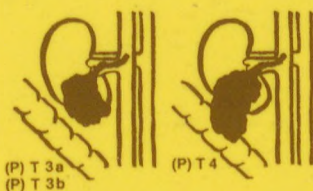


Az uroonkológia aktuális kérdései

A here- és vese- daganatok diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

Romics Imre és Mark Goepel



Akadémiai Kiadó, Budapest

**A here- és vesedaganatok
diagnosztikája
és terápiája**

Roncz János és Mark Goepel

Akadémiai Kiadó
Budapest

Köszönettel tartozunk a SCHERING-PLOUGH,
a LABORATORIES FOURNIER,
valamint a RÖHNE-POULENC HUNGARIA cégeknek,
hogy segítségükkel lehetővé vált a könyv kiadása.

73447

2020 25

Az uroonkológia aktuális kérdései

A here- és vese- daganatok diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

Romics Imre és Mark Goepel

MTAK



0 00076 23200 8

***Akadémiai Kiadó
Budapest***



952469

Az angol és német tanulmányokat fordította

Kállai László

Kopa Zsolt

Lovász Sándor

MÁGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA

© Romics I.–Goepel, M. 1998

© Fordítók: Kállai L., Kopa Zs., Lovász S. 1998

ISBN 963 05 7503 5

ISSN 1217-517X

Kiadja az Akadémiai Kiadó

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19–35.

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is

Printed in Hungary

M. TUD. AKADÉMIA KÖNYVTÁRA

Könyvtár 3304/19 99. sