagos követési idő után a fent bemutatott komplikációk mutatkoztak. A BCG-csoportból egy betegben súlyos ulcerálódó cystitis és

prostatatályog miatt, hatástalan tuberkulosztatikus terápia után radikális cisztektómiát kellett végrehajtani. A mellékhatások okozta terápiamegszakítás százalékos aránya mégis mindkét kezelési csoportban azonos (9. táblázat).

8. táblázat. Kezelést igénylő mellékhatások

	TUR	MMC	BCG
Dysuria	21%	43%	—
Hematuria	—	—	—
Bőrkiütés	—	2%	8%
Orchidoepididymitis	2%	2%	10%
Prostatitis	—	—	4%
Arthritis	—	—	5%
Csontvelőszupresszió	—	—	—
Láz > 38,5 C°	—	—	8%
Húgycsőszűkület	—	2%	3%
Terápia megszakítása	—	16%	16%
Hány hónap után?	—	9,7	2,1

9. táblázat. A terápia megszakításának okai

	Időpontja (hónapok)
BCG	
égető érzés a bőrön	1
émelygés	3
dysuria	1/4
láz, hidegrázás	1/3
MMC	
allergia	5
dysuria	4/18
haematuria	7
húgycsőszűkület	16
a beteg kívánságára	1/18

Következtetés

Az immunterápia a felületi hólyagkarcinóma esetében hatásos kezelési forma. A terápia túllép egy lokális kezelés mértékén, és komplex immunválasz kiváltásához vezet. Számos prospektív, randomizált vizsgálat bizonyította az in situ-karcinómában az előzetes TUR után recidíva-megelőzésként alkalmazott immunterápiának primer terápiás hatékonyságát. Az alpha-

interferonnal végzett terápia alatti recidíva gyakorisága a BCG-vel végzett kezeléssel összehasonlítva magasabb. Béta-interferonnal vagy gamma-interferonnal végzett lokális kezelés hatékonyságát felületes hólyagkarcinóma eseteiben idáig nem lehetett bizonyítani. Mivel az adagolásra, a kezelés időtartamára és a felhasználás időközeire vonatkozó vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, végleges állásfoglalás ez idő szerint nem lehetséges.

3.2 A felületes hólyagkarcinóma kemoterápiája

Mitomycin C (MMC)

Az antibiotikumsor egy citosztatikumáról van szó. Intravesicalis alkalmazása után szisztémás mellékhatások – eltekintve egyfajta, allergia okozta bőrkiütéstől (3%) – nem lépnek fel. Mitomycin C által okozott cystitis dysuriával kb. az esetek 20%-ában fordul elő.

Doxorubicin (ADM), Epirubicin

A Doxorubicin és az Epirubicin az antibiotikumsor citosztatikumai; ezek sem rezorbeálódnak intravesicalis alkalmazása során, így szisztémás mellékhatások nem várhatók. Lokális mellékhatások az esetek 50%-ában találhatók (dysuria, haematuria) az adagolás és az applikációs intervallum függvényében.

Epodyl (EPO)

Az Epodylnél az eddig említett anyagokkal ellentétben szisztémás mellékhatás mutatkozik. Csontvelő-szupressziót írtak le az in situ-karcinóma kezelése során. Lokális mellékhatás az Epodyl által indukált gyulladásos elváltozás, jelentős dysuriás panaszokkal.

Thiotepa (THI)

A Thiotepa egy alkilező anyag, amely intravesicalis alkalmazás után részben felszívódik. Ez ökből 20%-ban adagolástól függő csontvelő-depressziók fordulnak elő, valamint émelygés és hányás.

Cisplatin (DDP)

A Cisplatin hatásmechanizmusa tisztázatlan. Lényeges mértékű felszívódás intravesicalis alkalmazás után nem áll fenn, mindazonáltal ritka esetekben súlyos anafilaktikus reakciókat figyeltek meg.

Thiotepa, Epodyl és Cisplatin intravesicalis instillációja esetén rendszeres mellékhatások léphetnek fel. A Mitomycin C, az Adriamycin és az Epirubicin, eltekintve ritkán előforduló bőrelváltozásoktól, szisztémás mellékhatásoktól mentesek. A kemoterapeutikumok mellékhatása a lokális gyulladás, és – mint ahogy ezt állatkísérletek kimutatták – karcinogén egyidejű adása mellett fokozódik a tumornövekedés.

Különböző kemoterapeutikumok hatása a recidíva gyakoriságára (10. táblázat)

Nincsen szignifikáns különbség a recidíva gyakoriságában a különböző kemoterapeutikák alkalmazása során.

10. táblázat. Lokális kemoprofilaxis hatása felületes hólyagkarcinóma recidívájára*

Alkalmazott anyagok	n	Recidíva (%)	Követés (hónap)
Adriamycin	86	36	
Epodyl	85	30	24
Thiotepa		65	
Adriamycin	184	75	48
Cisplatin		60	
Adriamycin	53	43	36
Thiotepa	56	36	

* Kurth és mtsai 1984, Llofis és mtsai 1985, Martinez–Pineiro 1990.

Recidíva kemoprofilaxissal és a kizárólagos TUR után felületes hólyagdaganatos betegekben (11. táblázat)

A recidíva gyakoriságát kb. 10–20%-ban lehetett csökkenteni kemoterapeutika adásával, amellett több eredmény (+ -tel jelölve) kétségtelenül semmiféle statisztikai szignifikációt nem mutat.

11. táblázat. Recidíva kemoprofilaxissal és csak TUR-al kezelt betegekben*

A kezelés módja	n	Recidíva (%)	Követés (hónapok)
Mitomycin	28	7	21
Csak TUR	30	50	
Csak TUR	31	57	60 ⁺
Thiotepa	30	82	
Thiotepa	30	50	24 ⁺
Csak TUR	32	69	
Mitomycin	139	33	12 ⁺
Csak TUR	139	46	
Adriamycin	149	30	12
Csak TUR	139	45	
Thiotepa	105	74	60 ⁺
Csak TUR	104	65	
Thiotepa	38	56	48
Csak TUR	50	72	
Csak TUR	29	48	60
Epodyl	31	35	

A⁺-tel jelölt vizsgálatokban nincsenek szignifikáns különbségek a kezelt csoportokban.

* Huland és mtsai 1984, Prout és mtsai 1983, Koontz és mtsai 1981, Nijima és mtsai 1983, Nijima és mtsai 1983, Schulmann és mtsai 1982, Byar és Blackard 1977, Kurth és mtsai 1989.

Egyes kemoterapeutikumok instillációs gyakoriságának hatása a recidíva gyakoriságára

Alább azt vizsgáljuk, hogy az instilláció száma befolyással van-e a recidíva gyakoriságára.

Ahogy a 12. táblázatból kitűnik, az instilláció frekvenciája nincs befolyással a recidíva gyakoriságára. Ez azt jelenti, hogy a rövid idejű instillációs terápiának semmiféle előnye nincs a hosszú idejű kezeléssel szemben.

12. táblázat. Különböző applikációs sémák lokális intravesicalis kezelési eredményeinek összehasonlítása (rövid, ill. hosszú idejű kezelés)

A kezelés módja	n	Recidíva (%)	Követés (hónap)	Szerző
ADM (× 27)	88	57	60	Rübben és mtsai 1988
ADM (× 12)	91	55		
Csak TUR	89	61		
Csak TUR	123	36	24	MRC 1985
Thiotepa (× 1)	124	45		
Thiotepa (× 5)	120	37	28	Huland és mtsai 1990
Mitomycin (× 42)	209	18		
Mitomycin (× 44)	96	14		
Mitomycin (× 20)	75	17		

A transurethralis rezekció (TUR) utáni korai instillációs kezelés hatása a recidíva gyakoriságára

A következőkben azt vizsgáljuk, hogy egy kemoterapeutikum intravesicalis instillációjának időpontja milyen hatással van a recidíva gyakoriságára egy a TUR után később alkalmazott és így kevesebb mellékhatással járó kemo-profilaxissal összehasonlítva (13. táblázat).

13. táblázat. Az instilláció időbeli kezdetének és az instillációs frekvenciának a hatása a recidíva gyakoriságára (Kurth és mtsai 1988)

Anyagok	n	Recidíva (%)	Követés (hónapok)
Mitomycin korai (× 8)	85	31	13
Mitomycin késői (× 8)	95	31	
Mitomycin korai (× 14)	86	31	13
Mitomycin késői (× 14)	84	27	
Adriamycin korai (× 8)	80	19	14
Adriamycin késői (× 8)	67	30	
Adriamycin korai (× 14)	70	14	14
Adriamycin késői (× 14)	76	24	

Sem a Mitomycinnel, sem az Adriamycinnel végzett kezelés késői megkezdésének nincs hátrányos hatása a recidíva gyakoriságára. Így a TUR utáni 14. napon megkezdett, mellékhatásokban szegény instillációt a korai instillációval szemben előnyben kell részesíteni.

Intravesicalis kemoterápia hatása a tumor differenciáltsági fokára

A tumor differenciáltsági foka, mint ahogy a tumorprogresszióval és a metasztázis-képződéssel is összefügg, lényeges prognosztikus jelentőséggel bír. A 14. táblázatban az intravesicalis kemoterápiának a recidívára gyakorolt befolyását és a rezekált felületes hólyagtumor differenciáltsági fokának összefüggését ismertetjük.

14. táblázat. A differenciáltsági fok hatása a recidíva gyakoriságára (Prout és mtsai 1983)

A kezelés módja	n	Recidíva (%)	Követés (hónapok)
Thiotepa (G1)	23	49	24
Csak TUR (G1)	14	86	
Thiotepa (G2–3)	14	44	24 ⁺
Csak TUR (G2–3)	20	57	

A⁺-tel jelölt terápiás eredmény statisztikailag nem szignifikáns.

Jól differenciált G1-tumorkok transurethralis rezekcióját követő Thiotepa recidíva-profilaxis után szignifikánsan alacsonyabb a recidíva-gyakoriság, mint a csak TUR-ral kezelt betegekben. Közepesen és rosszul differenciált urothelialis karcinómákban ez a különbség nem szignifikáns. Úgy tűnik, hogy a jól differenciált és ezzel kedvezőbb prognózisú tumorkok intravesicalis kemoterápiára jobban reagálnak, mint a rosszul differenciált felületes urothelialis tumorban szenvedő betegek.

Intravesicalis kemoterápia hatása primer és recidív-tumorkokra

Az alábbiakban ismertetjük az intravesicalis kemoterápia eredményeit primer és recidív-tumorkokra, összehasonlítva a csak transurethralis rezekció eredményeivel (15. táblázat).

A Mitomycin vagy Adriamycin intravesicalis kemoterápiának nincs hatása a már recidivált urothelialis karcinóma recidíváinak gyakoriságára. A Mitomycin hatására a recidíva gyakorisága primer tumorokban csökkent a csak TUR-ral kezelt betegekkel szemben.

15. táblázat. Primer és recidív-tumorok recidíváinak gyakorisága kemoterápia és kizárólagos TUR-kezelés után (Kurth és mtsai 1985, Nijima és mtsai 1983)

A kezelés módja	n	Recidíva (%)	Követés (hónapok)
Adriamycin (elsódl.)	48	25	12 ⁺
Csak TUR (elsódl.)	43	33	
Mitomycin (elsódl.)	92	19	12
TUR (elsódl.)	90	37	
Adriamycin (rec.)	38	50	12 ⁺
Csak TUR (rec.)	26	73	
Mitomycin (rec.)	47	58	12 ⁺
TUR (rec.)	49	60	

A ⁺-tel jelölt eredmények statisztikailag nem szignifikánsak.

a) Az in situ-karcinóma kemoterápiája

A tumor magas progressziós aránya és az ezzel együtt járó, izomba terjedő, rosszul differenciált karcinóma kifejlődése miatt in situ-karcinómában az adjuváns terápiának különös jelentősége van. A 16. táblázatban az in

16. táblázat. Az in situ-karcinóma komplett remissziója (CR) intravesicalis monokemoterápia után*

Kemoterapeutikumok	n	CR
Mitomycin	12	42%
Mitomycin	13	38%
Adriamycin	15	66%
Thiotepa	20	55%

* Jakse és mtsai 1984, Jauhainen és mtsai 1988, Koontz és mtsai 1981, Soloway 1984.

situ-karcinómánál lokálisan alkalmazott különböző kemoterapeutikák hatékonyságát mutatjuk be.

Lokális kemoterápia után az esetek 38–66%-ában találunk komplett remissziót in situ-karcinómában. A recidív-profilaxistól eltérően az in situ-

karcinómában magasabb dózist kell alkalmazni. A kezelések közötti időintervallumot is meg kell rövidíteni. Az ajánlott dózis Mitomycin C-ből 40, Epirubicinből, ill. Doxorubicinből 80 mg, 50 ml fiziológiás konyhasóoldatban feloldva. A gyógyszer alkalmazási időtartama a hólyagban 1 óra, a kezelést hetenként, kb. 10 hetes időtartam alatt kell végezni. Akárcsak az immunterápiánál, a kemoterápiánál sincsenek kötelező dozírozási irányelvek.

17. táblázat. Felületi hólyagtumорок tumorprogressziója

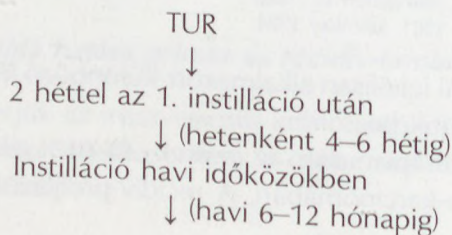
Terápia	n	Progr. (%)	Hónapok	Szerző
TUR	31	10	46	Green és mtsai 1984
Thiotepa	25	8		
TUR	45	7	60	Prout és mtsai 1983
Thiotepa	45	9		
TUR	30	20	21	Huland és mtsai 1984
Mitomycin	28	4		
TUR	82	12	60	Rübben és mtsai 1988
ADM (× 12)	79	16		
ADM (× 27)	39	11		
TUR	72	10	60	Kurth és mtsai 1989
Adriamycin	180	12		
Epodyl	169	12		

18. táblázat. Adagolási útmutatások helyi kemoterápiás recidíva-megelőzéshez (pTa-pT1)

Anyag	Adagolás
Mitomycin	20 mg/20 ml NaCl
Doxorubicin	50 mg/50 ml NaCl
Epirubicin	60 mg/40 ml NaCl
Thiotepa	30 mg/30 ml deszt. víz

b) Felületes hólyagtumорок terápiától függő progressziója (17. táblázat)

A lokális kemoterápiának nincs bizonyított befolyása a progresszióra. Az instillációs kezelés kezdetének, ill. az instilláció időtartamának eredményeiből az alábbi sémát lehet javasolni:



Dozírozási irányelvek

Az egyes kemoterapeutikumokra vonatkozó dózírozási irányelveket a 18. táblázatban foglaltuk össze.

Következtetések

Kizárólagosan ajánlott kemoterapeutika nincs. A mellékhatások figyelembevételével a szisztémás mellékhatások hiánya alapján a Mitomycint, az Adriamycint vagy a Farmorubicint részesítjük előnyben. Az instillációs kezelés kezdete a TUR utáni 14. napon a csekélyebb mellékhatások és az azonos hatás miatt előnyösebb. A 6–12 hónapra korlátozott instillációs idő az azonos hatékonyság miatt a 2 és több évig tartó hosszú instillációval szemben szintén előnyösebb.

4. Operatív eljárások

Mint már a bevezetőben említettük, a felületes hólyagkarcinóma rutin terápiája a transurethralis tumorrezekció. A hólyagfal-rezekció a felületes hólyagkarcinómában rendszerint nem indokolt. A radikális cystectomy is kivételt jelent a felületes hólyagkarcinóma terápiájában. Ennek ellenére a radikális cystectomiát rosszul differenciált, a lamina propriát beszűrő pT1-G3-tumoroknál, valamint terápiára érzéketlen in situ-karcinómáknál indikálnak tartjuk. Az in situ-karcinómák progressziója és ezáltal a rosszul differenciált izomba terjedő karcinómák kifejlődése radikális sebészi beavatkozás nélkül 80% is lehet. Az a tény is, hogy a betegek jelentős részében az első kórismézés során in situ-karcinómát nem diagnosztizálnak, amellet szülő érv, hogy a sikertelen, konzervatív terápia után különösen indokolt a cystectomy.

5. Alternatív kezelési eljárások

Újabban a diffúz, terápiarezisztens in situ-karcinóma esetében a fotodinamikus lézerterápia került vizsgálat alá. Ennek az eljárásnak a keretében a betegnek rendszeresen fotoszenzibilizáló anyagokat adnak, amelyek a tumorban felszaporodva dúsulnak. Lézer alkalmazásával ezeket az anyagokat aktivizálni lehet, és ez a tumor termikus károsodásához vezet. Benson és

Jocham terápiaerezisztens in situ-karcinómáknál 80–100%-os választ ismeretnek; mindenesetre kb. 50%-os recidívával kell számolni. Mivel prospektív, randomizált vizsgálatok nagy esetszámokkal nem állnak rendelkezésre, ezért végleges állásfoglalás még nem lehetséges.

A szisztémás kemoterápia a felületes hólyagkarcinómánál nem indokolt. Jól differenciált tumorok esetében kizárólag a TUR indikált, az in situ-karcinóma – ahogy ezt Sternbergnek és munkatársainak a vizsgálatai kimutatták – kemoterápiára nem reagál.

6. A betegek kiválasztása a TUR utáni adjuváns terápiára

A tumorprogresszió, áttétképződés és túlélési arány adatainak figyelembevételével a prognosztikusan nagyon kedvező pTa G1-tumorok esetében az adjuváns terápiás eljárás nem követelmény. Recidiváló pTa vagy pT1 G1–2-tumorban, primer vagy kísérő in situ-karcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelése indokolt. Az in situ-karcinómánál, úgy tűnik, az immunterápiát a kemoterápia elé kell helyezni. Mivel sem a kemo-, sem az immunterápia esetére nem állnak rendelkezésre különböző dózisokat tárgyaló vizsgálatok, végleges állásfoglalás még nem lehetséges.

19. táblázat. A felületes hólyagkarcinóma terápiájának indikációi

Diagnózis	Indikáció
pTa G1 (primer)	csak TUR
pT1 (rec.)	TUR + adjuváns
pT1 G1–2	lokális kemoterápia
Tis	
pT1 G3	cystectomy
Tis (rec.)	

Az in situ-karcinómában, úgy tűnik, hogy a kemoterapeutikum nagyobb dózisban való alkalmazása kedvezőbb eredményeket hoz. A pT1 G3-tumorban, valamint a terápiaerezisztens in situ-karcinómában szenvedő betegeket a progresszió magas kockázata miatt az instillációs kezelésből ki kell zárni. Ebben az esetben a radikális cystectomy ajánlható. A 19. táblázat az adjuváns terápia indikációs csoportjainak összefoglalását mutatja be.

- [1] BÖHLE, A. et al., In: J. E. deKernion (Ed.): International Society of Urology Reports. Immunotherapy of Urological Tumors, 10:83 (1990)
- [2] BROSMAN, S. A., J. Urol. 134:36 (1985)
- [3] BYAR, D., BLACKARD, C., Urology 6:556 (1977)
- [4] COPLEN, D. E. et al., J. Urol. 144:652 (1990)
- [5] DEBRUYNE, F. M. J. et al., and the members of the Dutch South-East Cooperative Urological Group and of the EORTC-GU Group, In: F. Di Silverio and A. Steg: International Workshops in Urology. New trends in bladder cancer chemotherapy. New trends in BPH etiopathogenesis. Acta Medica, Cannes 1987, 235 (1988)
- [6] deKERNION, J. B., HUANG, M. Y., LINDERN, A., J. Urol. 133:598 (1985)
- [7] DERESIEWICZ, R. L., STONE, R. M., ASTER, J. C., J. Urol. 144:1331 (1990)
- [8] FLAMM, J. et al., J. Urol. 144:260 (1990)
- [9] GLASHAN, R. W., J. Urol. 144:658 (1990)
- [10] GREEN, D. F. et al., J. Urol. 131:33 (1984)
- [11] GRUPS, J. W. et al., World. J. Urol. 3:224 (1986)
- [12] HAAR, E. O., DRESNER, S. M., RATLIFF, T. L., J. Urol. 136:820 (1986)
- [13] HARA, M., Japanese J. Urol. 80:158 (1989)
- [14] HERR, H. W. et al., Natl. Cancer Inst. Monogr. 49:325 (1978)
- [15] HERR, H. W., WHITMORE, W. F., J. Urol. 138:292 (1987)
- [16] HUDSON, J. et al., J. Urol. 138:295 (1987)
- [17] HULAND, H. et al., J. Urol. 132:27 (1984)
- [18] HULAND, H. et al., J. Urol. 144:68 (1990)
- [19] IKIC, D., MARICIC, Z., ORESIC, V., Lancet 1:1022 (1981)
- [20] JAKSE, G., HOFSTÄDTER, F., MARBERGER, H., J. Urol. 131:41 (1984)
- [21] JAUHAINEN, K., RINTALA, E., ALFTHAN, O., XXX. Congress of the International Society of Urology, Buenos Aires, Argentina (1988)
- [22] JAUHAINEN, K., RINTALA, E., ALFTHAN, O., FINNBLADDER GROUP, In: J. E. deKernion (Ed.): International Society of Urology Reports. Immunotherapy of Urological Tumors 2:13 (1990)
- [23] JURINCIC, C. et al., J. Urol. 139:723 (1988)
- [24] JURINCIC, C. et al., In: Immunotherapy of Urological Tumors. (Ed.: deKernion, J. B.). Churchill Livingstone, S. 139 (1990)
- [25] KÄLBLE, T. et al., Urologe A 29:000 (1990)
- [26] KELLEY, D. R., RATLIFF, T. L., CATALONA, W. J., J. Urol. 134:48 (1985)
- [27] KHANNA, O. P., SON, D. L., MAZER, H. Urology 30:520 (1987)
- [28] KOONTZ, W. W. jr. et al., J. Urol. 125:307 (1981)
- [29] KURTH, K. H. et al., Prog. Clin. Biol. Res. 162A:135 (1985)
- [30] KURTH, K. H. et al., and members of the EORTC GU Group, In: F. Di Silverio and A. Steg: International Workshops in Urology. New trends in bladder cancer chemotherapy. New trends in BPH etiopathogenesis. Acta Medica, Cannes 1987, S. 159 (1988)
- [31] LOGOTHETIS, CH. J. et al., Proc. AUA, J. Urol. 1:477 (1986)
- [32] LLOPIS, B. et al., Eur. Urol. 11:73 (1985)
- [33] MARTINEZ-PINEIRO, J. A. et al., In: J. E. deKernion (Ed.): International Society of Urology Reports. Immunotherapy of Urological Tumors, 8:59 (1990)
- [34] MORALES, A., OTTENHOF, P., EMERSON, L., J. Urol. 125:649 (1981)
- [35] MORI, K., LAMM, D. L., CRAWFORD, E. D., Urol. Int. 322:1 (1986)
- [36] MORITA, T., Japanese J. Urol. 38:875 (1984)
- [37] MRC Working Party on Urological Cancer; London, An MRC study Brit. J. Urol. 57:680 (1985)
- [38] NETTO, N. R., D'ANCONA, C. A. L., In: Immunotherapy of Urological Tumors. (Ed.: J. B. deKernion). Churchill Livingstone, 1:3 (1990)
- [39] NIJIMA, T., KOISO, K., AKAZA, H., Cancer Chemother. Pharmacol. 11:79 (1983)
- [40] OLIVER, R. T. D. et al., BLANDY, J. P., Br. J. Cancer 53:432 (1986)
- [41] PINSKY, C. M. et al., Report 69:1 (1985)

- [42] PROUT, G. R., JR. et al., for National Bladder Cancer Collaborative Group A, J. Urol. 130:677 (1983)
- [43] RAWLS, W. H. et al., J. Urol. 144:1328 (1990)
- [44] RÜBBEN, H. et al., and MEMBERS OF THE REGISTRY FOR URINARY TRACT TUMORS, Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen J. Urol. 139:283 (1988)
- [45] RÜBBEN, H., WEIßBACH, L., KLEINSCHMIDT, K., In: Neoadjuvante Chemotherapie maligner Tumoren, Hrsg.: R. Herrmann und P. Schlag, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 11:66 (1988)
- [46] SCHMITZ-DRÄGER, B. J., EBERT, T., ACKERMANN, R., World J. Urol. 3:218 (1986)
- [47] SCHULMANN, C. C. et al., Eur. Urol. 8:207 (1982)
- [48] SOLOWAY, M. S., Urol. Clin. North Am. 11:623 (1984)
- [49] TORTI, F. M. et al., J. Clin. Oncol. 6:476 (1988)
- [50] TORTI, F. M., LUM, B. L., Cancer 59:613 (1987)
- [51] WILLIAMS, R. D., SAROSDY, M., CATALONA, W., J. Clin. Oncol. 7:121 (1988)
- [52] WINKLER, H. et al., In: Immunotherapy of Urological Tumors. (Ed.: deKernion, J. B.). Churchill Livingstone 6:45 (1990)

Az alfa-interferon alkalmazása felületes hólyagkarcinómában

J. Schuth¹–Romics I.²

¹ Essex Pharma, München

² Semmelweis OTE, Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/B.

Az interferon (INF) hatásmechanizmusa

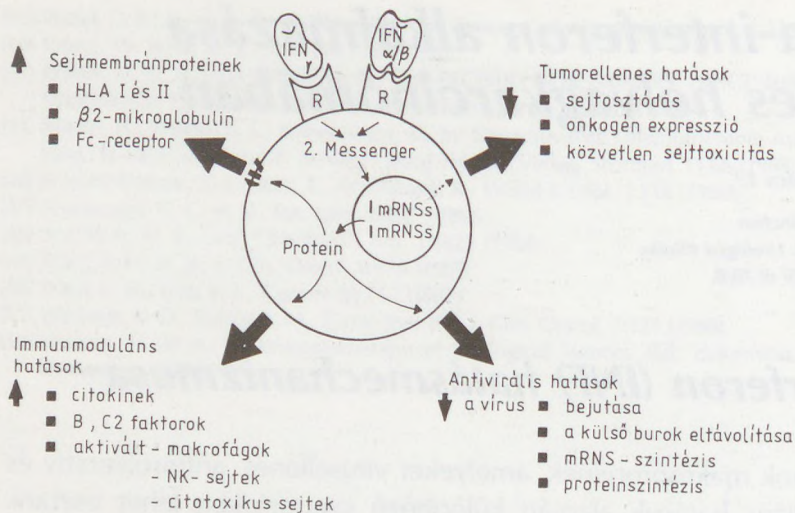
Az interferonok makroproteinek, amelyeket vírusellenes, antiproliferatív és immunmoduláns hatásuk alapján különböző csoportokba lehet osztani. Vírusellenes hatásukat 1957-ben Isaacs és Lindemann fedezte fel. Azóta ismert felosztásuk alfa-, béta- és gamma-interferon, amelyeket strukturálisan, biokémiaileg és antigének segítségével lehet egymástól megkülönböztetni (1. táblázat).

1. táblázat. Humán interferonok jellemzői

Interferon	Alfa	Béta	Gamma
Gének száma	23	1	1
Gén helye	9	9	12
Receptor helye	21	21	6
Molekulásúly (kD)	kb. 20	23	17–25
Aminosavak	165–166	166	143
pH-stabilitás	stabil	stabil	labilis
Sejt származása	monocyták, B-sejtek	fibroblasztok	T-sejtek
Induktorok	vírus	dsRNS Poly 1, C vírus	antigén mitogén

Az interferonok hatásai és azok alkalmazási módja az 1. ábrán látható. Feltételezik, hogy az interferonok tumorellenes hatása a következő mechanizmusok egyikén vagy ezek közül többön alapszik:

1. antiproliferatív hatás, azaz a tumorsejtosztódás közvetlen gátlása enzimek expressziójával;
2. vírusellenes hatás;
3. az onkogének expressziójának gátlása;



1. ábra: Az interferonok hatásai

4. immunmoduláló hatás, amely a szervezet saját védekező mechanizmusait befolyásolja;
5. fenotípusos reverzió indukciója.

Az INF immunológiai hatása

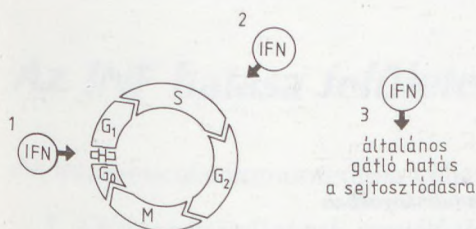
Az interferonok aktiváló és gátló immunológiai hatást egyaránt kifejthetnek (2. táblázat).

2. táblázat. Az alfa-interferon immunmoduláló hatásai

Immunmoduláló effektus	IFN-a
A makrofágok aktiválása	+
A granulociták aktiválása	—
Az NK-sejtek aktiválása	+
Citotoxikus T-sejtek aktiválása	—
A B-sejt aktivitásának modulálása	+
HLA-1 antigének expressziója	++
HLA-2 antigének expressziója	—
Az Fc-receptorok expressziója	+
A differenciálódási folyamatok indukciója	+

(—) nincs hatás; (+) gyenge hatás; (++) erős hatás

Az interferonok stimuláló hatásaihoz számítanak elsősorban a makrofágok és a természetes ölősejtek (NK-sejtek) aktivizálása, valamint a HLA-antigének és Fc-receptorok megnövekedett expressziója. Gátlóan hathatnak az interferonok a B-sejtek aktivitására és a mitogének által stimulált T-sejt proliferációra.



2. ábra: Az alfa-interferon hatása a sejtciklusra

Az interferonok befolyásolhatják továbbá a sejtek differenciálódását. Ezt a hatást azonban mostanáig csak egyes kísérleti rendszerekben írták le. Így ismert, hogy az interferonok redukálni tudják a rákos gének (onkogének) expresszióját, bizonyos körülmények között módosítják a rosszindulatú sejtek fenotípusát és újra hatékonnyá teszik a tumorsejteknek hiányzó kontaktusgátlást. Kontaktusgátláson a normális sejteknek azt a tulajdonságát értjük, hogy más normális sejtekkel való kontaktussal leállítják az osztódást és ezáltal a normális növekedést. Sok tumorsejtnél hiányzik ez a felületi receptorok által közvetített képesség a kontaktusgátlásra. Ez azt jelenti, hogy a tumorsejtek gátlástalanul tudnak nőni, míg a kimerült gazdaszervezet halála a tumorsejteket megállítja.

Az alfa-interferon hatását a 2. ábrán mutatjuk be.

Az interferon klinikai alkalmazása

Az interferonok hatékonysága a daganatok ellen egy részleteiben nem tisztázott szinergizmuson alapul, amely antiproliferációból, az onkogén expresszió gátlásából, celluláris immunmodulációból és fenotipikus reverziók indukciójából tevődik össze.

Az alfa-interferonok in vitro és in vivo is a legalaposabban vizsgált anyagok. Legnagyobb klinikai jelentőségük manapság a rekombinánsan nyert alfa-interferonoknak van (pl. Intron A). Az alfa-interferonok több rosszindula-

tú megbetegedés esetében mutattak antineoplasztikus hatást. Ezeket a betegségeket a 3. táblázatban soroljuk fel.

Az alfa-interferonokat a klinikai urológiai vizsgálatban a következő indikációk esetén alkalmazzák:

- metasztatikus vesesejtkarcinóma,
- felületes hólyagkarcinóma,
- előrehaladott hólyagkarcinóma,
- condyloma acuminatum,
- prosztatákarcinóma.

3. táblázat. Alfa-interferon hatékonysága II. fázisú tanulmányokban különböző rosszindulatú daganatok eseteiben

Aktív:	hajás sejtes leukémia krónikus myeloid leukémia non Hodgkin lymphoma mycosis fungoides Kaposi-szarkóma myeloma multiplex melanoma malignum vesesejtkarcinóma hólyagkarcinóma (intravesicalis kezelés) petefészek-karcinóma (intraperitoneális kezelés)
--------	---

Veseszövetből kiinduló karcinóma, előrehaladott hólyagkarcinóma és prosztatákarcinóma esetében szisztémásan, felületes hólyagkarcinóma esetében pedig intravesicalisan alkalmazzuk az interferont.

A condyloma acuminatum esetében az alfa-interferon szisztémás vagy lokális alkalmazása javasolt. Az alfa-interferon ezenkívül nem áttételeződött vesesejt-karcinómánál perioperatíven is alkalmazható.

Az egyes indikációk kérdését a jövőben randomizált tanulmányokban kell vizsgálni.

Az INF szinergizmusa citosztatikumokkal

Az eddig ismert citosztatikumokkal összehasonlítva az interferonok sejtbioológiai hatásmódja nagyon különböző. Ezért in vitro és klinikai vizsgálatokat is végeztek, amelyeknek a citosztatikumokkal való lehetséges modulációt, ill. szinergizmust kellett tisztázniuk. Az egyes anyagok fokozott adagolásánál

szinergizmusra utaló jelzések mutatkoztak az alfa 2b-interferonnak Vinblas-tinnal, Methotrexattal és Bleomycinnel való kombinálásánál (minden esetben egyórás expozíció alatt), ugyanúgy, mint a Mitoxantronnal való kombinálásnál. Klinikailag bizonyított szinergizmust lehetett megfigyelni 5-Fluorouracillal, Cisplatinnal, Doxorubicinnal és Epirubicinnal.

Az INF hatása felületes hólyagkarcinómában

Az intravesicalis immunterápia célja Lamm szerint:

1. a tumor kiújulásának megelőzése;
2. a minimális residuais tumorsejtek eliminálása;
3. a tumorprogresszió megelőzése;
4. a radikális cystectomy szükségességének redukciója;
5. az életminőség megtartása.

Ma a legfontosabb cél a tumorprogresszió késleltetése és ezáltal a cystectomy időbeli eltolása.

Az alfa-interferonnal felületes hólyagkarcinóma esetében végzett első vizsgálatok eredményei láthatók a 4. táblázatban. Különböző interferonokat (természeteseket és rekombinánsokat) és különböző alkalmazási módokat használtak fel.

4. táblázat. Első eredmények alfa-interferonnal felületes hólyagkarcinóma betegekben

Szerző	Adagolás	Betegszám	Válasz (%)
Christopherson és mtsai	(Interferon) Leukocyt IFN 4×10^8 U i. m. napi 2×1 hónapon át, majd $3 \times$ hetente	3	100 PR
Scorticatti és mtsai	Leukocyt IFN 1×10^8 U i. m. hetente $6 \times$, 1 hónapig	7	43 PR
Ikič és mtsai	Leukocyt IFN 4×10^8 U intralezionálisan, naponta 3 hétig	8	75 CR
Morita és mtsai	Lymfoblastos IFN $6 - 32 \times 10^8$ U i. v. + intravesica- lisan $2 \times$ hetente	7	36 CR
Oliver és mtsai	Lymfoblastos IFN 50×10^8 U i. v. hetente	7 TCC 8 CIS	38 CR 0 CR
Schmitz-Dräger és mtsai	Rekombináns IFN Alfa-2 10×50 Mo IU i. v. $2 \times$ hetente 6 hétig	10	40 CR

5. táblázat. Recidíva megelőzése TUR után kemo- vagy immunterápiával

Anyag	Betegszám	Recidíva %	Utógondozás (hónapok)	Szerző/év
Mitomycin C	121	35	24	Maier 1991
Mitomycin C	139	33	12	Nijjama 1983
Adriamycin	149	30	12	Nijjama 1983
BCG Pasteur	34	31	18	Erözenci 1991
Interferon 2b* [†]	30	36	20	Kostakopoulos 1990
Interferon 2b* [†]	24	50	36	Hörtl 1991
Interferon 2b	25	32	18	Erözenci 1991
Interferon 2b* [†]	44	25	23	Ferrari 1991
Interferon 2b + Epirubicin	45	17	23	Ferrari 1991

* nincs mellékhatás

[†] Intron A

Az 5. táblázatban a recidíva megelőzése céljából transurethralis rezekció utáni alfa 2b-interferonnal végzett vizsgálatokat mutatjuk be felületes hólyagkarcinóma eseteiben. A recidíva-arány 15–30 hónapos megfigyelési idő után 7–36%-os volt. Az összes vizsgálatban igen csekély volt a mellékhatások száma. Az alfa 2b-interferon adagolása: 10–50 mill. IU instillációnként.

Bonney és Williams megfigyelése, hogy a flow-citometriás vizsgálat a hólyagtumorban a sejtciklus szignifikáns különbségeit mutatta ki a normális hólyagsejtekkel összehasonlítva. Hólyagdaganat esetében szignifikánsan több az S- és G2-fázisú sejtek aránya és szignifikánsan kevesebb a G1-fázisú. Ezt a különbséget az in situ-karcinóma esetében nem lehetett megállapítani.

6. táblázat. Összehasonlító tanulmányok eredményei a recidíva megelőzésére, TUR után

Tanulmány száma	Anyagok	Betegszám	Recidíva (%)	Követes (hónapok)	Szerző/év
1	BCG	23	23,1	21	Malovruvas 1990
	Alfa-interferon	23	27,4	17	
	Fluorouracil	22	29,2	16	
2	BCG/Pasteur	36	30,6	18	Erözenci 1991
	Alfa 2b-interferon	25	32	18	
3	Alfa 2b-interferon	44	25	23	Ferrari 1991
	Alfa 2b-interferon + Epirubicin	49	16,3	23	
4	TUR	18	61,5	12	Lukkarinen 1991
	Epirubicin	25	29,6	12	
	Epirubicin + Alfa 2b-interferon	25	18,8	12	

Mivel az alfa-interferon a sejtek G0- és S-fázisában hat, érdekes lenne a hólyagkarcinómás sejtek sejtciklusát interferon-terápiával vizsgálni.

A 6. táblázatban az első alfa-interferon vizsgálatokat foglaltuk össze a felületes hólyagkarcinóma esetében. Csaknem 12–23 hónapos megfigyelési idő után a recidívák csökkenése mutatkozik az alfa-interferon, a BCG vagy a Farmorubicin alkalmazásával. Lukkarinen az 1991-es EORTC találkozáson egy háromágú randomizált vizsgálatról tett jelentést felületes hólyagkarcinóma esetében: az összes betegnek recidiváló Ta-, T1-, T2- G1–2-tumorja volt; 68 beteget vettek fel ebbe a tanulmányba: 17 nőt és 51 férfit.

A következő terápiát alkalmazták 3 csoportban:

első csoport: csak TUR

második csoport: TUR + Epirubicin 50 mg-os adagban

harmadik csoport: TUR + Epirubicin + Intron A. (Az Epirubicin adagolása mint a 2. csoportban. Az Intron A adagolása 10 mill. IU hetente, négy hétig, aztán havonta egyszer.)

A recidíva-arányokat a 7. táblázatban soroltuk fel. A kontrollcsoport és a kombinációs csoport közötti különbség statisztikailag szignifikáns: $p < 0,003$. A kontrollcsoportban a TUR után 2 hónappal 65%-os recidíva-rátát figyeltek meg. Ezt a recidíva-arányt Epirubicinnel 26,2%-ra csökkentették. Az alfa 2b-interferon pótlólagos adásával a recidíva-rátát 2 év után 17,6%-ra tudták csökkenteni.

7. táblázat. Recidíva-arány egy és két évvel a kezelés kezdete után

	1 év után	2 év után
Kontroll	61,5%	65,0%
Epirubicin	29,6%	26,2%
Epirubicin + Intron A	18,8%	17,6%

Dimopoulos és munkatársai egy összehasonlító tanulmányban 86 beteget kezeltek TUR után. Az instillációt a TUR után 9–15 nappal végezték hetente egyszer, azután havonta. A 8. táblázatban az adagolásokat és az eredményeket ismertetjük. Az eddigi eredmények az Epirubicin és az alfa 2b-interferon kedvező hatását mutatják. A betegek száma azonban túl alacsony ahhoz, hogy végleges véleményt formáljunk.

Az alfa INF által előidézett immunmoduláció intenzitása szempontjából az NK-sejtek és a T-limfociták a döntőek. Ezeknek az immunsejteknek a funkci-

onális gyengülése nyilvánvalóan a tumorsejteknek a növekedésével és diszseminációjával van összefüggésben.

Ezt a jelenséget a hólyagdaganatokban szenvedő betegeknel figyelték meg az alfa 2b INF alkalmazása előtt és után. Az adatok arra utalnak, hogy az alfa 2b INF a perifériás vér monocytáira immunszabályozó hatást gyakorol.

8. táblázat. Különböző anyagok dózisa és recidíva-aránya

Anyag	Adagolás	Betegszám (n)	Megfigyelési idő (hónapok)	Recidíva-ráta (%)
Epirubicin	50 mg	23	30	36
Alfa 2b-interferon	100 Mo IU	10	30	40
Doxorubicin	50 mg	17	30	47
Mitomycin C	40 mg	36	30	55

A három hónapig tartó, alfa 2b-interferonnal végzett instillációs kezelés alatt 20 betegnél a monocyták NK-aktivitásának statisztikailag bizonyítható emelkedését és a kezelés befejezése után újra fokozódó aktivitás-csökkenést találtak a perifériás vérben.

9. táblázat. BCG és alfa-interferon kezelés randomizált összehasonlítása. A betegek megoszlása

	BCG	Alfa IFN	Összesen
Férfi/Nő	31/5	22/3	53/8
Életkor	61 (33–74)	54 (36–78)	57,5 (36–78)
Recidív tumor			
pTa/G2	10	8	18
pTa/G3	3	1	4
pT1/G2	5	2	7
pT1/G3	2	3	5
Primer tumor			
pTa/G2	8	7	15
pTa/G3	3	1	4
pT1/G2	3	1	4
pT1/G3	2	2	4

Ezek az adatok – a hólyagnyálkahártya lokális celluláris immunválaszán kívül – egyértelműen az indukált szisztematikus immunstimuláló hatás mellett szólnak, amelynek a felületes hólyagkarcinóma instillációs kezelésébe való integrálása a terápiás hatásfokot emelheti.

Geroza alfa-interferonnal történt instillációval 18 hónap után 15%-os recidíva-arányt tudott elérni 47 betegnél. A dózis 50 mill. IU volt az alfa 2b-interferonból instillációként. Hét beteg daganata recidivált 12 hónapon belül, négy 12 hónap után és három 9 hónap után. A mellékhatások összességükben enyhék voltak, öt betegnél figyeltek meg enyhe cystitist.

10. táblázat. Eredmények 18 hónapos megfigyelési idő után

	BCG	IFN
Recidíva-arány	30,6%	32%
Recidíva-index	0,37	0,41
Progresszió	8%	—

Erözenzi az 1991-es EORTC találkozón egy BCG vs. alfa 2b-interferon összehasonlító vizsgálat eredményeit mutatta be. Összehasonlította a TUR utáni recidívákat T1, Grade 2, 3 stádiumban lévő betegekben.

A 9. táblázatban 36 beteg adatait gyűjtötték össze, akik hetenként 150 mg BCG Pasteur-kezelést kaptak hat héten át; 25 beteg pedig 20 Mo IU-t kapott hetente egyszer, tizenkét héten át (Intron A).

11. táblázat. A BCG-vel vs. alfa 2b-interferonnal végzett immunterápia mellékhatásai

Mellékhatás	BCG	Alfa 2b-interferon
Dysuriás panaszok	78%	32%
Láz	42%	15%
Haematuria	15%	6%

Az eredményeket a 10. táblázatban mutatjuk be. A megfigyelési átlag 18 hónap, a recidíva-arány mindkét csoportban azonos volt (BCG 30,6%, vs. alfa-interferon 32%). A betegek 8%-ának az állapota a BCG-terápia alatt rosszabbodott.

Mindkét anyag összehasonlíthatóan hatásos a felületes hólyagkarcinóma terápiájában, azonban az alfa INF terápiánál a mellékhatások lényegesen csekélyebbek. A mellékhatásokat a 11. táblázatban mutatjuk be.

A 12. táblázatban egy randomizált vizsgálatot mutatunk be (Engelmann és mtsai): alfa 2b-interferon vs. Mitomycin C vs. Intron A + Mitomycin C. A Mitomycin C adagolása instillációként 20 mg, az Intron A adagolása 10

12. táblázat. Randomizált tanulmány: Intron A vs. Mitomycin C vs. Intron A + Mitomycin C

	Mitomycin C 20 mg	Intron A 10 mill.	Intron A + Mitomycin C 10 mill. + 20 mg
Betegszám	23	22	22
Életkor/év	64,2	68,1	67,6
Mellékhatások	4/23	4/22	2/22
Recidívák	5/23	4/22	—

millió egység instillációnként. A monoterápiás egységekben mindkét csoportban 4–4 esetben figyeltek meg mellékhatásokat.

A kombinált terápiás csoportban két esetben fordult elő mellékhatás. Tíz-hónapos átlagos megfigyelési idő után a Mitomycin C-vel kezelt csoportban 5, az alfa 2b-interferonnal kezelt csoportban 4 recidívát figyeltek meg. Az alfa 2b-interferon + Mitomycin C kombinációjánál 22 betegnél még nem fordult elő recidíva. A megfigyelési idő azonban még túl rövid.

Az alfa-interferon a hólyag in situ-karcinómája esetén

Egy III. fázisú EORTC randomizált tanulmányban 87 beteget alfa 2b-interferonnal kezeltek, 38 beteget alacsony dózissal, 49-et pedig magas dózissal.

A csökkentett dózisú alfa INF hetenként egyszer 10 mill. IU-t jelent, tizenkét héten keresztül; ezután havonta egyszer egy éven keresztül. Az

13. táblázat. Intravesicalis terápia a hólyag in situ-karcinómája esetében

	Kísérletek száma	CR (összes) %	Megbízhatósági határ
<i>Kemoterapeutikum</i>			
Thiotepa	4	34/89/28	20%–55%
Doxorubicin	7	66/161/41	0%–88%
Mitomycin C	4	27/57/46	0%–79%
Összesen	15	127/309/41	
<i>Immunterápia</i>			
Alfa 2b-interferon	2	29/62/47	47%
BCC	19	500/718/70	29%–100%
Összesen	21	529/780/68	

Intron A-t 30 ml lázkeltő anyagtól mentes vízben feloldották, és az instilláció után 2 órán keresztül a hólyagban tartották. Az instillációkat az alacsonyabb dózisú csoportban 6,3 hónapon keresztül, az emelt dózisúban (100 mill. IU) 5,6 hónapon keresztül folytatták.

Az „alacsony” adagolású csoportban két, a „magas” adagolásúban húsz komplett remissziót értek el.

Ez a különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,0001$).

Az emelt dózisú csoportból két betegnél 24 hónapon át tartott a remisszió. Mellékhatások miatt egy esetben sem kellett a terápiát félbeszakítani. A leggyakoribb mellékhatások az influenzához hasonló tünetek voltak az esetek 18%-ában.

A 13. táblázatban az intravesicalisan alkalmazott kemo- vagy immunterápia eredményeit foglaltuk össze *Lamm* alapján.

Az eredmények azt mutatják, hogy a BCG-vel végzett immunterápiával az in situ-karcinóma esetében magas a hatásos esetek aránya; kb. 70%. Az alfa 2b-interferonnal két vizsgálatban 47%-os komplett remissziós arányt értek el.

Mellékhatások

Az interferonokkal végzett szisztémás terápia, a dózistól függően, a következő mellékhatásokat okozhatja:

- láz,
- hidegrázás,
- levertség,
- hát- és végtagfájdalmak,
- fejfájás,
- émelygés,
- tachycardia,
- leuko-trombopénia,
- a májenzimek emelkedése,
- zavartság, depresszió.

Az előtérben a fej- és végtagfájdalmak, a levertség, valamint 39 °C-ig terjedő láz állnak.

Mivel ezek a panaszok vírusfertőzéseknel, pl. influenzánál is fellépnek, feltehető, hogy mindkét esetben ugyanazokról az interferon által indukált

mellékhatásokról van szó, amelyet egyik alkalommal belülről termel a szervezet, más esetben kívülről kerül be.

Az azonnali mellékhatásokon kívül későiek is ismertek, amelyek csak hosszabb alkalmazás után lépnek fel, és a központi idegrendszert érinthetik. Az ekkor megfigyelt tünetek az álmoság, a zavartság és a levertség. Ezek kétségtelenül csak fokozottabb adagolásnál lépnek fel.

A hematológiai mellékhatásokat az adagolástól függő, enyhétől a közép-súlyos fokig terjedő leuko- és trombocytopénia képviseli, amely az interferonok antiproliferatív tulajdonságaiból következik.

Hosszú ideig tartó alkalmazás esetén ezenkívül a májenzimek aktivitásának emelkedését is megfigyelték.

Az összes mellékhatás, beleértve a hosszú ideig tartó kezelés következtében fellépőket is, a terápia leállítása után – a tudomány mai állása szerint – visszafordítható. A mellékhatások elkerülésére vagy csökkentésére alkalmazott megelőzés antipyretikumok (lázcsillapítók) – mint pl. Paracetamol – adásából áll, közvetlenül az interferon alkalmazása előtt. Erősebb mellékhatások jelentkezése esetén bevált az antipyretikum és az antiflogisztikum kombinációja. A mellékhatások erőssége a további terápiás ciklusok alatt tapasztalataink szerint folyamatosan csökken.

A mellékhatások megelőző kezelése

A lázat, a hidegrázást és a fejfájást Paracetamollal lehet enyhíteni. Az ilyenfajta tünetek fellépését egyes betegeknél akár meg is lehet akadályozni, ha a Paracetamolt (500–1000 mg-ot) megelőző céllal, kb. 30 perccel az interferon adása előtt beadják. Továbbá ajánlatos az interferonadagot este beadni. Így a betegek átalusszák a legerősebb mellékhatások jelentkezésének időpontját. Fossa kimutatta, hogy még a 6–18 mill/l. E. adagolásánál sem lépnek fel III–IV. fokozatú mellékhatások, ha egyidejűleg 10–15 mg Prednison-t ad be. Az alfa-interferon hatása Prednisonnal nem csökkent.

Az intravesicalis terápia mellékhatásai

A 14. táblázatban a kemo- és immunterápia mellékhatásait soroljuk fel.

A citosztatikumok esetében a leggyakoribb mellékhatások a kémiai cystitis és a csontvelő-szuppresszió. Ezenkívül második tumorokat is leírtak intravesicalis kemoterápia után. A BCG-vel végzett kezelés esetében a

14. táblázat. Az intravesicalis terápia toxicitása

Anyag	Mellékhatás
Thiotepa	csontvelőszuppresszió 15—20%
Mitomycin C	kémiai cystitis > 80% kontaktdermatitis 20%
Doxorubicin	kémiai cystitis
Ethoglucid	kémiai cystitis
BCC	hólyagirritáció > 90% szisztémás tuberkulózis < 1%

hólyagirritáció és ritkán a szisztémás tuberkulózis a leggyakoribb mellékhatás.

Az alfa-interferon általában jól tolerálható és lokális kezelés esetén alig van mellékhatása.

Összefoglalás

1. Az alfa 2b-interferon hatékonysága hasonló az egyéb anyagokéhoz.
 2. Toxicitása intravesicalis alkalmazásnál csekélyebb, mint az egyéb kemoterápiás anyagoké.
 3. Az in situ-karcinóma esetében adagtól függően kb. 50%-os CR-t lehet elérni.
 4. Az alfa-interferon jó terápiás indexszel rendelkezik.
 5. A csekély adagolású alfa-interferon (10–20 mill. IU) hasonlóan hatékony, mint a citosztatikumok, és kevesebb mellékhatása van.
 6. BCG-kezelés utáni recidívákat követő alfa INF-fel komplett remissziót lehetett elérni.
 7. A jövőben randomizált tanulmányokban kell tisztázni az optimális adagolást és a terápia időtartamát a standard anyagokkal összehasonlítva.
- A felületes hólyagkarcinóma esetében alkalmazott alfa-interferon-terápia nyitott kérdései:

1. Melyik a legaktívabb immunterápia?
2. Mikor van a terápia optimális kezdete?
3. Mennyi a gyógyszer hólyagban maradásának optimális időtartama?
4. Mekkora az instilláció optimális időköze?
5. Mi az optimális adag instillációnként?

6. Milyen hosszú ideig kell az instillációs terápiát végezni?
7. Milyen oldatban és milyen mennyiségben kell adni az alfa-interferont?
8. Minden felületes hólyagkarcinómát intravesicalisan kell-e kezelni?
9. Milyen befolyása van a vizeletkiválasztásnak és a vizelet pH-nak az intravesicalis alfa-interferon-terápiára?

Nyitott kérdések, amelyeket a klinikai tanulmányokban kell megoldani:

1. Az alfa-interferon hatékonysága intra- vagy perilezionális adásnál egyes tumorgócok esetében (1–3 cm).
2. Az alfa INF hatása folyamatos infúzióként.
3. Az alfa-interferon hatása, ha a hatóanyag-hordozó liposzóma.
4. Az alfa-interferon kombinációja különböző citosztatikumokkal, ahol szinergizmus áll fenn in vitro:

Doxorubicin

Epirubicin

Mitomycin C

5. Az alfa interferon kombinációjának vizsgálata más immunterápiákkal:

BCC

KLH

TNF

Interleukin 2

OK-432

Irodalom a szerzőknél

A radikális cystectomya indikációja

T. Otto-H. Rübber

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

A radikális cystectomya indikációja sok klinikán az izomba terjedő hólyagkarcinóma kezelésével egyenlő. A felületes tumorok esetében a működőképes hólyag megtartása mellett törekednek a tumormentes túlélésre. Mint ahogy az essenai húgyúti tumorok regiszteréből látható, a kedvezőtlen prognózisú felületes hólyagkarcinómában (pT1 G3-4) szenvedő betegek korrigált 5 éves túlélési aránya a TUR után csak 64%-ot tesz ki. Azaz, bizonyos betegeknél felületes tumorok esetében is agresszív terápiára van szükség.

1. táblázat. Felületes hólyagkarcinóma (pTa/pT1) tumorprogressziója csak TUR, ill. adjuváns kemoterápia után randomizált vizsgálat szerint

Terápia	n	Progr. (%)	Hónapok	Szerző
TUR	31	10	46	Green és mtsai 1984
Thiotepa	25	8		
TUR	45	7	60	Prout és mtsai 1983
Thiotepa	45	9		
TUR	30	20	21	Huland és Otto 1984
Mitomycin	28	4		
TUR	82	12	60	Rübber és mtsai 1988
ADM × 12	79	16		
ADM × 27	59	11		
TUR	72	10	60	Kurth és mtsai 1989
Adriamycin	180	12		
Epodyl	169	12		
TUR	123	2	24	MRC 1985
Thiotepa	244	3		
TUR	22	18	24	Kim és Lee 1989
Mitomycin	21	10		
TUR	48	27	48	Byar és mtsai 1977
Thiotepa	38	18		

Ezeket az eredményeket a Kaubisch és munkatársai által 1991-ben végzett vizsgálatok támasztják alá, amelyek a pT1 G3–4-tumorban szenvedő betegeknél a TUR után 50%-os tumorprogressziót állapítottak meg. A korrigált 3 éves túlélési arány ebben a betegcsoportban csupán 50%. Az eredmények a TUR utáni lokális kemoterápiával sem javíthatók. Ezért a helyi kemoterápia hatása a felületes hólyagkarcinómák tumorprogressziójára nagyon behatárolt (1. táblázat).

BCG-lokális immunterápiának a túlélésre gyakorolt biztos hatását eddig nem lehetett bizonyítani.

Studer és Zingg munkacsoportja az in situ-karcinóma Pasteur–BCG terápia utáni 85%-os komplett remisszióját érte el. 28 hónapos átlagos megfigyelési idő alatt a komplett remissziós esetek 15%-ában lépett fel recidíva. Tumorrecidívák és primer terápia-rezisztens esetek 77%-ában találtak izomba terjedő hólyagkarcinómát (Marth és mtsai 1991).

Lamm (1985) egy prospektív randomizált vizsgálatban összehasonlította a BCG-terápiát (törzs: Connaught) a lokális kemoterápiával (Adriamycin). Komplett remissziót a BCG-vel kezelt betegekben 71%-ban, az Adriamycinrel kezeltékben 47%-ban talált; a progresszió aránya 22%-kal alacsonyabb. A 3 éves túlélésre a BCG-s csoportban szignifikáns hatást nem lehetett kimutatni.

A T1 G3-karcinóma kedvezőtlen prognózisa és a lokális terápia kérdéses hatása a túlélésre felveti a kérdést, hogy ezt a tumort lokális eljárásokkal kielégítően lehet-e kezelni?

Smith és Whitmore (1981) egy retrospektív tanulmányban 662 beteget vizsgált, akikben hólyagkarcinóma miatt radikális cystectomiát és kismedencei lymphadenectomiát végeztek. A 662 páciensből 59-nek volt felületes hólyagkarcinómája (Tis/pT1). Az 59 betegből csak 2-nek (3%) volt szövettanilag kimutatott nyirokcsomó-áttétje. Így még a prognosztikailag kedvezőtlen felületes hólyagkarcinóma (pT1/Tis) esetén is ritka a primer limfogén áttét a primer kezelés idején.

Malkowicz és munkatársai (1990) radikális cystectomiát végeztek olyan felületes hólyagkarcinómás esetekben, amelyeket transurethralis rezekcióval és lokális terápiával nem lehetett kielégítően kezelni. A pTa-tumorban szenvedő betegek korrigált 5 éves túlélése 100%, a pT1-tumorosoké 80%, a p1-tumort kísérő in situ-karcinómás eseteké 78% és az elsődleges in situ-karcinómában szenvedőké 85% (2. táblázat).

A műtét okozta halálozás 3%; Smith és Whitmore 662 betegénél a perioperatív mortalitás 7%-os volt. Corriany és munkatársai felületes hólyagkarcinómában szenvedő betegeinek radikális cystectomia utáni átlagos

5 éves túlélése 76%. Bracken és munkatársai (1980) olyan felületes hólyagkarcinómás betegek radikális cystectomiájának eredményeit ismertették, akik transurethralis tumorrezekcióra és lokális kemoterápiára nem kielégítően javultak. Ezeknek a betegeknek az 5 éves átlagos túlélése 83% volt, 2% intraoperatív mortalitás mellett.

2. táblázat. Korrigált 5 éves túlélési arány TUR-ra és lokális kezelésre nem kielégítően reagáló felületes hólyagkarcinómás betegekben radikális cystectomy után (Malkowicz és mtsai 1990)

Stádium	n	Korrigált 5 éves túlélés (%)
pTa	12	100
pT1	14	80
pT1 + Tis	41	78
Tis	14	85

Stöckle és munkatársai 1986-ban retrospektíve vizsgálták a primer diagnózis utáni radikális cystectomiát követő 5 éves túlélést pT1 stádiumú felületes hólyagkarcinómás betegekben; 89%-os korrigált 5 éves túlélést találtak 55 szövettanilag kimutatott pT1-hólyagkarcinómában szenvedő betegnél. A radikális cystectomiával együlésben végzett kismencedencei limfadenectomiával a betegek 2%-ában mutattak ki nyirokcsomó-metasztázist. Az eredmények megfelelnek Smith és Whitmore 1981-es eredményeinek.

Stöckle és munkatársai összehasonlították a primer diagnózis, ill. a recidíva után pT1-es karcinómában végzett cystectomy utáni ötéves túlélést; 18 beteg korrigált túlélési aránya 60%-os.

A felületes hólyagkarcinóma cystectomiájának nem-randomizáltan vizsgált eredményei kedvezőbb képet mutatnak a tumormentes túlélés tekintetében, mint a kizárólagosan alkalmazott TUR-é és az adjuváns lokális eljárásoké. A vizeletkontinens elvezetésének műtétei ellenére a hólyag eltávolítása gyakran az életminőség romlásához vezet. A radikális cystectomiát a prospektív randomizált vizsgálatok hiányában olyan betegeknek kell fenntartani, akiknél fennáll a tumorprogresszió nagyfokú kockázata. Ezek a recidiváló T1 G2-tumoros, Tis-, valamint T1 G3-tumoros betegek, akiknél TUR utáni lokális terápiával 3 hónapon belül nem lehet komplett remissziót elérni.

Radikális cystectomya terápiarezisztens in situ-karcinómánál

Már Riddle és munkatársai korai vizsgálatai (1971) feltételezték, hogy az in situ-karcinómát kísérő szekunder tumorok elkerülik a klinikai vizsgálatot; 11 esetükből 7-ben másodlagos in situ-karcinóma mellett felületes pT1-hólyagkarcinóma is fennállt. További két esetben izomba terjedt hólyagkarcinómát is kórisméztek ($pT \geq 2$). BCG-terápiára nem reagáló in situ-karcinómában szenvedő betegek az ún. „rizikó-betegek”. Zingg és Studer berni munkacsoportja primer BCG-terápia-rezisztens betegeiknél végzett cystectomya szövettani preparátuma 81%-ban izomba terjedő hólyagkarcinómát mutatott, amelyeket preoperatív nem diagnosztizáltak. Kavoussi és munkatársai (1988) olyan in situ-karcinómában szenvedő betegeknél végeztek radikális cystectomiát, akik 2 BCG-kúra után sem reagáltak kielégítően. Hatból négy betegben itt is izomba terjedő hólyagkarcinómát találtak.

Az izomba terjedő karcinómák magas aránya miatt a radikális cystectomya ésszerűnek tűnik a terápiára rezisztens in situ-karcinóma kezelésében.

A T2–T4, NX, MO izomba terjedő hólyagkarcinóma terápiája

A hólyagkarcinómák 12%-a az első diagnózis időpontjában izomba terjed, nyirokcsomó- vagy távoli áttételek nélkül. Kuratív terápiájának célkitűzései a következők:

- a lokális tumor eltávolítása,
- recidíva, progresszió és metasztázis kialakulásának megakadályozása,
- az élet minőségének visszaállítása vagy megtartása.

A radikális cystectomya az izomba terjedő, nem metasztatizált hólyagkarcinómák lokális terápiája. A lokális recidíva valószínűsége 4–16% (3. táblázat).

3. táblázat. Lokális tumorrecidíva T2–T4-karcinómák cystectomiája után

<i>n</i>	Lokális recidíva (%)	Szerző
97	7	Skinner és Lieskovsky 1984
24	9	Monti és mtsai 1984
76	4	Brendler és mtsai 1990
227	16	Roehrborn és mtsai 1991

Háromból két lokálisan recidiváló betegben az elsődleges szövettanban kíséző in situ-karcinóma volt jelen (Brendler és mtsai 1990).

A húgycsőben megjelenő recidívatumor kockázatát cystectomy után különbözőképpen ítélik meg (4. táblázat).

4. táblázat. Urethrarecidíva cystectomy után pT2/pT3

Urethrarecidíva (%)	Szerző
7	Schellhammer és Whitmore 1977
9	Zabbo és Montie 1984
11	Ahlering és mtsai 1984
7	Brendler és mtsai 1990
4*	Bardot és Montie 1991
11**	

* Prostatikus húgycső szövettanilag negatív.

** A prostatikus húgycsőben tumor.

A cystectomy utáni húgycsőrecidíva valószínűsége 4–11%. Bardot és Montie 1991-ben definiáltak egy rizikócsoporthat. Ha a prostatikus húgycső tumoros volt, az esetek 11%-ában fejlődött ki urethrarecidíva; ha azonban a prostatikus húgycső negatív volt, urethrarecidíva 4%-ban fordult elő. A szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy szoliter, a hólyagnyaktól távol eső hólyagtumor és szövettanilag negatív húgycső esetében az urethrarecidíva kockázata csekély. A kontrollok során az urethra vizsgálata elmaradhatatlan.

Az urethrectomia indikációi:

- tumor a húgycsőben,
- a húgycső metszésvonala nem tumormentes,
- urothelkarcinóma vagy in situ-karcinóma a prostatikus húgycsőben.

Idegkímélő, radikális cystoprostatectomia után nem találtak magasabb lokális recidíva-arányt (Brendler és mtsai 1990). A lokális recidíva 76 betegben 7,5%. Idegkímélő, radikális cystoprostatectomia után elhalt 10 betegből hatban találtak az idegkötegekben tumoros infiltrációt (Pritchett és mtsai 1988). Prospektív randomizált vizsgálatok ebben a kérdésben még nem történtek.

A fent említett műtét mortalitását az operatív technika javításával és perioperatív eljárásokkal 1,5–3,9%-ra sikerült csökkenteni (Skinner és mtsai 1980, 1984, Freiha 1980, Brannan és mtsai 1981).

A következőkben a cystectomya és a túlélés összefüggését tárgyaljuk. Mivel a metasztázis kialakulásának valószínűsége az infiltráció mélységével korrelál, a terápia eredményeit a lokális tumorkiterjedés függvényében ábrázoljuk. 1964 és 1978 között keletkezett retrospektív tanulmányok szerint a T2 izomba terjedt hólyagkarcinómás betegek 5 éves túlélése radikális cystectomya után 44–64% (5. táblázat).

5. táblázat. 5 éves túlélés pT2, NX, MO stádiumú hólyagkarcinómás betegek radikális cystectomiája után

5 éves túlélés (%)	Szerző
60	Whitmore és mtsai 1977
64	Pearse és mtsai 1978
47	Prout 1976
44	Slack és mtsai 1977
50	Jewett és mtsai 1964
45	Cox és mtsai 1968
52	Cordonnier 1974

A javuló operatív, intenzív terápiás és aneszteziológiai eljárások segítségével a műtéti mortalitást 1% alá lehetett szorítani (Skinner és mtsai 1980). Ez az 5 éves túlélés javulásához vezet; a pT2 izomba terjedő hólyagkarcinómás betegek korrigált 5 éves túlélése újabb tanulmányok keretében 64–76%. (Roehrborn és mtsai 1991, Malkowicz és mtsai 1990) (6. táblázat).

6. táblázat. T3/T4, NO/NX stádiumú betegek cystectomia utáni 5 éves túlélése

5 éves túlélés (%)		Szerző
T3	T4	
31	20	Prout 1976
20	6	Whitmore és mtsai 1977
33	18	Pearse és mtsai 1978
30	25	Bredael és mtsai 1980
36	24	Roehrborn és mtsai 1991
25	15	RUTT 1985
25	—	Marshall és McCarron 1977

A mély hólyagizomzatba terjedt tumoros (T3) betegek 5 éves túlélése 19–36%. A T4-tumoros betegek 75–94%-a hal meg 5 éven belül urothelkarcinóma következtében.

A T3 és T4 stádiumban előforduló távoli áttétek magas, 18, ill. 44%-os arányáért a lokális daganatok insufficiens kuratív terápiás lehetőségei a felelősek (Smith és Whitmore 1981). Olyan betegeket választottak ki, akik még operábilisek voltak; lokális inoperábilis tumorban vagy távoli áttétekben szenvedő betegeket a vizsgálatból kizártak. A cystectomiát előrehaladott hólyagtumorok esetében rendszerint palliatív céllal hajtják végre, a tumor okozta szövődmények megelőzésére.

T3/4-es stádiumú hólyagkarcinóma szövődményei:

- vérzés
- hólyagtamponád
- a hólyagfunkció csökkenése pollakizuriával a kapacitáscsökkenés miatt
 - alguria
 - inkontinencia
- szomszédos szervek infiltrációja
 - húgycső
 - prostata
 - idegnyaláb
 - bél

A palliatív cystectomy célja az általános állapot javítása, a tumor okozta komplikációk megelőzése, valamint a beteg igényeinek megfelelő vizeletelterelési forma.

A cystectomy indikációja metasztatikus hólyagkarcinómánál

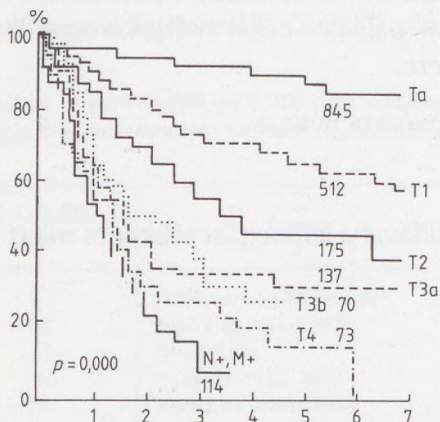
Metasztatikus hólyagkarcinómák kevesebb mint 10%-ánál lehet túléléssel számolni (RUTT 1985).

A cystectomy hatása a nyirokcsomó metasztázisos hólyagkarcinómában szenvedő betegek túlélésére csekély. Az N pozitív betegek 3 éves túlélése radikális cystectomy és kismedencei lymphadenectomy után 7% (Smith és Whitmore 1981).

Egy retrospektív vizsgálatban közölt 7%-os 3 éves túlélési arány radikális cystectomy és lymphadenectomy után megfelel a kizárólag TUR-ral kezelt, metasztatizált hólyagkarcinómás betegek túlélési arányának (RUTT 1985).

A radikális lymphadenectomy hatását a túlélésre a nyirokcsomó-megbetegedés kiterjedésének függvényében (N1–N4), differenciáltan kell szemlélni. Így az 5 éves túlélés olyan betegek esetében, akik 2 cm-nél kisebb szoliter nyirokcsomó-áttétben szenvednek (N1), 12–20% (7. táblázat).

A nyirokcsomó-áttét kiterjedése korrelál a túléléssel; 2 cm-nél nagyobb szoliter vagy 5 cm-nél kisebb (N2) multiplex nyirokcsomó-áttét esetén az 5 éves túlélés 5%. Roehrborn és munkatársai 1991-ben 18,5%-os túlélési arányt közöltek 3 évvel a cystectomy után. A kiterjedt nyirokcsomó-



1. ábra: Túlélési arány TUR után a tumorstádium korrelációjában (RUTT 1985)

7. táblázat. N1 stádiumú hólyagkarcinómás beteg 5 éves túlélése radikális cystectomy és lymphadenectomy után

n	5 éves túlélés (%)	Szerző
32	12	Laplane és Brice 1973
35	17	Dretler és mtsai 1973
30	17	Smith és Whitmore 1981
10	33*	Skinner és mtsai 1991
20	30*	Roehrborn és mtsai 1991

* 3 éves túlélés.

8. táblázat. Tx, N2–N4, MO stádiumú hólyagkarcinómás betegek radikális cystectomy és lymphadenectomy utáni túlélése

Stádium	n	5 éves túlélés (%)	Szerző
N2	41	18,5*	Roehrborn és mtsai 1991
N3	38	5	Smith és Whitmore 1981
M1	25	0	Smith és Whitmore 1981

* 3 éves túlélési ráta.

metasztázisban (N3–N4) a betegek több mint 95%-a megbetegedése után 5 éven belül meghal. A cystectomy és a limfadenectomia kiterjedt limfogén metasztázis esetén (N2–N4) (0–5%) nem hat az 5 éves túlélésre (8. táblázat).

Ennek alapján a fenti operatív eljárás metasztatikus urothelkarcinóma kezelésében kuratív céllal nem végezhető.

Irodalom

- AHLERING, T. E., LIESKOVSKY, G., SKINNER, D. G., Indication for urethrectomy in men undergoing single stage radical cystectomy for bladder cancer. *J. Urol.* 131: 657 (1984)
- BARDOT, S. F., MONTIE, J. E., *J. Urol. (Suppl.)* 145 (4): 501 (1991)
- BRACKEN, R. B., JOHNSON, D. E., VON ESCHENBACH, A. C., SWANSON, D. A., DE FURIA, D., CROOKE, St., Role of intravesical mitomycin in management of superficial bladder tumors. *Urology* 16: 11 (1980)
- BRANNAN, W., FUSELIER, H. A., OCHSNER, M., RANDRUP, E. R., Critical evaluation of 1-stage cystectomy – reducing morbidity and mortality. *J. Urol.* 125: 640 (1981)
- BREDAEL, J. J., CROKER, B. P., GLENN, D. F., The curability of invasive bladder cancer treated by radical cystectomy. *Eur. Urol.* 6: 206 (1980)
- BRENDLER, C. B., SCHLEGEL, P. N., WALSH, P. C., Urethrectomy with preservation of potency. *J. Urol.* 144: 270 (1990)
- BYAR, D., BLACKARD, C., Comparisons of placebo, pyridoxine, and tropical thiotepe in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology* 6: 556 (1977)
- CORDONNIER, J. J., Simple cystectomy in the management of bladder carcinoma. *Arch. Surg.* 108: 19 (1974)
- COX, C. E., CASS, A. S., BOYCE, W. H., Bladder cancer: A 26-year review. *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.* 60: 22 (1968)
- DRETLE, S. P., RAGSDALE, B. D., LEADBETTER, W. F., The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer. *J. Urol.* 109: 414 (1973)
- FREIHA, F. S., Complications of cystectomy. *J. Urol.* 123: 168 (1980)
- GREEN, D. F., ROBINSON, M. R. G., GLASHAN, R., NEWLING, D., DALESIO, O., SMITH, PH. H., Does intravesical chemotherapy prevent invasive bladder cancer. *J. Urol.* 131: 33 (1984)
- HULAND, H., OTTO, U., DRÖSE, M., KLÖPPEL, G., Long-term mitomycin C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: Influence on recurrence, progression and survival. *J. Urol.* 132: 27 (1984)
- JEWETT, H. J., KING, L. R., SHELLEY, W. M., A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: Relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J. Urol.* 92: 668 (1964)
- KAVOUSSIE, L. R., TORRENCE, R. J., GILLEN, D. P., HUDSON, M. A., HAAFF, E. O., DRESNER, S. M., RATLIFF, T. L., CATALONA, W. J., Results of 6 weekly intravesical bacillus calmette-guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* 139: 935 (1988)
- KIM, H. H., LEE, CH., Intravesical mitomycin C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *J. Urol.* 141: 1337 (1989)
- KURTH, K. H., SYLVESTER, R., DE PAUW, M., TEN KATE, F., Intracavitary treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: Questions and lessons after 27 years of experience, In: Debruyne et al. (Eds): BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, New York, Prog. Clin. Biol. Res. 310: 125 (1989)
- LAMM, D. L., BCG vs adriamycin in the treatment of transitional cell carcinoma in situ – A southwest oncology group study. *J. Urol.* 133: A283 (1985)
- LAPLANTE, M., BRICE, M. H., The upper limits of hopeful application of radical cystectomy for vesical carcinoma: does nodal metastasis always indicate incurability? *J. Urol.* 109: 261 (1973)
- MALKOWICZ, S. B., NICHOLS, P., LIESKOVSKY, G., BOYD, ST. D., HUFFMANN, J., SKINNER, D. G., The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, PI, PIS and P2). *J. Urol.* 144: 641 (1990)

- MARTH, D., STUDER, U. E., ACKERMANN, D., ZINGG, E. J., Primäre Therapieversager nach intravesikalem BCG wegen Carcinoma in situ erlauben kein expektives Verhalten. Urol. (A) (Suppl.): A71 (1991)
- MONTIE, J. E., STRAFFON, R. A., STEWART, B. H., Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. J. Urol. 131: 477 (1984)
- MRC Working Party on Urological Cancer: London: The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC study. Brit. J. Urol. 57: 680 (1985)
- PEARSE, H. D., REED, R. R., HODGES, C. V., Radical cystectomy for bladder cancer. J. Urol. 119: 216 (1978)
- PROUT, G. R., The surgical management of bladder carcinoma. Urol. Clin. North. Am. 3: 149 (1976)
- PROUT, G. R., KOONTZ, W. W. JR., COOMBS, L. J. JR., HAWKINS, I. R., FRIEDEL, G. H., for National Bladder Cancer Collaborative Group A Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. J. Urol. 130: 677 (1983)
- RIDDLE, P. R., WALLACE, D. M., Intracavity chemotherapy for multiple non-invasive bladder tumors. Brit. J. Urol. 43: 181 (1971)
- ROEHRBORN, C. G., SAGALOWSKY, A. I., PETERS, P. C., Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol. 146: 36 (1991)
- RÜBBEN, H., LUTZEYER, W., FISCHER, N., DEUTZ, F.-J., LAGRANGE, W., GIANI, G. and members of the registry for urinary tract tumors, Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen, Natural History and Treatment of Low and High Risk Superficial bladder Tumors. J. Urol. 139: 283 (1988)
- RUTT (Registry for Urinary Tract Tumors): Harnwegstumregister, Jahresbericht. Verh. Dtsch. Ges. Urol. 37: 665 (1985)
- SCHELLHAMMER, P. F., WHITMORE, W. F., JR., Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J. Urol. 115: 56 (1977)
- SKINNER, D. G., LIESKOVSKY, G., Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. J. Urol. 131: 1069 (1984)
- SKINNER, D. G., CRAWFORD, E. D., KAUFMAN, J. J., Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. J. Urol. 123: 640 (1980)
- SKINNER, D. G., DANIELS, J. R., RUSSELL, CH. A., LIESKOVSKY, G., BOYD, ST. D., NICHOLS, P., KERN, W., SAKAMOTO, J., KRAILO, M., GROSHEN, S., The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive Bladder cancer: A prospective comparative trial. J. Urol. 145: 459 (1991)
- SLACK, N. H., BROSS, I. D., PROUT, C. R., JR., Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J. Surg. Oncol. 9: 393 (1977)
- SMITH, J. A., JR., WHITMORE, W. F., JR., Regional lymph node metastases from bladder cancer. J. Urol. 126: 591-593 (1981)
- STÖCKLE, M., ALKEN, P., ENGELMANN, U., JACOBI, G. H., RIEDMILLER, H., HOHENFELLNER, R., Radical cystectomy – often too late? Eur. Urol. 13: 361-367 (1986)
- WHITMORE, W. F., BATATA, M. A., GHONEIM, M. A., GRABSTALD, H., UNAL, A., J. Urol. 118: 184 (1977)
- ZABBO, A., MONTIE, J. E., Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J. Urol. 131: 267 (1984)

Vizeletelvezetési eljárások a húgyutak rosszindulatú daganatai esetében

S. Krege–D. Kröpfl–H. Rübber

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

Bevezetés

A hólyag urothelkarcinómája miatt szükségessé vált vizeletelvezetés kuratív vagy palliatív szándékkal történik. A vizeletelvezetés módját egyénileg kell megválasztani. A jól funkcionáló, komplikációmentes vizeletdeviáció jelentős mértékben befolyásolja a beteg életminőségét. Kuratív célú műtét, tehát radikális cystectomy esetében, ma az a cél áll az előtérben, hogy a természetes állapotot messzemenően megközelítő elvezetési módot válasszunk. Hosszabb távon sem szabad a beteg egészségét veszélyeztetni, s nem szabad megengedni, hogy a beteg idegen segítség igénybevételére vagy drága segédeszközök megvásárlására kényszerüljön. Az operatív technikának – lehetőség szerint – egyszerűnek kell lennie.

Az első, Simon által 1852-ben végzett urethero-sigmoideostomia óta, napjaink kontinens bélhólyagjaiig számos kísérlet történt a fent vázolt cél elérése érdekében.

A következőkben megkísérlünk áttekintést adni az újabban használatos vizeletelvezetési módokról és a fejlődés perspektíváiról. Az 1. táblázat áttekintést ad a használatos vizeletelvezetési módokról.

1. táblázat. Jelenlegi vizeletelvezetési módszerek

Inkontinens vizeletelvezetés	Kontinens vizeletelvezetés bórsztómával	Bélhólyagok
Veséfisztula Ureterocutaneostomia Ileum-conduit colon-conduit Ureterosigmoideostomia Coffey–Leadbetter Goodwin–Hohenfellner	Kock-pouch Mainz-pouch Indiana-pouch	S-hólyag (Blandy, Schreiter, Tscholl) detubularizált U-hólyag (Melchior) ileum-új-hólyag (Hautmann) végbélhólyagok Gersuny-féle műtét Heitz–Boyer–Hovelacque-féle műtét Mauclair-féle műtét

Inkontinens vizeletelterelések

A nephrostomia ultrahang vezérelte percutan végrehajtása gyakran alkalmazott eljárás, amely különösen akut esetben vagy a vizeletelterelés sürgőssége esetén biztonsága és egyszerűsége miatt a leginkább alkalmas módszer. Előrehaladott rosszindulatú daganatban szenvedő betegnél azonban a vizeletelterelésnek ezt a formáját nem szabad erkölcsi megfontolás nélkül alkalmazni, mert az eljárás rendszerint nem vezet az élet meghosszabbításához, sőt, gyakran a kínokat nyújtja meg (Kröpfl és mtsai 1982). Amennyiben kuratív célzatú kezelés mégis alkalmazható, úgy egy nephrostomia segítségével elért átmeneti deviációnak lehet értelme.

Az ureterocutaneostomia az ileum-conduit szélesebb körű elterjedéséig a leggyakrabban végzett vizeletelterelési mód volt. Kétoldalú ureterocutaneostomiát is végeztek, és 1957 óta transsuretero-ureterocutaneostomia is ismert (Obrant 1957). Az operációs technika egyszerű, a műtét kizárólag extraperitoneálisan történik, ezért már többszörös hasi műtéten átesett betegek számára is alkalmas. Ez egy palliatív célzatú definitív vizeletelvezetés rosszindulatú megbetegedés terminális stádiumában, valamint ápolási szempontok tehetik még szükségessé e beavatkozást. Míg a sztomasztenózis, a vizeletinfekció, a kőképződés és a vizelet gyűjtése ma már, hála a javuló technikának, vesztek jelentőségükből, az uréternekrózis még mindig jelentős komplikáció. Ezt az uréter vérkeringésének a zavara okozza. Az uréter, különösen 2–3 cm-es terminális szakasza, a mobilizáció következtében rendszeresen károsodik. Emiatt fontos, hogy az uréter adventitiáját, amennyire csak lehet, óvjuk. Ez többek között magas ureterostomia (Lloyd és mtsai 1962) vagy a „gyűrűs” ureterostomia (Armin és mtsai 1977) formájában lehetséges.

Az ileum-conduit, amelyet 1950-ben Bricker ismertetett, még ma is különleges jelentőséggel bír a vizeletelterelés eljárásai között és rutin módszernek tekinthető. A 2. táblázat áttekintést ad ennek a módszernek az előnyeiről és hátrányairól.

2. táblázat. Ileum-conduit

Előnyök	Hátrányok
Komplikációmentes műtét Kisnyomású reservoir Residuum nélküli ürülés Egyszerű vizeletgyűjtés	gyakori húgyúti fertőzés rendszerint refluxos uréter vesekárosodás sztóma és zsák esztétikai és gyakorlati hátrányai

Helyes technikával végezve, lehetőség szerint izoperisztaltikus irányú rövid ileumszegment választásával az ileum-conduit egy kisnyomású reser-voir. Ha az ileum-conduit tekervényes, akkor a conduit saját perisztaltikája segítségével 100 víz/cm nyomás is elérhető (Knapp és mtsai 1987). Ez a krónikus húgyúti infekciókkal összefüggésben későbbi károsodások oka is lehet, amelyek azonban tipikus módon csak 10–15 évvel az ileum-conduit behelyezése után várhatók, úgyhogy ezek az onkológiai területen gyakran csak alárendelt szerepet játszanak. Ilyen késői károsodások a vese üregrend-szerének fokozódó tágulása, továbbá a tubuláris károsodás (Eckstein és Heath 1984, Hampel és mtsai 1986, Neal 1985). Egy jól és jó helyen elhelye-zett sztóma egyszerű ellátása idősebb betegek számára döntő fontosságú. Turnbull vizsgálatai kimutatták, hogy egy ilyen sztómának lehetőleg 1,5–2 cm-re kell a bőrfelszín fölé emelkedni (Turnbull és Higgins 1957). A műtéti technika egyszerű, és azoknál a betegeknél, akiknél előzőleg sugárke-zelés nem történt, a vékonybélanasztomózis komplikációi nem gyakoriak (Hampel és mtsai 1986). Posztoperatív bélobstrukció, amelyet valószínűleg a conduit fekvése és lefutása okoz, a betegek kb. 10%-ánál figyelhető meg (Clark 1984). Az uréteroilealis anasztomózis komplikációiként posztoperatív vizeletázás és későbbi húgyvezetékstenosis is előfordulhat. A legtöbb beteg-ben éppen így megfigyelhető renális reflux, amelyet sem a klasszikus end-to-end uréterbeültetés klasszikus technikájával (Bricker 1959), sem a Wallace által leírt technikákkal (Wallace 1970) többnyire nem lehet megakadályozni.

3. táblázat. Vastagbél-conduitok

Előnyök	Hátrányok
Antirefluxos uréter-beültetés Kevesebb sztómaprobléma	bélfisztula kockázata gyakori ureterointestinális szte-nózisok késői vesekárosodá-sok, mint az ileum-conduitnál
Speciális indikáció Transversum-conduit Sigma-conduit	előzetesen sugárkezelték komplett exenteráció

Amióta Bricker 1950-ben először leírt egy sigma-conduitot, és Mogg 1967-ben bevezette a colon-conduitot, a vastagbél-conduitokat a gyermekuroló-giában és az előzetesen sugárkezelést kapott betegeknél rendszeresen alkal-mazzák (Morales és Golimbu 1975, Schmidt és mtsai 1975). A 3. táblázat ennek a műtéti technikának néhány előnyét és hátrányát mutatja be.

A vastagabb bélfalnak köszönhetően itt rendszerint végrehajtható egy antirefluxos uréter-beültetés. A Goodwin és Hohenfellner által leírt módszer

a leginkább elterjedt (Goodwin és mtsai 1953, Hohenfellner 1977). Az antirefluxos uréterbél-anasztomózzal szemben azonban a colon-conduitoknál gyakrabban fordul elő posztoperatív uréterszűkület (Elder és mtsai 1979, Mogg 1965). A vékonybél-conduitokkal ellentétben a vastagbél-conduitok esetében a sztómastenosis ritkább. Ellentétes tapasztalatok is ismertek. Elder és munkatársai (1979), valamint Mogg (1965) betegeiben a sztómastenosis, uréterszájadék-stenosis, reflux és a felső húgyutak funkcionális károsodása épp olyan gyakran fordult elő, mint az ileum-conduitban. Walz és Hohenfellner (1984) ennek ellenére rámutatnak ennek a vizeletelterelésnek bizonyos előnyeire. Olyan betegeknél, akiknél a kismencede sugárterápiája történt, ezt követően vesicointestinalis vagy vesicovaginalis fisztula lépett fel, a transversum-conduit javasolt. A colon transversum mobilizálhatóságának köszönhetően ez a bélszakasz ritkán mutat sugárkárosodást, ami a vizeletelterelés potenciális komplikációit besugárzott bélnél csökkenti (Schmidt és mtsai 1975).

Egy vékony- vagy vastagbél-conduittal ellátott beteg operáció utáni életminősége egyértelműen a drága sztómalemezekkel és -zsákokkal való jó ellátástól függ, így ez a módszer jó néhány országban a betegek számára nem hozzáférhető. Ezen túlmenően, sok beteg számára a sztómával és a vizeletes zsákkal megzavart testi integritás nehezen leküzdhető probléma.

Ureterosigmoideostomia

Ez a Simon által már 1852-ben Angliában és Krause által 1903-ban Németországban bemutatott módszer a beteg számára néhány egyértelmű előnyt jelent (4. táblázat).

A sztóma hiánya és az összes ezzel kapcsolatos probléma elmaradása a legobjektívabb előnye az ureterosigmoideostomiának. A kontinencia a legtöbb betegnél nappal megtartott. Éjszakai bélürülés viszont előfordul. A műtéti technika továbbfejlődése ezt az eljárást technikailag reprodukálhatóvá és egyszerűbbé tette (Coffey 1911, Leadbetter 1951). A Goodwin- (1953) és Hohenfellner- (1977) féle uréter-beültetés biztos és kisebb arányban jár együtt komplikációkkal. Mindezek ellenére az ureterosigmoideostomia utáni késői eredmények között gyakran fordul elő uréter-bél sztenózis, pyelonephritis és a vesefunkciók romlása (Zincke és Segura 1975). Mindez azonban nem korlátozza a módszer előnyeit idősebb betegek esetében. Náluk gyakori a szfinkter ani gyengeségének vagy e terület megelőző vagy fennálló

megbetegedésének problémája. További nehézséget jelent a vizelet reszorpciója a bélnyálkahártyán keresztül. Bár az uréter-beültetés a sigma területén történik, a bél perisztaltikája miatt számolni kell a vizelet „ingázásával”, úgyhogy alapvetően az egész vastagbél-nyálkahártya a vizelet

4. táblázat. Ureterosigmoideostómia

Előnyök	Hátrányok
Műtéttechnikailag egyszerű Bélelzáródás valószínűsége csekély Többnyire megtartott kontinencia Nincs sztóma	a vastagbél-tumörök magas incidenciája gyakori pyelonephritis alkalmi inkontinencia mindig velejáró metabolikus acidózis, késői komplikációk magas aránya

reszorpciós területének tekinthető. Normális esetben a szervezetnek ez a megterhelése anyagcseretermékekkel és elektrolitokkal normális vesefunkció fennállása esetén kompenzálódik. A következmény csupán a szérum kloridszintjének enyhe emelkedése és enyhe hypokalaemia, amelyet kis adag nátriumbikarbonát és kálium adásával ki lehet küszöbölni. Ha mégis fennáll a vesekárosodás, könnyen hyperchloraemiás acidosisra és hypokalaemiára kerülhet sor, amelynek következtében a beteg intenzív gondozásra szorul (Ferris és Ode 1950, Stamey 1956). Ezért csökkent vesefunkciójú betegekben ureterosigmoideostómiát nem lehet végezni. Hasonlóképpen figyelembe kell venni a gyakori infekciók által okozott vesekárosodás kockázatát, ami a lehetséges anyagcsere-komplikációk miatt fontos szempont. A vesefunkciós értékek, az elektrolitok és a sav-/bázisháztartás szoros felügyelete elengedhetetlen.

Karcinóma kifejlődésének kockázata ureterosigmoideostómia után 80–100-szor magasabb, mint az átlag népességben (Stewart és mtsai 1981, 1982, Gittes 1986, Aaronson és mtsai 1987, Husmann és Spence 1990). Többnyire adenokarcinóma lép fel. A tumor átlag 24 évvel a műtét után (7–50 év) jelentkezik (Stewart és mtsai 1982). Minthogy a húgyutak rosszindulatú daganatában szenvedő betegek rendszerint idősek, ez a tény kevésbé döntő jelentőségű. A bél rendszeres kontrollja azonban kötelező.

Rectumhólyagok

A kontinencia elérése a szfinkter ani segítségével a ma egyre ritkábban végzett rektumhólyagokkal, a Gersuny-féle (1899) és Heitz-Boyer–Hovelacque-féle (1912) műtéttel történik. Az eljárás lényege az uréter beültetése a rectumba és a sigma átfűzése a rectum dorsalis (Gersuny) vagy ventralis oldalán (Heitz-Boyer–Hovelacque). A műtéti technika nem egyszerű, és csak kevés urológus jártas benne. A betegeknek az operáció után gyakran vannak problémái a széklet tartásával és a perianalis sztóma összehúzódásával. Ennek ellenére néhány központban éveken keresztül sikerrel és nagyobb számú betegen végezték el ezt a műtétet (Tacciuoli és mtsai 1977).

A Mauclaire-féle műtéti technika lényege (1895), hogy az urétereket a rectumba neoimplantálják és egy kolosztómát tesznek fel – ennek ma már alig van indikációja. Ez a beavatkozás olyan országokban volt népszerű, ahol egy anus prae ellátása könnyebben volt megoldható.

A kísérleti vizsgálatok eredményei szerint rectumhólyagban ritkábban lép fel adenokarcinóma, mint ureterosigmoideostómiában (Gittes 1986).

Kontinens vizeletelterelés bőrsztómával

A bőrsztómával történő kontinens vizeletelvezetés kialakítására Verhoogenig (1908) nyúlnak vissza a kísérletek, aki egy ileocökális szakasz és egy ileocökális billentyű alkalmazásával kontinens vizeletelterelést ért el. Mint ahogy a vizeletelterelés összes formájánál, ahol kizárt vékony- vagy vastagbélszakasz alkalmazása szükséges volt, az ilyenféle műtéti technikák csak az 50-es évek után váltak népszerűvé. Így Gilchrist (1950) és Gil-Vernet (1965) egy kontinens ileocökális vizeletelterelésről tudósítanak. Ezt a technikát Mansson (1984) és Brenchekroun (1982) még ma is csaknem változatlan formában sikeresen alkalmazzák. Az, hogy hol vannak a módszer határai, a nem túl ritka inkontinenciától függ, amelyet az így kizárt bélszelvényben uralkodó nagy nyomás, valamint az ileocökális billentyű nem kielégítő működése okoz. A cup-patch plasztika Goodwin által használt technikáját a hólyag megnövelésére Blandy (1964) és Kock (1982) fejlesztette tovább. Kocknak sikerült állatkísérletekben kimutatnia, hogy detubularizálással, vagyis a felhasznált bélszelvény antimesenterialis felhasításával, egy béllemez kialakításával és annak egyszeres behajtásával kisnyomású reservoirt

lehet készíteni. A nyomás kisebb, mint 20 víz cm (Leisinger és mtsai 1975, Hinman 1990).

Ez a felismerés és alkalmazása bizonyosan egyike a legfontosabb lépéseknek a vizeletelvezetési technika egész fejlődésében. Az először Kock által leírt módszert, az úgynevezett Kock-pouch-ot (1982), kitörő örömmel fogadták, és különösen Skinner (1987) alkalmazta széles körben. Függetlenül ennek a technikának az állandó továbbfejlődésétől, a komplikációk aránya mégis magas maradt (Kock és mtsai 1985, Lieskovsky és mtsai 1987). A közvetlen perioperatív komplikációk incidenciája nem volt magasabb, mint bármely más vizeletelterelésnél; a legtöbb reoperációt katéterezési problémák vagy inkontinencia miatt kellett végrehajtani.

Az 5. táblázat a Kock-pouch előnyeit és hátrányait állítja szembe egymással.

5. táblázat. Kock-pouch

Előnyök	Hátrányok
Kontinens kisnyomású reservoir Antirefluxos uréter-beültetés Nagy kapacitás (kb. 800 ml)	bonyolult műtéti eljárás drága Stapp- ler-készülékek és anyag 80 cm vékonybél elvesztése gyakori műtéti revíziók (20–30%) a kontinencia hosszú távú eredményei nem biztosak

A kis nyomás elérése a felhasznált 80 cm hosszú ileumszakasz detubularizálásával a vizeletelterelésnek ebben a formájában nem szüntette meg az inkontinencia problémáját. (A kontinenciacséc konstrukciója gyenge volt és most is az.) Feltehetőleg a három sor bélkapocs, amelyekkel az invaginált ileumcsécet elkészítik, felelős a cséc egymás után következő fibrosisáért és az ezzel összefüggő inkontinenciáért. A drága Stapp-ler-készülékek és a felhasználásra kerülő drága anyagok nem teszik mindenütt alkalmazhatóvá ezt a műtet. További kritikaként a kb. 80 cm-nyi ileum kiiktatását lehet említeni. A legtöbb szerzővel ellentétben Kock a bélszakasz kiiktatását kb. 50 cm-re proximálisan az ileocökális billentyűtől kezdi, hogy elkerülje a B₁₂ felszívódásának zavarát (Kock és mtsai 1982). Hosszú távú eredményei mégis azt mutatják, hogy a B₁₂-vitamin megzavart felszívódása ezzel a technikával is csaknem minden betegnél kimutatható. Ezen túlmenően az ilyen bélre-
zekció gyakran az epesavak megzavart felszívódásával és steatorrhoeával jár együtt (Canning és mtsai 1989). Ezek azonban nem bírnak különösebb jelentőséggel, mivel a B₁₂-vitamin pótlása egyszerű, komplikációmentes, és

a steatorrhoeát Cholestyraminnal könnyen lehet kezelni. Fontosabbnak tűnik, bár gyakorlatilag csak fiatalok esetében jelentős, a kalcium- és oxalát-felszívódás zavara, ami kőképződéshez vagy csontnövekedési zavarokhoz vezet.

A kizárólag az ileumból készített Kock-pouch mellett széleskörűen alkalmazzák a detubularizált ileocökális szakaszból készített Mainz-pouch-ot (Thüroff és mtsai 1985) és az Indiana-pouch-ot (Rowland és mtsai 1987). A 6. táblázat az előnyöket és a hátrányokat állítja szembe egymással.

6. táblázat. Detubularizált ileocökális szelvények Mainz-pouch és Indiana-pouch esetében

Előnyök	Hátrányok
Technikailag egyszerű	a terminális ileum elvesztése (B_{12} -felszívódása?)
Egyszerű antirefluxos uréter-beültetés	bélfisztula kockázata
Kisnyomású reservoir különböző felhasználási lehetőségek	relatív magas nyomás

Mindkét vizeletelterelést a Kock-pouch-hoz hasonló elvek alapján készítik. Lényeges itt a vastag- és vékonybél detubularizálása. Ez széles cökális szakasz felhasználásával technikailag egyszerű. Ezen túlmenően a vastagbélbe történő antirefluxos uréter-implantáció megoldható bimbó képzése nélkül úgy, mint a Kock-pouch-nál. Az urodinamikás vizsgálatok azt mutatják, hogy ezek a szakaszok a Kock-pouch-hoz hasonló nyomás- és perisztaltika-viszonyokat mutatnak (Thüroff és mtsai 1985). Az arteria és vena ileocolica rendkívül jól mobilizálható és ezáltal pl. a Mainz-pouch-t nagyon széles körben használják. Ez különösen a Mitrofanoff-elvnek a kontinens sztóma képzésére való felhasználásával összefüggésben történik (Duckett és Snyder 1986, Mitrofanoff 1980). Így a Mainz-pouch-nál az appendixet in situ hagyják, és a Witzel-műtét elvén, a Lich-Gregoir eljáráshoz hasonló módon (Mogg 1965) a cökumon a taenia libera területén helyezik be. A mainzi eredmények nagyon jók, és az mindenképpen meggondolandó, hogy az appendix ilyen felhasználása béltasak esetében a kontinenciaképzés legfontosabb formája lesz. Amennyiben az appendixet időközben eltávolították, hasonlóképpen lehet eljárni az ileum egy darabjával (Stenzl és mtsai 1990). Stenzl kísérleti eredményei (1990) arra mutatnak, hogy az inkontinencia szelepek, amelyeket a Mitrofanoff-elv alapján készítenek, egyértelműen előnyösek és magas zárónyomást képviselnek. A Mitrofanoff-technika alkalmazásánál a „béltas-

sak" megtöltése által a reservoir belső nyomását folyamatosan a kontinenciaszelep zárónyomása veszi át, emiatt funkcionál jól. Azonos elven – ti. behajtott, beszűkített ileummal elért kontinencián – nyugszik az Indiana-pouch (Rowland és mtsai 1987).

Végül ki kell emelni, hogy a fennálló komplikációk ellenére a funkcionáló kontinens vizelettartály a betegek életminőségének lényeges javulását képviseli. Egy 200 páciensen végzett vizsgálatban (100 beteg ileum-conduittal, 100 beteg Kock-pouch-csal) Boyd és munkatársai kimutatták, hogy a Kock-pouch-csal ellátott betegek lényegesen magasabb fizikai és szexuális aktivitást mutattak, nagyobb önbizalmuk volt, mint azoknak, akiknek ileum-conduitjük volt.

Bélhólyagok

A hólyag rekonstruálásának kísérlete bélszakasz felhasználásával már a XIX. században érdekelte a kutatókat, és Tizzoni és Poggi Bolognában már 1888-ban sikerrel alkalmazták a hólyagpótlások különböző formáit kizárt vékony- vagy vastagbél-szakaszok segítségével. A széles körű felhasználásra várni kellett az orvosi tudományágak továbbfejlődéséig. 1951-ben Couvelaire elsőként hajtott végre komplett hólyagpótlást ileum felhasználásával (Couvelaire 1951). A későbbiekben szívesen készítettek hólyagot radikális cystectomy után kizárt sigmaszelvénnel (Hradec 1965, Küss és mtsai 1970).

7. táblázat. Detubularizált ileumhólyagok

S-ileum-bélreservoir	Blandy
S-hólyag	Schreiter
S-hólyag	Tscholl
Detubularizált U-hólyag	Melchior
Ileumhólyag	Hautmann
Előnyök	Hátrányok
Rendszerint nem szükséges Stapler-technika	komplikált eljárás
Kisnyomású reservoir	Stapler-technika
Antirefluxos húgyvezeték-beültetés	relatív hosszú, nem detubularizált szelvény
A vesefunkció megtartása?	gyakori éjszakai inkontinencia
normális mikció	
csekély komplikáció	
költséghatékony eljárás	

Mindkét eljárásnak van egy lényeges hátránya. A kizárt, nem detubularizált vékony- és vastagbélselektumok a saját perisztaltikájuk miatt 100 víz cm-nél magasabb intraluminalis nyomást fejtenek ki (Teigland és Röhrborn 1987). Így az ilyen bélhólyaggal ellátott betegek többsége éjszaka inkontinens, mert az uréter zárónyomása cystectomián átesett betegeknél csak 40 víz cm (Jakobsen és mtsai 1987). Úgy tűnik, hogy a radikális cystectomy során a szfinkter externus részleges denervációja következik be, ami alvás alatti hiányzó agyi kontrollhoz vezet.

A detubularizáció Kock-féle elvét az ileumhólyag képzésének különböző technikáinál használják fel. Így Blandy (1964), Melchior (1986), Tscholl (1987) és Schreiter (1989) egymástól eltérő technikákat írnak le. Széles körű alkalmazásra talált a Hautmann által leírt technika is (Wenderoth és mtsai 1990). Az így konstruált bélhólyagok mind kisnyomású reservoirok az antirefluxos uréter-beültetés különböző formáival (7. táblázat).

Az uréter nem detubularizált bélszakaszba való egyszerű beültetésének Studer által leírt technikája, úgy tűnik, hogy logikus összefüggésben van az alacsony reservoirral (Studer és mtsai 1989). Schreiter az antirefluxitás eléréséhez egy Kock által leírt „stripped” bimbót használ (személyes közlés). Lilien és Camey eredményei (Lilien és Camey 1984, Camey és mtsai 1988) azt mutatják, hogy a nem-detubularizált bélhólyagoknál, a Camey-hólyagoknál sincsenek hosszú távon látszólag tartós vesekárosodások. A Camey-hólyagba történő antirefluxos beültetés a Le Duc által leírt technikával (1987) történik, amely az ilyen betegek 85%-ánál megelőzi a visszafolyást.

A bélhólyagos páciensek normálisan ürítenek, és a hólyag telítődését vizelési ingerként érzékelik (Wenderoth és mtsai 1990). Az éjszakai felkelés minden bélhólyagos betegnél elmaradhatatlan, mivel ezek a hólyagok a vékonybél nyálkahártyája számára szokatlan ozmotikus szituációban folyadékot választanak ki (Koch és mtsai 1990). Ez magyarázza azt a tényt is, hogy a betegek műtét után fokozott szomjúságot éreznek, és éjszakánként egyszer vagy többször vizelniük kell. A folyadékbevitel korlátozása nem oldja meg ezt a problémát, ellenkezőleg, dehidrációhoz és hiperozmolalitáshoz vezet a szérumban.

A perioperatív komplikációk incidenciája ileumhólyag alkalmazásánál nem magasabb, mint az ileum-conduiténál (Wenderoth és mtsai 1990). A technika elsajátítása után, amely egyszerű és problémamentes, a műtéti idő ileumhólyag esetében az ileum-conduittal összehasonlítva fél-egy órával lesz hosszabb. A bélhólyaggal kitöltött cystectomiás üreg által az előfeltételek is kedvezőbbek a posztoperatív komplikációk elkerülése érdekében. Az ileumhólyag kezdeti korlátozott alkalmazását időskorú vagy metasztatikus

urothelkarcinómában szenvedő betegeknel időközben már nem kell mással helyettesíteni. A metasztatikus urothelkarcinóma prognózisa ugyanolyan rossz, mint azelőtt, és az utolsó egy-két év életminősége összehasonlíthatatlanul jobb ileumhólyaggal, mint ileum-conduittal.

A bélszakaszok segítségével készített vizeletelterelésekkel kapcsolatban urothelkarcinóma esetében végül meg kell jegyezni, hogy az ilyen betegek vérsavójában a citosztatikumok koncentrációja magas és prolongált lehet. Így olyan betegeknel, akiket ileum-conduittal láttak el, fokozott methotrexat-koncentrációt figyeltek meg (Bowyer és Davies 1987, Fossa és mtsai 1990).

Irodalom

- [1] AARONSON, I. A. et al., Pathogenesis of adenocarcinoma complicating ureterosigmoidostomy. *Urology* 29:538 (1987)
- [2] AMIN, M. et al., Terminal loop cutaneous ureterostomy in an experimental study and its clinical application. *J. Urol.* 118:383 (1977)
- [3] BLANDY, J. P., The feasibility of preparing an ileal substitute for the urinary bladder. *An. R. Coll. Surg. Engl.* 35:287 (1964)
- [4] BOWYER, C. W., DAVIES, T. W., Methotrexate toxicity associated with an ileal conduit. *Brit. J. Urol.* 60:592 (1987)
- [5] BOYD, ST. D. et al., Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of ileal conduits versus continent Kock ileal reservoirs. *J. Urol.* 138:1386 (1987)
- [6] BRENCHKROUN, A., Continent caecal bladder. *Brit. J. Urol.* 54:505 (1982)
- [7] BRICKER, E. M., Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg. Clin. North Amer.* 30:1511 (1950)
- [8] CAMEY, M., BOTTO, H., RICHARD, E., Complications of the Camey procedure. *Urol. Clin. of North Amer.* 15:249 (1988)
- [9] CANNING, D. A. et al., Nutritional consequences of bowel segments in the lower urinary tract. *J. Urol.* 142:509 (1989)
- [10] CLARK, P. B., Taking the ileal conduit through the mesentery: a method of reducing the incidence of intestinal obstruction. *Brit. J. Urol.* 56:373 (1984)
- [11] COFFEY, R. C., Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *J.A.M.A.* 56:397 (1911)
- [12] COUVELAIRE, R., Le réservoir iléal de substitution après la cystectomie totale chez l'homme. *J. Urol. Med. Chir.* 57:408 (1951)
- [13] DUCKETT, J. W., SNYDER, H. M., Use of the Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. *Urol. Clin. of North Amer.* 13:271 (1986)
- [14] ECKSTEIN, H. B., HEATH, A. L., Langzeitergebnisse nach Harnableitung mittels Ileum-conduit bei Kindern. *Akt. Urol.* 15:241 (1984)
- [15] ELDER, D. D., MOIZEY, C. U., REES, R. W. M., A long-term follow-up of the colonic conduit operations in children. *Brit. J. Urol.* 51:462 (1979)
- [16] FERRIS, D. O., ODEL, H. M., Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *J.A.M.A.* 142:634 (1950)
- [17] FOSSA, S. D., HEILO, A., BORMER, O., Unexpectedly high serum methotrexate levels in cystectomized bladder cancer patients with an ileal conduit treated with intermediate doses of the drug. *J. Urol.* 143:498 (1990)
- [18] GERSUNY, R., Quoted by Foges, Case Reports: Royal & Imperial Society of Physicians of Vienna. *Zbl. chir.* 26:497 (1899)

- [19] GILCHRIST, R. K. et al., Construction of a substitute bladder and urethra. *Surg. Gynecol. Obstet.* 90:752 (1950)
- [20] GIL-VERNET, J. M., JR., The ileocolic segment in urologic surgery. *J. Urol.* 94:418 (1965)
- [21] GITTES, R. F., Carcinogenes in Ureterosigmoidostomy. *Urol. Clin. of North Amer.* 13:201 (1986)
- [22] GOODWIN, W. E. et al., Open, transclonic uretero – intestinal anastomosis: a new approach. *Surg. Gynecol. Obstet.* 97:282 (1953)
- [23] GOODWIN, W. E., WINTER, C. C., BARKER, W. F., „Cup-patch“ technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. *Surg. Gynecol. Obstet.* 108:240 (1959)
- [24] HAMPPEL, N., BODNER, D. R., PERSKY, L., Ileal and jejunal conduit urinary diversion. *Urol. Clin. of North Amer.* 13:207 (1986)
- [25] HEITZ-BOYER, M., HOVELACQUE, A., Création d'une nouvelle vessie et d'un nouvel urètre. *J. Urol. Med. Chir.* 1:237 (1912)
- [26] HINMAN, F., JR., Functional classification of conduits for continent diversion. *J. Urol.* 144:27 (1990)
- [27] HOHENFELLNER, R., Ureterosigmoidostomy. In: Eckstein, H. B., Hohenfellner, R., Williams, D. (eds.). *Surgical pediatric urology*, Thieme-Verlag Stuttgart, p. 347 (1977)
- [28] HRADEC, E. A., Bladder substitution: indication and results in 114 operations. *J. Urol.* 94:406 (1965)
- [29] HUSMANN, D. A., SPENCE, H. M., Current status of tumor to the bowel following ureterosigmoidostomy: a review. *J. Urol.* 144:607 (1990)
- [30] JAKOBSEN, H. et al., Pathogenesis of nocturnal urinary incontinence after ileocaecal bladder replacement. Continous measurement of urethral closure pressure during sleep. *Brit. J. Urol.* 59:148 (1987)
- [31] KNAPP, P. M. et al., Urodynamic evaluation of ileal conduit function. *J. Urol.* 137:929 (1987)
- [32] KOCH, M. O. et al., Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J. Urol.* 143:1275 (1990)
- [33] KOCK, N. G. et al., Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. *J. Urol.* 128:469 (1982)
- [34] KOCK, N. G., NORLÉN, L. J., PHILIPSON, B. M., Management of complications after construction of a continent ileal reservoir for urinary diversion. *World. J. Urol.* 3:152 (1985)
- [35] KRAUSE, F., Extirpation einer Harnblase mit Einpflanzung der Ureteren in die Flexura iliaca. *Deutsch. Med. Wschr.* 29:76 (1903)
- [36] KRÖPFL, D. et al., Passagere Harnableitungen bei fortgeschrittenen Malignomen – Sinn und Anforderungen bei aggressiver Chemotherapie und Radiotherapie. *Verhandlungsbericht Dtsch. Ges. für Urol.*, 34. Tagung, S. 38 (1982)
- [37] KÜSS, R. et al., Indications and early and late results of intestinocystoplasty: a review of 185 cases. *J. Urol.* 103:53 (1970)
- [38] LEADBETTER, W. F., Considerations of problems incident to the performance of ureteroenterostomy: report of a technique. *J. Urol.* 65:818 (1951)
- [39] LE DUC, A., CAMEY, M., TEILLAC, P., An original antireflux ureteroileal implantation technique: longterm followup. *J. Urol.* 137:1156 (1987)
- [40] LEISINGER, H. J. et al., Continent ileal bladder – an experimental study in dogs. *Eur. Urol.* 1:103 (1975)
- [41] LIESKOVSKY, G., BOYD, ST. D., SKINNER, D. G., Management of late compliations of the kock pouch form of uronary diversion. *J. Urol.* 137:1146 (1987)
- [42] LILIEN, O. M., CAMEY, M., 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). *J. Urol.* 132:886 (1984)
- [43] LLOYD, F. A. et al., High cutaneous ureterostomy. *J. Urol.* 88:740 (1962)
- [44] MANSSON, W., COLLEEN, S., SUNDIN, T., Continental caecal reservoir in urinary diversion. *Brit. J. Urol.* 56:359 (1984)
- [45] MAUCLAIRE, P., De quelques essais de chirurgie expérimentale applicables au traitement (a) de l'extrophie de la vessie (b) des abouchements anormaux du rectum (c) des anus conre nature complexes. *Ass. Franc. Chir.* 9:546 (1895)
- [46] MELCHIOR, H., SPEHR, CH., PERSSON, CH., Die kontinente Ileum-Blase. Ein erster Bericht über 5 Patienten. *Akt. Urol.* 17:256 (1986)
- [47] MITROFANOFF, P., Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. *Chir. Pediatr.* 21:297 (1980)

- [48] MOGG, R. A., The treatment of neurogenic urinary incontinence using the colonic conduit. *Brit. J. Urol.* 37:681 (1965)
- [49] MORALES, P., GOLIMBU, M., Colonic urinary diversion: 10 years of experience. *J. Urol.* 113:302 (1975)
- [50] NEAL, D. E., Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Brit. Med. J.* 290:1695 (1985)
- [51] OBRANT, K. O., Cutaneous ureterostomy with skin tubs an plastic cup appliance, together with transureteroureteral anastomosis. *Brit. J. Urol.* 29:135 (1957)
- [52] ROWLAND, R. G. et al., Indiana continent urinary reservoir. *J. Urol.* 137:1136 (1987)
- [53] SCHMIDT, J. D., HAWTREY, CH. E., BUCHSBAUM, H. J., Transverse colon conduit: a preferred method of urinary diversion for radiation-treated pelvic malignancies. *J. Urol.* 113:684 (1975)
- [54] SCHREITER, F., NOLL, F., Kock-Pouch and S-bladder: 2 different ways of lower urinary tract reconstruction. *J. Urol.* 142:1197 (1989)
- [55] SIMON, J., Ectopia vesicae: operation for directing the orifices of the ureters into the rectum. *Lancet* II:568 (1852)
- [56] SKINNER, D. G., LIESKOVSKY, G., BOYD, ST. D., Continuing experience with the continent ileal reservoir (Kock Pouch) as an alternative to cutaneous urinary diversion: an update after 250 cases. *J. Urol.* 137:1140 (1987)
- [57] STAMEY, T. A., The pathogenesis and implications of the electrolyte imbalance in ureterosigmoidostomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 103:736 (1956)
- [58] STENZL, A. et al., Tapered intraluminal versus imbricated extraluminal valve: comparison of two continence mechanisms for urinary diversion. *J. Urol.* 143:607 (1990)
- [59] STEWART, M. et al., The role of n-nitrosamine in carcinogenesis at the ureterocolic anastomosis. *Brit. J. Urol.* 53:115 (1981)
- [60] STEWART, M., MACRAE, F. A., WILLIAMS, C. B., Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br. J. Surg.* 69:414 (1982)
- [61] STUDER, U. E. et al., Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *Brit. J. Urol.* 63:43 (1989)
- [62] TACCIUOLI, M., LAURENTI, C., RACHELI, T., Sixteen years' experience with the Heitz-Boyer-Hovelacque procedure for exstrophy of the bladder. *Brit. J. Urol.* 49:385 (1977)
- [63] TEIGLAND, CH. M., RÖHRBORN, C. G., Harnableitung mittels Ileumschlinge nach Camey – Ergebnisse urodynamischer Studien. *Akt. Urol.* 18:11 (1987)
- [64] THÜROFF, J. W. et al., Der Mainz-Pouch zur Blasenerweiterungsplastik und kontinenten Harnableitung. *Akt. Urol.* 16:1 (1985)
- [65] TIZZONI, G., POGGI, A., Die Wiederherstellung der Harnblase: Experimentelle Untersuchungen. *Zbl. Chir.* 15:921 (1888)
- [66] TSCHOLL, R., LEISINGER, H. J., HAURI, D., The ileal S-Pouch for bladder replacement after cystectomy: preliminary report of 7 cases. *J. Urol.* 138:344 (1987)
- [67] TURNBULL, R. B., HIGGINS, C. C., Ileal valve pouch for urinary tract diversion: preliminary report of eight cases. *Cleveland Clin. Quart.* 24:187 (1957)
- [68] VERHOOGEN, J., Néostomie urétéro-caecale. Formation d'une nouvelle poche vésicale et d'un nouvel urètre. *Ass. Franc. Urol.* 12:352 (1908)
- [69] WALLACE, D. M., Uretero – ileostomy. *Brit. J. Urol.* 42:529 (1970)
- [70] WALZ, P. H., HOHENFELLNER, R., Spätergebnisse nach Harnableitung mittels Kolon-Conduit bei Kindern. *Akt. Urol.* 15:243 (1984)
- [71] WENDEROTH, U. K. et al., The ileal neobladder: experience and results of more than 100 consecutive cases. *J. Urol.* 143:492 (1990)
- [72] ZINCKE, H., SEGURA, J. W., Ureterosigmoidostomy: critical review of 173 cases. *J. Urol.* 113:324 (1975)

A metasztatizált hólyagkarcinóma terápiája

F. Recker¹–T. Otto²

¹ Kantonsspital, Aarau, Svájc

² Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

A betegek kb. 8%-ánál a primer diagnózis időpontjában metasztatizált hólyagkarcinómát találunk. Ezeknek a betegeknek a hosszú távú túlélési prognózisa kedvezőtlen, kevesebb, mint 10%.

A lokális operatív terápia hatása a hólyagkarcinómában szenvedő betegek túlélésére korlátozott. A nyirokcsomó-áttétes hólyagkarcinómás betegek 3 éves túlélése radikális cystectomya és kismedencei limfadenectomia után 7% (Smith és Whitmore 1981).

A retrospektív vizsgálat szerint 7%-os túlélés radikális cystectomya és limfadenectomia után megfelel a hasonló stádiumú betegek kizárólagos TUR utáni túlélésének (RUTT 1985).

1. táblázat. N1 stádiumú hólyagkarcinómában szenvedő betegek 5 éves túlélése radikális cystectomya és limfadenectomia után

n	5 éves túlélés (%)	Szerző
32	12	Laplane és Brice 1973
35	17	Dretler és mtsai 1973
30	17	Smith és Whitmore 1981
10	33*	Skinner és mtsai 1991
20	30*	Roehrborn és mtsai 1991

* 3 éves túlélés.

A radikális limfadenectomia hatását a túlélés szempontjából a nyirokcsomó-metasztázis kiterjedésének (N1–N4) függvényében differenciáltan kell szemlélni. A 2 cm-nél kisebb (N1) szoliter nyirokcsomóáttétben szenvedő betegek 5 éves túlélése 12–20% (1. táblázat).

A nyirokcsomóáttét kiterjedése a hosszú távú túlélési aránnyal korrelál. Egy 2 cm-nél nagyobb szoliter nyirokcsomóáttét vagy multiplex, 5 cm-nél nagyobb (N2) nyirokcsomók esetében az 5 éves túlélés 5%. Roehrborn és munkatársai 1991-ben 18,5%-os túlélési rátát közölnek, igaz ugyan, hogy 3 évvel a cystectomy után. A kiterjedt nyirokcsomó-metasztázisban szenvedő betegek több mint 95%-a (N3–N4) megbetegedése után 5 éven belül meghal (2. táblázat). A cystectomiának és a limfadenectomiának nincs hatása az 5 éves túlélésre (0–5%) N2–N4 stádiumokban.

2. táblázat. 5 éves túlélési arány hólyagkarcinóma Tx, N2–N4, MO stádiumaiban radikális cystectomia és limfadenectomia után

Stádium	n	5 éves túlélés (%)	Szerző
N2	41	18,5*	Roehrborn és mtsai 1991
N3	38	5	Smith és Whitmore 1981
M1	25	0	Smith és Whitmore 1981

* 3 éves túlélés.

3. táblázat. Kemoterapeutikumok a metasztatikus Tx, N+/M+ stádiumú hólyagkarcinóma kezelésében

Anyag	Rövid megjelölés
Cisplatin	DDP
Methotrexat	MTX
Cyclophosphamid	C
Epirubicin	EPI
Mitomycin	MMC
Doxorubicin	ADM
Vinblastin	VBL
5-Fluorouracil	5-FU
Carboplatin	CHIP

Mivel a lokális operatív terápiás eljárások metasztatikus urothelkarcinóma kezelésében nem jelentenek kuratív megoldást, megvizsgálták a szisztémás kemoterápia korai alkalmazásának hatását a metasztatikus hólyagkarcinómában szenvedő betegek remissziós és túlélési arányára. A 3. táblázatban felsorolt kemoterapeutikumokat vizsgálták külön-külön vagy kombinációban.

Az áttétes hólyagkarcinóma monokemoterápiája (4. táblázat) csak ritkán eredményez klinikailag komplett remissziót (3–10%); a remisszió időtartama 3–10 hónapra korlátozódik (Stoter 1985).

4. táblázat. Metasztatizált hólyagkarcinóma monokemoterápiája

Anyag	CR (%)	PR (%)	Szerző
ADM	—	22	Stoter 1985
	—	16	Yagoda 1977
	—	35	Higby 1980
DDP	—	35	Stoter 1985
	—	33	Herr 1987
	—	42	Yagoda 1981
	9	22	Hillcoat és mtsai 1989
	10	17	Khandekar és mtsai 1985
MTX	3	6	Loehrer és mtsai 1990
	—	26	Natale 1981
	—	38	Richards 1980
VBL	—	18	Stoter 1985

A komplett remisszió 3–10%-os. A legtöbb objektív remissziót a Cisplatin és a Methotrexat alkalmazásánál (38–42%) állapították meg.

A polikemoterápia bevezetésével, amely során egy ciklus alatt két vagy több kemoterapeutikumot adnak a betegnek, a metastatikus hólyagkarcinóma komplett remisszióját a betegek 32%-ánál állapították meg (5. táblázat).

5. táblázat. Remisszió aránya metastatikus hólyagkarcinómák indukív kemoterápiája után

Séma	n	CR (%)	PR (%)	Szerző
DDP, MTX	30	12	44	De Mulder és mtsai 1990
DDP, MTX	43	23	23	Stoter 1985
DDP, MTX	53	9	36	Hillcoat és mtsai 1989
DDP, MTX, VBL	21	4	31	De Mulder és mtsai 1990
MVAC	31	32	35	Logothetis és mtsai 1988
MVAC	92	23	28	Sternberg és mtsai 1988
MVAC	114	13	20	Loehrer és mtsai 1990
CisCA	67	10	33	Khandekar és mtsai 1985
CisCA	30	22	22	Logothetis és mtsai 1988

MVAC = MTX, VBL, ADM, DDP

CisCA = DDP, Cyclophosphamid, ADM

Prospektív randomizált vizsgálat keretében összehasonlították a Cisplatin-monokemoterápiát egy polikemoterápiával (6. táblázat).

6. táblázat. Prospektív randomizált vizsgálat egy polikemoterápia monokemoterápiával való összehasonlítására metasztatikus hólyagkarcinómánál

Anyag	n	CR (%)	PR (%)	Szerző
DDP	55	9	22	Hillcoat és mtsai 1989
DDP, MTX	53	9	36	Khandekar és mtsai 1985
DDP	61	10	17	
CisCA	67	10	33	Loehrer és mtsai 1990
DDP	114	3	6	
MVAC	110	13	20	

Objektív remisszió leggyakrabban a Cisplatin- és Methotrexat-tartalmú sémák kombinált alkalmazásánál található (Hillcoat és mtsai 1989, Loehrer és mtsai 1990). Az ezekkel a kombinációkkal végzett polikemoterápia nagyobb remissziós arányt eredményezett, mint a Cisplatinnal végzett kizárólagos monokemoterápia.

7. táblázat. Kontrollált vizsgálatok különböző polikemoterápiás sémák összehasonlítására

Séma	Terápiás eredmények		
	n	CR + PR (%)	Szerző
MVAC	43	65	Logothetis és mtsai 1990
CisDA	43	46	
DDP, MTX	30	56	De Mulder és mtsai 1990
DDR, MTX, VBL	21	33	

Prospektív randomizált vizsgálatok különböző polikemoterápiás sémák összehasonlítása alapján (7. táblázat) megállapították, hogy az olyan betegek, akik Methotrexatot és Cisplatint kaptak, valamint MVAC-sémával kezelték őket, magasabb arányban reagáltak.

A Methotrexat- és Cisplatin-tartalmú sémák 56–65%-os remissziós rátát mutatnak. A Cisplatin és Methotrexat kombinációja kevésbé súlyos mellékhatásokkal jár, mint a MVAC-séma szerinti terápia (8. táblázat).

A Cisplatin és Methotrexat kombinált alkalmazásával alacsonyabb myelotoxicitás érhető el, ami alacsonyabb halálozási aránnyal jár együtt. Az indukzív kemoterápia utáni közepes túlélési idő 9–15 hónap (9. táblázat).

A hosszú távú túlélés vonatkozásában az eredmények kedvezőtlenek. A 3 éves túlélés 20%-os (Sternberg és mtsai 1988), az 5 éves túlélés 10%-os (Khandekar és mtsai 1985).

8. táblázat. Szisztémás mellékhatások induktív kemoterápia után (Sternberg és mtsai 1988, Roberts és mtsai 1991)

Mellékhatás	MVAC (%)	DDP, MTX (%)
Myeloszuppresszió	27	9
Toxicitás		
– renális	31	9
– nyálkahártya	41	13
Szeepszis	20	2
Halálozási arány	4	0

9. táblázat. Metasztatikus hólyagkarcinóma induktív kemoterápiája utáni átlagos túlélési idő

Séma	n	Átlagos túlélés (hónapok)	Szerző
DDP, MTX	43	12	Stoter 1985
MVAC	83	11	Sternberg és mtsai 1986
MVAC	43	15	Logothetis és mtsai 1990
CisCA	43	9	

10. táblázat. Metasztatikus hólyagkarcinómás betegek 2. ill. 3 éves túlélése. A betegek induktív kemoterápia után komplett tumorremissziót értek el

Séma	2 éves túlélés (%)	3 éves túlélés (%)	Szerző
MVAC	71	55	Sternberg és mtsai 1988
MVAC	43	–	Igawa és mtsai 1990
CisCA	51	–	Logothetis és mtsai 1989

Azok a betegek, akiknél induktív kemoterápia után komplett remisszió fejlődött ki, 43–71%-os 2 éves túlélési arányt mutatnak; a 3 éves túlélés 55%-os (10. táblázat).

Azok a betegek, akik induktív kemoterápia után komplett remissziót értek el, a túlélési idő és a komplett remisszió időtartamának tekintetében jól járnak. Sternberg és munkatársai 1988-ban komplett remissziójú betegek

átlagos túlélési idejének több mint 33 hónapot adtak meg, a komplett remisszió 28 hónapnál tovább tartott. Ezzel ellentétben a részleges remissziójú betegek átlagos túlélési ideje 11 hónap, tumorprogresszió kb. 8 hónap után lépett fel. Az indukzív kemoterápia reagálási aránya metasztatikus hólyagkarcinómában korrelál a metasztázis lokalizációjával. Komplett remissziót 41%-ban, részleges remissziót pedig 36%-ban (tüdőáttételeknél) állapítottak meg. Májáttételeknél csak 9%-ban mutatkozott komplett remiszió (Sternberg és mtsai 1988) (11. táblázat).

11. táblázat. MVAC-cal végzett szisztémás kemoterápia utáni reakálás az áttétek lokalizációjától függően (Sternberg és mtsai 1988)

Áttétel-lokalizáció	n	CR (%)	PR (%)
Tüdő	22	41	36
Nyirokcsomó	50	28	38
Máj	11	9	55
Csont	22	23	22

12. táblázat. Adjuváns kemoterápia nyirokcsomó-metasztatikus hólyagkarcinómák radikális cystectomiája és kismedencei limfadenectomiája után (T2-4 N1/N2, MO) (Skinner és mtsai 1991)

Nyirokcsomóstátus: N1

Séma	n	Korrigált 3 éves túlélés (%)
CisCA	7	67
Kontroll	10	33

Nyirokcsomóstátus: N2

Séma	n	Korrigált 3 éves túlélés (%)
CisCA	10	11*
Kontroll	6	33

* nem szignifikáns.

Skinner és munkatársai megkísérelték a nyirokcsomó-metasztázisos hólyagkarcinómában szenvedő betegek túlélési idejét radikális cystectomiának és limfadenectomiának adjuváns kemoterápiával való kombinációjával

javítani. Azok a betegek, akiknek csak egy tumoros nyirokcsomójuk volt, a 3 éves túlélésüket tekintve profitáltak ebből, összehasonlítva a kontrollcsoporttal. Azoknál a betegeknél, akiknek kiterjedt nyirokcsomó-metasztázisuk (≥ 2) volt, a túlélési idő nem hosszabbodott meg szignifikánsan a kontrollcsoporttal való összehasonlításban (12. táblázat).

A kontrollált tanulmány alapján úgy tűnik, hogy a szoliter nyirokcsomóát-tétben szenvedő betegek számára az adjuváns kemoterápia előnyös. A csekély esetszám azonban (7 kemoterápiával kezelt beteg és 10 kontrollbeteg) nem szolgálhat alapul az adjuváns kemoterápia ajánlásához.

Irodalom

- [1] AHLERING, T. E., LIESKOVSKY, G., SKINNER, D. G., Indication for urethrectomy in men undergoing single stage radical cystectomy for bladder cancer. *J. Urol.* 131:657 (1984)
- [2] ANDERSTRÖM, C., JOHANSSON, S. L., VON SCHULZ, L., Primary adenocarcinoma of urinary bladder. *Cancer* 52:1273 (1983)
- [3] ARGER, P. H., *Urol. Clin. North Am.* 12:677 (1985)
- [4] BARNES, R. W. et al., Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J. Urol.* 97:864 (1967)
- [5] BARNES, R. W. et al., Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res.* 37:2895 (1977)
- [6] BEER, M., SCHMIDT, H., RIEDL, R., *Urologe A* 28:65 (1989)
- [7] BLANDY, J. P. et al., T3 bladder cancer – the case for salvage cystectomy. *Brit. J. Urol.* 52:506 (1980)
- [8] BLOOM, H. J. G., The local regional and systemic attack on bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4:533 (1978)
- [9] BLOOM, H. J. G., HENDRY, W. F., WALLACE, D. M., Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Second report and review. *Brit. J. Urol.* 54:136 (1982)
- [10] BRANNAN, W. et al., Critical evaluation of 1-stage cystectomy – reducing morbidity and mortality. *J. Urol.* 125:640 (1981)
- [11] BREDAL, J. J., CROKER, B. P., GLENN, D. F., The curability of invasive bladder cancer treated by radical cystectomy. *Eur. Urol.* 6:206 (1980)
- [12] BRENDLER, C. B., SCHLEGEL, P. N., WALSH, P. C., Urethrectomy with preservation of potency. *J. Urol.* 144:270 (1990)
- [13] BRENDLER, C. B. et al., Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J. Urol.* 144:1137 (1990)
- [14] CORDONNIER, J. J., Simple cystectomy in the management of bladder carcinoma. *Arch. Surg.* 108:19 (1974)
- [15] COX, C. E., CASS, A. S., BOYCE, W. H., Bladder cancer: A 26-year review. *Trans. am. Assoc. Genitourin. Surg.* 60:22 (1968)
- [16] DREICER, R. et al., Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: An eastern cooperative oncology group pilot study. *J. Urol.* 144:1123 (1990)
- [17] DRETLE, S. P., RAGSDALE, B. D., LEADBETTER, W. F., The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer. *J. Urol.* 109:414 (1973)
- [18] EBERLE, J., WOHLGENANT, M., BARTSCH, G., Results of combined radio- and chemotherapy for invasive bladder cancer. In press.
- [19] FAGG, S. L. et al., Cis-diamminedichloroplatinum (DDP) as initial treatment of invasive bladder cancer. *Brit. J. Urol.* 56:296 (1984)

- [20] FLOCKS, R. H., Treatment of patients with carcinoma of the bladder. *J.A.M.A.* 145:295 (1951)
- [21] O' FLYNN, J. D., SMITH, J. D., HANSON, J. S., Transurethral resection for the assessment and treatment of vesical neoplasms. A review of 800 consecutive cases. *Eur. Urol.* 1:38 (1975)
- [22] FREIHA, F. S., Complications of cystectomy. *J. Urol.* 123:168 (1980)
- [23] GHAZIZADEH, M., YAMAMOTO, S., KUROKAWA, K., Clinical features of urachal carcinoma in Japan: Review of 157 patients. *Urol. Res.* 235 (1983)
- [24] GIULIANI, L. et al., Results of radical cystectomy for primary bladder cancer – Retrospective study of more than 200 cases. *Urology* 26(3):243 (1985)
- [25] GOEPEL, M., RÜBBEN, H., -TNM-orientierte Therapieplanung beim Harnblasenkarzinom. *Urologe A* 30:151 (1991)
- [26] GOFFINET, D. R., SCHNEIDER, M. J., GLATSTEIN, E. J., Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients. *Radiol.* 117:149 (1975)
- [27] GOLDFARB, A. et al., Methotrexate, vindesine, epidocorubicin, and cisplatin (M-VEC) for stage III-IV bladder cancer (meeting abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Oncol.* 9:A593 (1990)
- [28] GOODMAN, G. B. et al., Conservation of bladder function in patients with invasive bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:569 (1981)
- [29] HALL, R. R. et al., Treatment of invasive bladder cancer by local resection and high dose methotrexate. *Brit. J. Urol.* 56:668 (1984)
- [30] HALL, R. R. et al., TUR and chemotherapy or radiotherapy for invasive bladder cancer. In: Smith, P. H., Pavone-Macaluso, M. (eds.) – Management of advanced cancer of prostate and bladder. EORTC Genitourinary Group monograph. 4. Vol. 260 of Progress in clinical and biological research, New York: Alan R. Liss, 605 (1988)
- [31] HENRY, K. et al., Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J. Urol.* 140:964 (1988)
- [32] HERR, H. W. et al., Intravesical BCG therapy of superficial bladder tumors. In: Proceedings of the 78th Annual Meeting of the American Urological Association, Las Vegas, Nevada, 19 April (1983)
- [33] HERR, H. W., Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J. Urol.* 138:1162 (1987)
- [34] HIGBY, D. J., Chemotherapeutic management of bladder cancer. In: Aisner, J., Chang, P. (eds.), Cancer treatment research. Development in oncology series, Vol. 2, Martinus Nijhoff, The Hague, pp. 142 (1980)
- [35] HILL, D. E., FORD, K. S., SOLOWAY, M. S., Radical cystectomy adjuvant chemotherapy. *Urology* 2:151 (1985)
- [36] HILLCOAT, B. L. et al., A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of urothelial tract. *J. Clin. Oncol.* 7:706 (1989)
- [37] JAKSE, G., JACOBI, G. H., ALTWEIN, J. E., Das Adenokarzinom der Harnblase. *Urologe A* 18:86 (1979)
- [38] JEWETT, H. J., KING, L. R., SHELLEY, W. M., A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: Relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J. Urol.* 92:668 (1964)
- [39] KAUBISCH, S. et al., Stage T1 bladder cancer: Grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J. Urol.* 146:28 (1991)
- [40] KAYE, S. B. et al., Chemotherapy before radiotherapy for T3 bladder cancer: a pilot study. *Brit. J. Urol.* 57:434 (1985)
- [41] KHANDEKAR, J. D. et al., Comparative activity and toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and DDP in disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J. Clin. Oncol.* 3:539 (1985)
- [42] LAPLANTE, M., BRICE, M. H., The upper limits of hopeful application of radical cystectomy for vesical carcinoma: does nodal metastasis always indicate incurability? *J. Urol.* 109:261 (1973)
- [43] LOEHRER, P. J. et al., Advanced bladder cancer: A prospective intergroup trial comparing single agent cisplatin (CDDP) vs M-VAC combination therapy (INT 0078) (Meeting abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 9:A511 (1990)
- [44] LOGOTHETIS, CH. J. et al., Adjuvant (ADJ) CISCA chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder – a prospective trial. *J. Urol.* 135:477 (1986)
- [45] LOGOTHETIS, CH. J. et al., Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J. Clin. Oncol.* 6:1590 (1988)

- [46] LOGOTHETIS, CH. J. et al., Cisplatin, cyclophosphamid and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: The M. D. Anderson experience. *J. Urol.* 141:33 (1989)
- [47] LOGOTHETIS, C. J. et al., A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J. Clin. Oncol.* 8(6):1050 (1990)
- [48] MALKOWICZ, S. B. et al., The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J. Urol.* 144:641 (1990)
- [49] MARTINEZ-PINEIRO, J. A. et al., Neoadjuvant cisplatin for locally advanced TCC of the urinary bladder: A prospective study of the Cueto Group (Meeting Abstract). *Eur. Urol.* 18 (Suppl. 1):149 (1990)
- [50] MARTORANA, G. et al., Alternating chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT): A conservative approach for T2-T4 bladder cancer (Meeting Abstract). *Eur. Urol.* 18 (Suppl. 1):80 (1990)
- [51] MILLER, L. S., JOHNSON, D. E., Megavoltage irradiation for bladder carcinoma: alone, postoperative or preoperative? In: *Proceedings of the Seventh National Cancer Conference*, Philadelphia, Lippincott, Pp. 771 (1973)
- [52] MILLER, L. S., Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer* 39:973 (1977)
- [53] MILNER, W. A., The role of conservative surgery in the treatment of bladder tumors. *Brit. J. Urol.* 26:375 (1954)
- [54] MONTIE, J. E., STRAFFON, R. A., STEWART, B. H., Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 131:477 (1984)
- [55] MORRISON, R., The results of radiation treatment of cancer of the bladder: clinical contribution of radiobiology. *Clin. Radiol.* 76:67 (1975)
- [56] DE MULDER, P. H. et al., Randomized phase II study of methotrexate (M), cisplatin (C) and methotrexate, cisplatin and vinblastine (V) in patients with advanced transitional carcinoma of the bladder (meeting abstract). *Eur. Urol.* 18 (suppl. 1):5 (1990)
- [57] NATALE, R. B. et al., Methotrexate: an active drug in bladder cancer. *Cancer* 47:1246 (1981)
- [58] NATIV, O. et al., Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder tumors (Meeting Abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 9:A572 (1990)
- [59] NEEDLES, B. et al., Intravenous cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer* 50:1722 (1982)
- [60] NICOLAS, V. et al., *Fortschr. Röntgenstr.* 148:234 (1988)
- [61] PEARSE, H. D., REED, R. R., HODGES, C. V., Radical cystectomy for bladder cancer. *J. Urol.* 119:216 (1978)
- [62] PROUT, G. R., The surgical management of bladder carcinoma. *Urol. Clin. North. Am.* 3:149 (1976)
- [63] QUILTY, P. M., DUNCAN, W., Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:853 (1986)
- [64] RAGHAVAN, D. et al., Initial intravenous Cis-Platinum therapy: Improved management for invasive high risk bladder cancer? *J. Urol.* 133:399 (1985)
- [65] RAGHAVAN, D., WALLACE, D. M. A., SANDEMAN, T., First randomized trials of pre-emptive (neoadjuvant) intravenous (IV) cisplatin (CDDP) for invasive transitional cell carcinoma of the bladder (TCCB). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, abstract, 8:133 (1989)
- [66] RAGHAVAN, D. et al., Biology and management of bladder cancer. *New Engl. J. Med.* 322:1129 (1990)
- [67] RICHARDS, B., Adjuvant chemotherapy following primary irradiation in T3 tumors, and other topics in urological oncology. In: Pavone Macaluso, M., Smith, P. H., Edsmyr, F. (eds.), *Bladder tumors and other topics in urological oncology*, Plenum, New York, pp. 395 (1980)
- [68] ROBERTS, J. T. et al., Results of medical research council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Brit. J. Urol.* 68:162 (1991)
- [69] ROEHRBORN, C. G., SAGALOWSKY, A. I., PETERS, P. C., Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 146:36 (1991)
- [70] ROSE, M. A., SHIPLEY, W. U., PERRONE, T., Definitive radiation for patients with invasive bladder carcinoma: results and prognostic factors. *Proceedings of the 25th Annual ASTRO Meeting*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (Suppl. 1) 9:73 (1983)
- [71] ROTMAN, M., MACCHIA, R., SILVERSTEIN, M., Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Cancer* 59:710 (1987)

- [72] RUTT (Registry for Urinary Tract Tumors): Harnwegstumregister, Jahresbericht. Verh. Dtsch. Ges. Urol. 37:665 (1985)
- [73] SCHELLHAMMER, P. F., WHITMORE, W. F., JR., Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J. Urol. 115:56 (1976)
- [74] SCHER, H. I., YAGODA, A., HERR, H. W., Neo-adjuvant M-VAC (methorexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin): effect on the primary bladder lesion. J. Urol. 139:470 (1988)
- [75] SHIPLEY, W. U., PROUT, G. R., JR., EINSTEIN, A. B., Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. J.A.M.A. 258:931 (1987)
- [76] SKINNER, D. G., CRAWFORD, E. D., KAUFMAN, J. J., Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. J. Urol. 123:640 (1980)
- [77] SKINNER, E. C., LIESKOVSKY, G., SKINNER, D. G., Radical cystectomy in the elderly patient. J. Urol. 131:1965 (1984)
- [78] SKINNER, D. G., LIESKOVSKY, G., Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. J. Urol. 131:1069 (1984)
- [79] SKINNER, D. G. et al., The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J. Urol. 145:459 (1991)
- [80] SLACK, N. H., BROSS, I. D., PROUT, G. R., JR., Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J. Surg. Oncol. 9:393 (1977)
- [81] SMAALAND, R. et al., Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. Brit. J. Urol. 67:61 (1991)
- [82] SMITH, J. A., JR., WHITMORE, W. F., JR., Regional lymph node metastasis from bladder cancer. J. Urol. 126:591 (1981)
- [83] SMITH, J. A. et al., Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. Cancer 49:869 (1982)
- [84] STERNBERG, C. N. et al., Surgical staging and long term survival in patients with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium treated with M-VAC. Proc. ASCO 5:390 (1986)
- [85] STERNBERG, C. N. et al., M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J. Urol. 139:461 (1988)
- [86] STERNBERG, C. et al., Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, and Cisplatin) for infiltrating bladder cancer: The italian experience (Meeting Abstract). Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 9:A537 (1990)
- [87] STÖTER, G., Chemotherapy for metastatic bladder carcinoma. Wld. J. Urol. 3:110 (1985)
- [88] STUDER, U. E. et al., Adjuvante Cisplatinum-Therapie nach Zystektomie bei Patienten mit Blasenkarzinom (SAKK 09/84). Urologe A (Suppl.) A72 (1991)
- [89] VOGES, G. E. et al., J. Urol. 142:972 (1989)
- [90] WAJSMAN, Z., KLIMBERG, I. W., Bladder sparing approach to invasive bladder cancer. World. J. Urol. 6:148 (1988)
- [91] WALLACE, D. M., BLOOM, H. J. G., The management of deeply infiltrating (T3) bladder carcinoma: Controlled trial of radical radiotherapy versus pre-operative radiotherapy and radical cystectomy (first report). Brit. J. Urol. 54:136 (1976)
- [92] WHITMORE, W. F. et al., J. Urol. 118:184 (1977)
- [93] WHITMORE, W. F. et al., A comparative study of two preoperative radiation regimens with cystectomy for bladder cancer. Cancer 40:1977 (1977)
- [94] WHITMORE, W. F., JR., Therapeutic approaches based on disease assessment. Surgical management of low stage bladder cancer. Sem. Oncol. 6(2):207 (1979)
- [95] YAGODA, A., Future implications of phase 2 chemotherapy trials in 95 patients with measurable advanced bladder cancer. Cancer Res. 37:2775 (1977)
- [96] YAGODA, A., Chemotherapy of advanced bladder cancer. In: Conolly, J. G. (ed.), Carcinoma of the bladder, Raven press, New York, pp. 251 (1981)
- [97] ZABBO, A., MONTIE, J. E., Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J. Urol. 131:267 (1984)

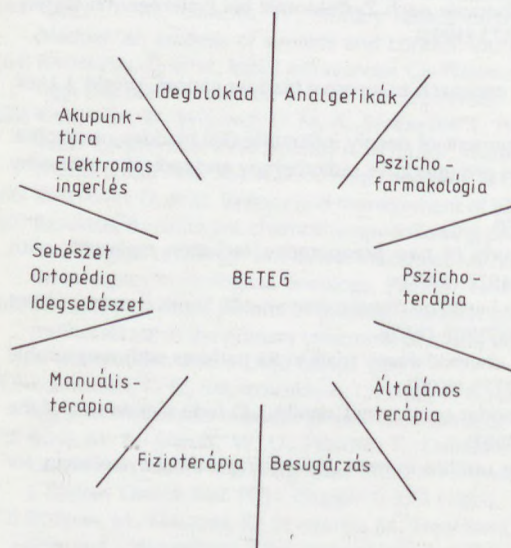
Gyógyszeres fájdalomcsillapítás urológiai tumorokban

T. Johnston

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
W-4300 Essen 1, Hufelandstr. 55.

1. Bevezetés

Az előrehaladott inoperábilis tumorban szenvedő betegeknél az elviselhetetlen fájdalom az életminőség romlásának leglényegesebb oka. A fájdalom a legtöbb esetben itt már elvesztette figyelmeztető funkcióját, és nincs több biológiai feladata. Ennek megfelelően fontos a célzott fájdalomcsillapítás alkalmazása. A fájdalomcsillapítás tág kört fog át, és ezen belül az összes diszciplínát érinti (1. ábra). Ezen túlmenően a homeopátiát és a természetes gyógymódokat éppúgy felhasználják, mint az akupunktúrát. Az alaptétel: semmit sem szabad kipróbálatlanul hagyni, ami alkalmas lehet arra, hogy a beteget a fájdalomtól megszabadítsuk.

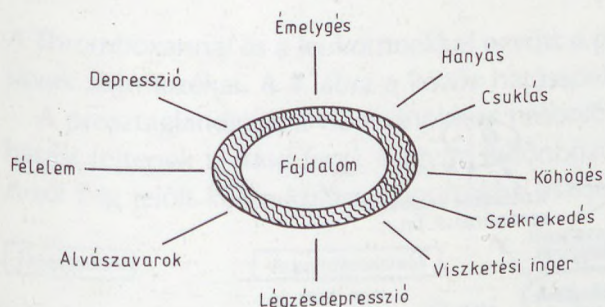


1. ábra: Krónikus fájdalmak kezelésének lehetőségei [6]

A következő fejezet áttekintést ad az analgetikus szerekkel kapcsolatos fájdalomcsillapításról. Itt a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek egy töredékét tudjuk csak leírni.

2. Alapelvek

A beteg pszichikai állapota befolyásolja mind a fájdalomérzékelést, mind a betegség és a fájdalom minőségét és megélését. Különösen krónikus fájdalom esetén van döntő jelentősége a személyiségstruktúrának és a szociális



2. ábra: A fájdalomhoz kapcsolódó, ill. a fájdalmat erősítő tünetek [10]

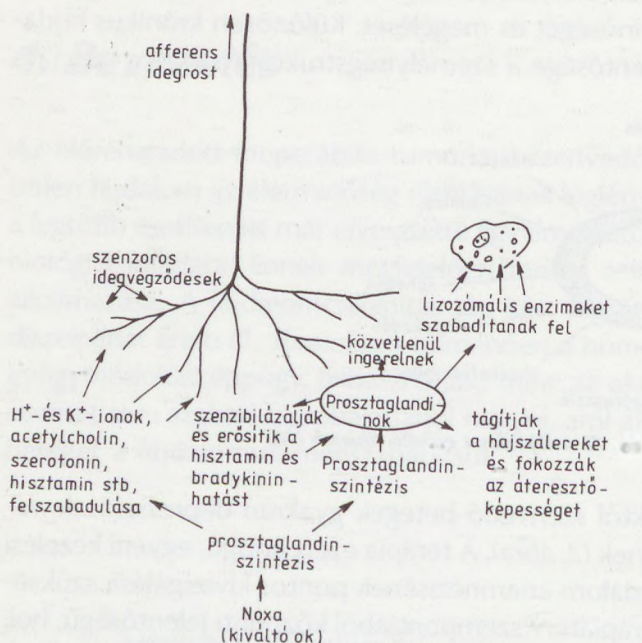
befolyásoknak. Fájdalmaktól szenvedő betegek gyakran depressziósak, re-befolyásoknak. Fájdalmaktól szenvedő betegek gyakran depressziósak, re-ményvesztettek és rettegnek (2. ábra). A terápia ezért átfogó, egyéni kezelési-terven alapul. Ehhez a fájdalom anamnézisének pontos kivizsgálása szüksé-ges, mert a beállítandó terápiaterv szempontjából központi jelentőségű, hol,mikor és hogyan érzékeli a beteg a fájdalmat. A fájdalom fiziológiájának ismerete szükséges, hogy a leírt tüneteket célzottan gyógyíthassuk.

A fájdalom keletkezésének mechanizmusai

Az agyszövet, a csont és a porckorong nucleus pulposusa azok a testrészek, amelyekben nem lehet fájdalmat érzékelni. Az összes többi szervben van fájdalomreceptor. Ezeket az érzékelőket nociceptoroknak is nevezik. Mechanikus, vegyi vagy hőingerre reagálnak. Vegyi ingerként hatnak a prostaglandin E, a serotonin és a bradikinin, valamint hidrogén- és káliumionok. A nociceptorok nagyon vékonyan myelinizált idegvégződések, amelyek viszonylag lassan vezető idegszálakba mennek át. Afferens idegpályákon

keresztül az ingerületek a központi idegrendszerbe jutnak, ahol végül több átkapcsolóállomáson keresztül a fájdalomélmény a nagyagykéregben tudatosul.

A nociceptor ingerületében a prosztaglandinoknak döntő szerepük van. Ezek nemcsak a receptort ingerlik, hanem rajtuk keresztül erősítik a hisztamin- és bradikinin-hatást, hajszálértágulatot okoznak, a kapillárisok átbocsátó képességét (s ezáltal a helyi ödémák kialakulását) fokozzák és lizoszomális enzimeket szabadítanak fel (3. ábra).



3. ábra: Nociceptor és fájdalomkeltő mechanizmusok [1]

A belső szervek (vese, epehólyag, bél) fájdalmát visceralis fájdalomnak is nevezzük. Ez jellegében hasonló, de egészében véve teljesen más, mint a test többi részének (bőr, ízületek) fájdalma, amelyet szomatikus fájdalomnak is hívunk. Ezen túlmenően 1. és 2. fájdalom között is különbséget teszünk.

Az úgynevezett 1. fájdalmat a menekülési reakciók reflexeken alapuló indítása jellemzi (a láb visszahúzása, ha hegyes tárgyra lépünk). Ezt az 1. fájdalmat a H^+ - és K^+ -ionok, acetylcholin, szerotonin, hisztamin stb. közvetítik.

Körülbelül egy másodperc elteltével fellép egy 2. fájdalom, amely csak lassan múlik el. Ezt a tartós fájdalmat a kininek (pl. bradikinin) és különösen a prosztaglandinok fokozott képződése tartja fenn.

Összefoglalva megállapítható, hogy lényegében az analgesia (fájdalommentesség) elérésére három kiindulópont áll rendelkezésre:

1. a periférián prosztaglandinszintézis-gátlókkal,
2. az idegi vezetés útján vezetékes érzéstelenítőkkel,
3. központilag morfinnal, antidepresszív szerekkel és neuroleptikumokkal.

Mivel a helyi érzéstelenítés nem tárgya vizsgálódásunknak, a továbbiakban a perifériás és a központi analgetikát tárgyaljuk.

3. Prosztaglandinszintézis-gátlók

A Thromboxannal és a leukotrinekkel együtt a prosztaglandinok arachidonsavak származékai. A 4. ábra a közös hatásspektrumot mutatja.

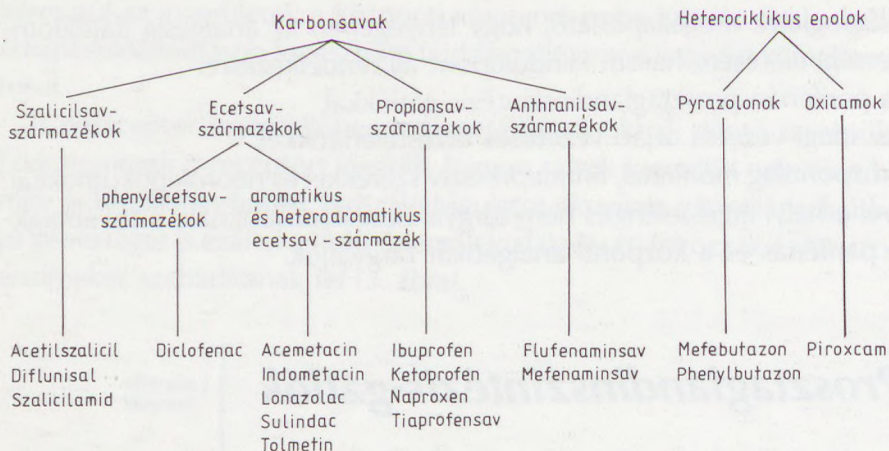
A prosztaglandinok a hormonokhoz hasonló anyagok, amelyek sokrétű hatást fejtenek ki (lásd fent). Nagyon különböző funkcióiknak megfelelően A-tól E-ig jelölt külön-külön csoportokba osztják őket.

Thromboxan	Prosztaglandinok	Leukotrinek
	pl. PGE, PGF	pl. SRS-A
Thromboaggregáció	= méhösszehúzódás	
Vazokonstrikció	= gyomornyálka- termelés ↑	= gyulladás ↑
	= gyomorvérzés ↑	= fájdalom ↑
	= vesevérátáramlás ↑	= láz ↑
	= bronchodilatáció ↑	= kemotaxis ↑
		= vérérenypermeabilitás ↑
		= bronchokonstrikció ↑

4. ábra: Az arachidonsav-származékok hatásspektruma [10]

A prosztaglandinszintézis-gátlók vagy akár a nem-szteroid antiflogisztikumok mind azonos működési elven alapulnak. Gátlóan avatkoznak be a prosztaglandin-szintézisbe, amennyiben (különböző erősséggel) a cyclooxygenase enzimet blokkolják. Ezáltal fájdalom- és lázcsillapítóként, valamint gyulladáscsökkentőként hatnak. Az 5. ábra áttekintést ad a leglényegesebb, jelenleg használatos anyagcsoportokról.

Jóllehet az összes fent nevezett anyagnak ugyanaz a működési elv az alapja, alig lehet egyiket a másikkal egybevetni. Így pl. a Diclofenac-ot vagy az Ibuprofent a csontfájdalmak kezelésében egyértelműen az acetilszalicilsavak elé kell helyezni. Az 1. táblázat néhány reumaellenes szer különbözőképpen kifejeződő hatásprofilját mutatja be. Mindaddig nem lehetett egyértelműen megmagyarázni, miért állnak fenn ezek a különbségek. Talán azon múlik, hogy nem mindegyik gátló anyag befolyásolja egyformán a proszta-



5. ábra: Áttekintés a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkről [1]

1. táblázat. Néhány nem-szteroid antireumatika hatásprofilja (1979–1984)

Anyag	Hatásprofil			Mellék-hatások
	analgetikus	antiflogisztikus	antipiretikus	
Acetilszalícilsav	++	++	+(+)	++
Metamizol	+++	+(+)	+++	+
Paracetamol	+	–	++	+
Diclofenac	++	+++	+(+)	++
Ibuprofen	++	+	++	+
Indometacin	++	++	++(+)	+++
Naproxen	+	++	++(+)	+
Piroxicam	+	+++	+(+)	++

glandin-szintézist az összes szervben. Vagy pedig egyes anyagok a tulajdonképpeni szintézisgátló hatáson túl további befolyással vannak a lokális fájdalomkózosó anyagokra. A különböző nem-szteroid antiflogisztikumok különböző hatásintenzitásának megfelelően a lehetséges mellékhatások is eltérőek gyógyszerenként.

Ezt mutatja egy Nagy-Britanniából származó statisztika is, amely a nem-szteroid antireumatikumok nem kívánt hatásainak gyakoriságát mutatja 1 millió gyógyszerrendelésre (1. és 2. táblázat).

Bár az itt leírt haláleseteket túlnyomórészt gastrointestinalis vérzésekre lehet visszavezetni, a lehetséges nem kívánt hatások többrétűek (3. táblázat). A Diclofenac és az Indometacin alkalmazásakor klinikánkon gyakran figyeltük meg a kreatinin-érték emelkedését. A készítmény elhagyásakor a kreatinin-érték két-három napon belül normalizálódott.

2. táblázat. Nem-szteroid antireumatikák tolerabilitása

Hatóanyag	Rendelés (millióban)	Haláleset (összesen)
Ibuprofen	22,16	1,5
Mefenaminsav	8,01	2,1
Ketoprofen	4,30	3,0
Fenoprofen	3,86	3,6
Diflunisal	3,40	4,1
Flurbiprofen	4,87	4,5
Naproxen	12,48	4,6
Diclofenac	5,68	5,3
Oxyphenbutazon	1,61	6,2
Phenylbutazon	6,74	6,7
Piroxicam	10,11	7,0
Indometazin	20,54	7,1
Benoxaprofen	1,76	50,0

3. táblázat. Nem-szteroid antireumatikák mellékhatásai [10]

Gyomor-bél traktus

1. gyomorpanaszok, ulceratiók, vérzések
2. vékonybélfekély
3. stomatitis

Vese

1. akut veseelégtelenség
2. folyadékretenció
3. hipertónia
4. hiperkalaemia
5. intersticiális vesegyulladás

Bőr

1. Erythema multiforme vagy változatai (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermolízis)
2. bullózus elváltozások
3. morbilliform kiütések
4. fényérzékenység
5. gyógyszerkiütések
6. urticaria (csalánkiütés)
7. pustulás pikkelysömör

Máj

1. hepatitis
2. Reye-szindróma

Központi idegrendszer

1. fejfájás
2. nem fertőző agyhártyagyulladás
3. szédülés
4. émelygés

Vér

1. aplasztikus anémia
2. eritrocita-aplasia
3. thrombopenia
4. neutropenia
5. haemolitikus anémia

Tüdő

1. asztma
2. tüdőödéma
3. alveolitis

Keringés

1. anafilaxia

Az Ibuprofen jelenleg bizonyosan a mellékhatásokban legszegényebb prosztaglandinszintézis-gátló egyidejűleg jó analgesia mellett, különösen csontfájdalmaknál. Az általunk leggyakrabban használt anyagok, fájdalom-tünetek szerint, az Ibuprofen 600, a Metamizol és a Diclofenac (ép vesefunkció esetén).

mellett a kezelt betegek kb. 70%-a számolhat a depresszió javulásával. Lehetőség szerint fájdalomcsökkentő hatásukban sem különböznek egymástól. Ezért kiválasztásuknak mindenekelőtt a várható nem kívánt hatások figyelembevételével kell történnie (pl. a szedálás vagy stimulálás elkerülése, ill. elérése, anticholinergális vagy hipotenzív hatások elkerülése). A 4. táblázat bemutat néhány kiválasztott példát a triciklikus antidepresszívumok „analgetikus” felhasználására.

5. táblázat. Szokásos dózistartományok triciklikus antidepresszívumok esetén [10]

	Antidepresszív kezelés (mg/d)	„Analgetikus” kezelés (mg/d)
Amitriptylin	150–250 (50–300–600)	10–75 (10–300)
Nortriptylin	75–150 (50–200)	10–75 (10–150)
Imipramin	100–250 (50–300)	10–75 (10–300)
Desipramin	100–250 (75–300)	10–75 (10–300)
Clomipramin	75–200 (75–300)	20–75 (20–300)
Doxepin	100–250 (75–300)	10–75 (10–300)

A triciklikus antidepresszívumok „analgetikus” dózisa alacsonyabb, mint az antidepresszív kezelésben (5. táblázat). Rendszerint per os bevitel történik. Az egyéni érzékenység megállapításához négy hétnél előbb nem szabad a kísérleti kezelést megszakítani. Az analgetikus hatás hamarabb jelentkezik, mint az antidepresszív hatások (3–7 nap 14–21 nappal szemben).

5. Neuroleptikumok

A közvetlen tumorbehatás okozta fájdalmakban szenvedő betegeknél a Levomepromazin kivételével a neuroleptikumok alárendeltnek bizonyulnak az összehasonlító analgetikákkal szemben, az acetilszalicilsavat is beleértve. Az eddig rendelkezésre álló tanulmányokból a neuroleptikumok és más fenotiazinok „elsődleges” analgetikumként vagy az additív analgéziában opioidákkal együtt való rendszeres alkalmazása nem bizonyult megalapozottnak. A 6. táblázatban néhány példát mutatunk be neuroleptikumoknak lényeges neuropátiás fájdalom-állapotokban való felhasználására.

A neuroleptikumok és fenotiazinok a fájdalom csillapításánál elsősorban mint koanalgetikák játszanak nagyobb szerepet. Hatásos antiemetikumok-

6. táblázat. Neuroleptikumok felhasználásának lehetőségei fájdalom-állapotokban [10]

Additív hatás opioidákkal (analgetikus opioidhatások erősítése) Thalamusfájdalmak Postmastectomiás fájdalmak Postthoracotomiás fájdalmak Fantomfájdalmak Plexopátiák, pl. – tumorbeszűródés miatt – besugárzás miatt Neuropátiák, pl. – tumor-indukált neuropátia – citosztatikaindukált neuropátia Más neuropátiás fájdalmak – (mono- és polineuropátia) Ellentmondásos kezelési eredményeket nyílt és kontrollált tanulmányokban „low back pain” és különböző „izületi” fájdalmakban szenvedő betegeknél találtak	További felhasználási területek Akut migrénroham Neuralgiák Neuropátiák Thalamusfájdalmak (szomatogén közp. fájdalmi állapotok) Émelygés és hányás kezelése Egyes esetekben opioidák helyettesítése nem kívánt hatások miatt vagy pl. kifejezett szedálás céljából (főleg Levomepromazin felhasználása)
--	--

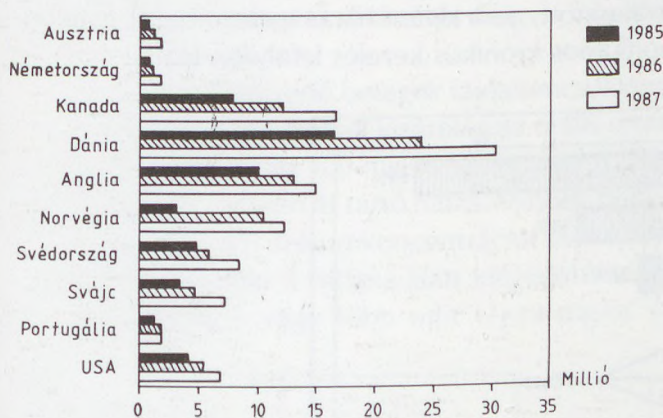
ként lehet alkalmazni őket, pl. opioidákkal folytatott kezelés kezdetén, vagy deliráns folyamatokkal vagy azok nélkül lejátszódó súlyos félelmi állapotokban, amelyeket benzodiazepinekkel nem lehet befolyásolni. A 7. táblázat áttekintést ad a szokásos adagokról a fájdalom kezelésére.

7. táblázat. Neuroleptikumok adagolása a fájdalom kezelésére [10]

	Neuroleptikus potenciál	Szokásos adag tartós fájdalomkezelésére (mg/d)	Neuroleptikus dózis (mg/d orálisan)	
			ambuláns	kórházi
<i>Fenotiazinok</i>				
Chlorpromazin	alacsony	10–50 (10–25–500)	50–400	200–1600
Levomepromazin	alacsony	10–50 (10–100)	25–50	200–500
Thioridazin	alacsony	10–75 (10–200)	50–400	200–800
Perphenazin	magas	1– 5 (1–8–64)	8– 24	12– 64
Trifluoperazin	magas	1– 5 (1–3–20)	4– 10	10– 60
Fluphenazin	magas	1– 3 (1–10)	1– 5	2– 60
<i>Thioxanthénok</i>				
Chlorprothixen	alacsony	10–50? (10–50–200)	30–600	
<i>Butyrophenonok</i>				
Haloperidol	magas	1– 3 (0,5–30)	2– 6	4–100

6. Morfin

A morfin döntő jelentőségű a súlyos és legsúlyosabb krónikus fájdalmak, különösen a tumorfájdalmak kezelésében. Jóllehet a morfin jelentősége e téren közismert, úgy tűnik, hogy a kezelendő betegek „alulkezelése”, az „aluldozírozás” általánosan elterjedt a publikációk szerint (6. ábra). Fel lehet tételezni, hogy azelőtt a fájdalmakban szenvedő tumoros betegek 25%-a



6. ábra: Morfinkészítmények felhasználása az 1985–1987 években kg-ban 1 millió lakosra vetítve (ENSZ statisztika)

vagy ennél több kielégítő fájdalomcsillapítás nélkül, sőt fájdalmakkal halt meg. Ez a szám óvatos becslések szerint Nagy-Britanniában évente mintegy 30 000, az USA-ban 70 000–100 000, Németországban pedig feltehetőleg több mint 40 000–50 000 beteget jelent. Ez megfelel a mi tapasztalatainknak is. Nem ritkaság, hogy a magánorvosok vonakodnak a kábítószeres receptek kiállításától, hogy a receptek kitöltésénél a lehetséges hibákat elkerüljék. A gyakran emlegetett félelem, hogy a beteget morfinfüggővé teszik, megalapozatlan és egy gyógyíthatatlan rákos betegnél bizonyosan lényegtelen szempont. A morfinok fizikai és nem pszichikai függőséghez vezetnek.

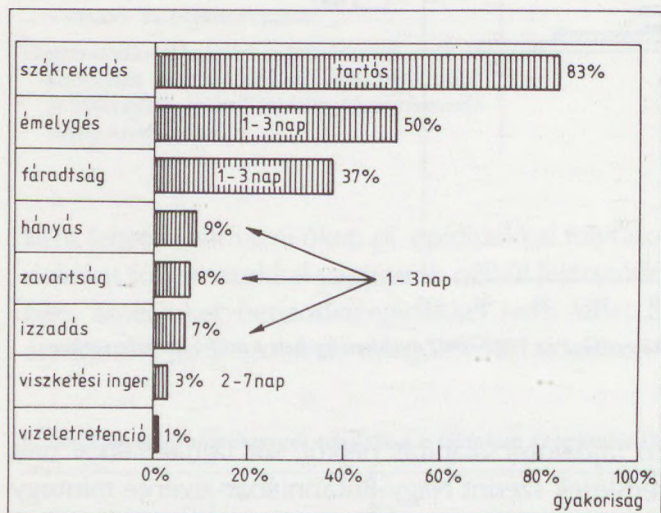
A pszichikai függőség meghatározása:

„A pszichikai függőség olyan állapot, amelyet a gyógyszerhez való hozzájutás olyan erős vágya jellemez, amely végül az egész személyiséget kitölti.”

A fizikai függőség meghatározása:

„A fizikai függőséget a gyógyszer jelenlétében kifejlődött egyensúlyszerű állapot jellemzi, amelyet a gyógyszer hirtelen elvétele megzavar.”

A morfinok a fájdalomérzést a nociceptív rendszer különböző síkjain befolyásolják. A központi idegrendszerben és a gerincvelőben lévő specifikus receptorokhoz való kötődés segítségével az ingerületvezetés gátlódik. Ezekkel az opiatreceptorokkal való interakció segítségével a nociceptív ingerületvezetés blokkolására, a descendáló gátlás aktivizálására, az ingerválasz gerincvelő általi továbbvezetésének tompulatára és a fájdalomérzés csökkenésére kerül sor. A nem kívánt hatások sokfélék lehetnek, a legtöbb esetben székrekedés, émelygés és fáradtságérzés állnak előtérben. A 7. ábra áttekintést ad néhány kiválasztott, nem kívánt hatás spektrumáról, gyakoriságáról és tartamáról morfiomos krónikus kezelés lefolyása alatt.



7. ábra: Nem kívánt hatások spektruma morfinnal végzett fájdalomterápiában [10]

Abban a vizsgálatban, mely arra irányult, hogy morfinhoz hasonló, kevesebb nem kívánt, különösen kevesebb légzésdepresszív hatással rendelkező anyagot fejlesszenek ki, az évek során mind több opioida (azaz morfin-származék) keletkezett, amelyek ugyan megközelítően potensen analgetikusak,

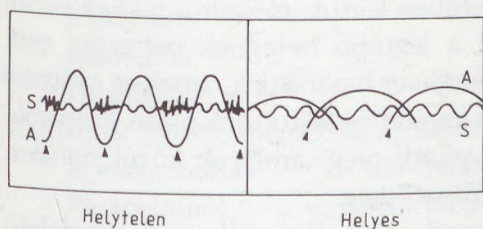
8. táblázat. Kiválasztott opioidák és hatás-időtartamuk i. v.-s alkalmazásnál

Anyag	Hatásidő (óra)
Pethidin	2-4
Piritramid	2-4
Pentazocin	2-3
Tramadol	3-4
Buprenorfin	6-8

ezzel szemben alig valamivel kevésbé légzésdepresszívek, és összességükben csak nagyon rövid ideig hatnak. A hatás időtartama vonatkozásában csak a Buprenorphin jelent kivételt, amelynek hatása kb. 6–8 órát tart. A 8. táblázat bemutatja a jelenleg használatos opioidákat és hatásidőtartamukat.

Mivel a Pentazocin (pl. Fortral) és a Buprenorphin (pl. Temgesic) részben antagonistikus hatásokat fejtenek ki a morfinreceptorra, ennek a két anyagnak fennálló morfingyógyszerezés alatti adásának nincs értelme, mivel ezek a morfin hatását csökkentik, és így a fennálló analgéziát inkább gyengítik, mint javítják.

Tumorban szenvedő betegek fájdalomcsökkentő terápiájának keretében, hacsak lehet, a morfinnak kizárólag az orális retardformáját (MST) alkalmazzuk. Ez 10, 30, 60 és 100 mg-os tablettákban áll rendelkezésre. Ezek előnye a hosszan, 8–12 órán át tartó hatás. Minden béltevékenység után 2–4 órával lehet a maximális szérumkoncentrációt elérni. A bevezetés alatt, valamint a fájdalom csúcsain a terápia alatt kiegészítésképpen egy 0,2%-os morfinoldatból adunk 5 vagy több ml-t ($\rightarrow$ 10 mg-ot vagy többet). Különösen a



fájdalom kiugrásainál lehet pontosan kiszámítani, hogy a fennálló napi adag hány milligramm alacsonyabb a kelleténél. Semmi esetre sem szabad a fájdalomcsúcsokon további retardtablettákat adni, mert ezek a mellékhatások potenciálját növelik, de nem érnek el további analgéziát. *Nem az időközöket kell megrövidíteni, az adagot kell növelni!*

Ha a beteg a beadott napi adag mellett nem fájdalommentes, az adagot meg kell duplázni, ha az adag 100 mg felett van, 50%-kal kell emelni.

Ha operatív vagy egyéb okokból az orális gyógyszerzésről át kell állni a parenterálisra, a fennálló napi adagot harmadolni kell és 24 órán át i.v. kell adni.

Oki terápia révén elért fájdalomcsökkenés vagy fájdalommentesség esetén a morfin lépésről lépésre lehet redukálni, hogy elkerüljük a rögtön vagy elhúzódóan fellépő elvonási tüneteket; 48 óránként 10 mg-os csökkentéssel redukálunk.

Nem minden fájdalom érzékeny a morfinra, úgyhogy sok esetben már egyedül egy nem-szteroid antiflogisztikum is elegendő, de egyébként mindenestre kiegészítésképpen ezt is adni kell.

Morfinrezisztens fájdalmak:

1. Izomfájdalom → izomrelaxánsok/Diazepam
2. Deafferentációs szindróma → antidepresszívumok

Részben morfinérzékeny fájdalmak:

1. Csont- és csonthártyafájdalom → Ibuprofen, Diclofenac
2. Csontfájdalom egyidejű plexusbeszűródéssel → ugyanaz

Minden morfinterápiát alapvetően laxánsokkal és antiemetikákkal végzett koanalgetikus terápiával kell kísérni.

7. Fájdalomterápia-terv összeállítása

Mindenekelőtt, mint azt már a bevezetőben leírtuk, először is fel kell venni a pontos fájdalomanamnézist. Mivel a legtöbb betegnek nehezebb esik fájdalmait osztályozni, egy speciális kérdőívet használunk, amelyet az itteni interdiszciplináris fájdalomkonferencia keretében állítottunk össze. Ezen sok, különböző minőségi ismeretőjegyet adunk meg, amelyek közül minden beteg a számára legmegfelelőbbet jelölheti meg.

A következő paraméterek határozzák meg lényegében a megfelelő gyógyszerek kiválasztását és adagolását:

1. a fájdalom lokalizációja,
2. a fájdalom intenzitása,
3. a fájdalom minősége,

9. táblázat. Fájdalomcsillapító szerek adagolása akut fájdalom, ill. tumoros fájdalom esetében [10]

	Akut fájdalom	Tumoros fájdalom
Cél	Fájdalomcsillapítás	Fájdalomcsillapítás
Szedálás	Gyakran megkívánt	Rendszerint nem kívánt
Kívánt hatás-időtartam	Gyakran 2–4 óra	Amilyen hosszán lehet
Szedési terv	Igény szerint	Szigorú terv szerint
Adagolás	Szokásos standard adag	Egyéni adagolás
Beviteli mód	Gyakran parenteralis	Rendszerint orális
Koanalgetika	Nem szokásos	Gyakran szükséges

4. eddigi fájdalomcsillapítás,
5. általános állapot,
6. a megbetegedés előrehaladottsága.

Minden ebből következő fájdalomterápiával kapcsolatban a beteget fel kell világosítani a várható mellékhatásokról. Döntő fontosságú, hogy közöljük a beteggel: gyógyszereit *rendszeresen* kell szednie az előre megadott terv szerint. A 9. táblázatban még egyszer összehasonlítjuk a fájdalomcsillapító szerek adagolását akut fájdalom és tumoros fájdalom esetén.

Többlépcsős terv

A páciens adataival kapcsolatban a fájdalomcsillapító adagolása egy többlépcsős terv alapján tűnik a legésszerűbbnek.

1. fokozat (alkalmi fájdalmak)

- acetilszalicilsav
- Paracetamol
- Metamizol
- Ibuprofen
- Diclofenac

2. fokozat (tartós, mérsékelt, erősebb fájdalmak)

- acetilszalicilsav 500–1000 mg/4 óra
- Paracetamol 500–1000 mg/4 óra
- Metamizol 500–1000 mg/4 óra
(különösen hólyag- és vesetumoroknál)
- Ibuprofen 800 mg-ig/8 óra
(különösen csontáttételeknél)
- Diclofenac 100 mg-ig/6 óra
(gyakran jó egyedüli hatás csontáttételeknél)

3. fokozat (erős fájdalmak) → 2 plusz fokozat

- Codein 60 mg/4 óra
- Dextropropoxyphen 150 mg/6–8 óra
- Tramadol 100 mg-ig/4 óra
- Tilidin + Naloxon 20–40 mg/4 óra

4. fokozat (nagyon erős fájdalmak) → 2 plusz fokozat

- Buprenorphin 2 subl.-tabl. (0,4 mg)/6 óra,
emelés max. 4–5 tabletta
→ 0,8–1 mg minden 6. órában

Morfinsulfat (MST)

10–30–60–100 mg minden 8. órában, nincs felső
határ

Az ezen túlmenő terápiát pl. antidepresszívumokkal vagy neuroleptikumokkal, azaz az adagolást és az alkalmazást a megfelelő fejezetekben lehet megtalálni.

A mottóhoz híven: „A sok sokat segít” nem szabad odáig elmenni, hogy több nem-szteroid antiflogisztikumot egymással kombináljunk. Az eredmény a mellékhatások hatványozódása lenne az analgetikus hatás lényegtelen erősödése mellett. Akkor inkább a következő fokozatú gyógyszerrel jobb kombinálni.

Minden gyógyszerválasztáshoz kötelező a koanalgetika.

Így, mint már az előbb említettük, morfin-, ill. opioida-terápiánál feltétlenül szükséges koanalgetikumként egy laxánst rendelni kielégítő adagolásban. A legtöbb páciensnél ezen túlmenően szükséges legalább iniciálisan egy antiemetikum is (mi 3×5 csepp Haldolt alkalmazunk). Olyan gyógyszerknél, mint a Diclofenac, kiegészítőként antacidumot is kell rendelni.

Irodalom

- [1] FLÖRKEMEIER, V., HESS, H., Arthritis, Arthrose, Schmerztherapie. Medical Tribune (1987) Wiesbaden
- [2] FREYE, E., Opioido in der Anästhesie. Urban + Schwarzenberg (1987) München–Wien–Baltimore
- [3] FÜLLGARAFF, G., PALM, D., Pharmakotherapie, klin. Pharmakologie. Fischer Verlag (1986) Stuttgart–New York
- [4] HACKENTHAL, E., Medikamentöse Schmerzbehandlung (Eds.) Hackenthal, E., Wörz, R. Fischer Verlag (1985) Stuttgart–New York
- [5] JURNA, I., Analgetika. In: Forth, W. Henschler, D., Rummel, W: Pharmakologie + Toxikologie, Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut (1983) Mannheim–Wien–Zürich
- [6] KOCHER, R., Möglichkeit der Behandlung chronischer Schmerzen. Schweiz. med. Wschr. 50 (1981)
- [7] KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. (Eds.) Nozizeptives System. In: Pharmakologie + Toxikologie, Georg Thieme (1987) Stuttgart–New York
- [8] LATASCH, L., CHRIST, R., Opiatrezeptoren. Anästhesist (1986) 35:55–56
- [9] RUST, M. et al., Tumor-Nachsorge, Schmerztherapie. PCA Journal (1990) 1:4–8
- [10] SALLER, R., HELLENBRECHT, D., Schmerzen, Therapie in Praxis und Klinik. Marseille Verlag (1991) München



FARMITALIA CARLO ERBA

BEMUTATKOZIK

A **Farmitalia Carlo Erba** milánói központú, nemzetközi gyógyszergyártó cég, amely elsősorban mint antraciklin-származék citosztatikumokat előállító gyógyszergyár vált ismertté hazánkban.

A magyar gyógyszerpiacon több, mint 10 éve jelent meg egyik sikeres originalitásával, a **doxorubicin** hatóanyagú **ADRIBLASTINA** Rapid Dissolution (10 mg) injekcióval. Ezt követte a későbbiekben az **epirubicin** hatóanyagú **FARMORUBICIN** R.D. (10 mg és 50 mg), valamint az **idarubicin** hatóanyagú **ZAVEDOS** (5 mg és 10 mg) injekciók törzskönyveztetése és piacra kerülése.

Az onkológiában használatos **FARLUTAL** 500 mg tabletta (hatóanyaga: *medroxiprogesteron-acetát*) és a hiperlipidémiák kezelésére szolgáló **OLBETAM** kapszula (hatóanyaga: *acipimox*) bevezetése is jelzi azt, hogy a **Farmitalia Carlo Erba** magyarországi termékprofilja fokozatosan bővül.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetnél törzskönyvezési eljárás alatt állnak az alábbi készítményeik, amelyek jelenleg csak egyedi importtal szerezhetők be.

- **MINIDIAB** 5mg tabletta
Hatóanyaga a *glipizid*, jelentős vércukorszint csökkentő hatással rendelkező és kifejezetten alacsony toxicitású, új (u.n. második generációs) szulfonamid-származék orális antidiabetikum.
- **SERMION** 30 mg filmtabletta
Hatóanyaga a *nicergolin*, kedvezően hat többek között a kognitív teljesítményre a különböző szellemi hanyatlással járó állapotokban.
- **MYCOBUTIN** 150 mg kapszula
Hatóanyaga a *rifabutin* különböző mycobacteriumok (típusos és atípusos) okozta fertőzések kezelésére szolgál.
- **DAUNOBLASTINA** 20 mg injekció
Hatóanyaga a *daunorubicin* elsősorban leukémiák kezelésére szolgál.

A készítményekkel kapcsolatos részletes információk a gyártó cég magyarországi képviselőjétől szerezhetők be.

FARMITALIA CARLO ERBA

Képviseleti Iroda

H-1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky E. út 12. IV. em. 405.

Tel: 118-1376, 118-6699 Telefax: 118-6700

Farlutal®

500mg tabletta

Eredeti HD MPA (High Dose Medroxi-Progesteron-Acétát)

Emlőkarcinóma



Alkalmazása javallott:

Hormondependens malignus daganatok palliatív kezelésére emlőkarcinóma, endometrium karcinóma, vesedaganat (hypernephroma), valamint prosztata karcinoma és -adenoma esetén.

Endometrium cc.



Szokásos adagja: 100 - 1000mg/nap között határozható meg, terápiás tapasztalatok alapján.

Emlőkarcinómában:

kezdetben napi 3 x 1 tabletta 6 héten át, majd ezt követően 2 x 1 tabletta javasolt.

Hypernephroma



Endometrium - karcinóma esetén:
naponta 1 tabletta javasolt.

Hypernephroma esetén:

naponta 1/2 - 1 tabletta javasolt.

Prostata cc.



Prostata karcinóma esetén:

hetenként 3 alkalommal 3 - 4 x 1 tabletta/nap.

A készítmény egyidejűleg adható más kemoterápiás szerekkel és/vagy sugár kezelés esetén is alkalmazható.

Csomagolása: 30 tabletta

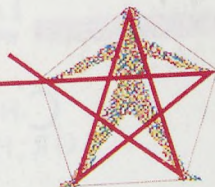
Antineoplasztikumként térítésmentesen rendelhető.



FARMITALIA CARLO ERBA

Farmorubicin[®] R.D. injekció

epirubicin



Antraciklin származék citosztatikum

Egy új, kevésbé kardiotoxikus készítmény

Az R.D. formátum előnyei:

- * a készítmény felhasználásakor nagyobb biztonságot nyújt
- * praktikusabb alkalmazás
- * idő megtakarítás

Az **R.D. formátumú, gyorsan oldódó készítmény** metil-parabezént tartalmaz, amely lehetővé teszi, hogy a gyógyszer desztillált vízben vagy fiziológiás oldatban néhány másodperc alatt feloldódjon.

Javallatok:

Minden olyan esetben adható, amikor az Adriblastina[®] R.D. injekció (doxorubicin) indikált, továbbá malignus limfómák, gyomor-, máj-, hasnyálmirigy-, és rectosigmoid daganatok, fej-nyak tumor kezelésénél is alkalmazható.

Toxicitás:

Az Adriblastinához képest lényegesen kisebb a kardiotoxicitás, valamint a krónikus toxicitás is kedvezőbb, ezért nagyobb dózisokban is adható mono-, vagy kombinált terápia részeként.

Összdózisa: 1000 mg/m² az esetlegesen fellépő szívelégtelenség miatt.
Rendelhetősége: "Kizárólag fekvőbeteg gyógyintézeti felhasználásra."

A készítmény

ampullázott liofilizált por formában,
Farmorubicin R.D. injekció néven,
10 mg és 50 mg-os csomagolásban
kerül forgalomba Magyarországon

További információval készséggel állunk rendelkezésre az alábbi címen:

FARMITALIA CARLO ERBA

Képviseleti Iroda

H-1051 Budapest,

Bajcsy-Zsilinszky E. út 12. IV.em. 405

Tel: 118-6699, 118-1376

Fax: 118-6700

Tlx: 22-6170 fice h

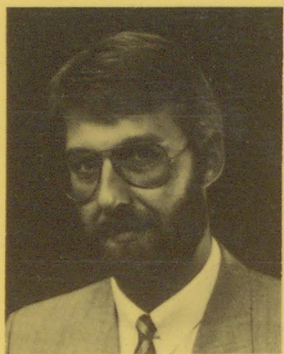


Romics Imre

1947-ben született. 1971-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1974-ig az Egyetem Kórélettani Intézetében dolgozott, azóta az Urológiai Klinikán, 1992 óta docensként. 1978-ban szakvizsgázott, kandidátusi disszertációját 1985-ben védte meg.

1984-ben 3 hónapos tanulmányúton volt Bonnban. 1986—88 között a németországi bocholti St. Agnes kórházban dolgozott Funktionsoberarztként, majd 1991-ben 3 hónapot ugyanott, mint Oberarzt.

Tudományos dolgozatainak száma 127, előadásainak száma 133. Négy könyvnek, ill. könyvrészletnek szerzője. Vezetőségi tagja a Magyar Urológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társasága Urológiai Szekciójának titkára, a Magyar Phitoterápiás Társaság vezetőségi tagja, rendes tagja a Német- és az Északrajna-Vesztfáliai Urológus Társaságnak, levelező tagja az Amerikai Urológusok Társaságának.



Mark Goepel

1957-ben született. 1983-ban végzett az essen-i orvosegyetemen. Egyéves sebészeti gyakorlat után 1984 óta dolgozik az essen-i Urológiai Klinikán. 1988-ban lett szakorvos, 1990 óta Oberarzt.

Negyven tudományos dolgozat, nyolc könyvrészlet, ill. 46 előadás szerzője vagy társszerzője. Tagja a Német, az Északrajna-Vesztfáliai és az Európai Urológus Társaságnak, az Európai Gyermekeurologus Társaságnak, valamint a Német Ráktársaság Uroonkológiai Szekciójának.

Fő érdeklődési területe az uroonkológia, gyermekurologia és az inkontinencia.



693572

Szerkesztette Romics Imre és Mark Goepel
A hólyagbetegségek diagnosztikája és terápiája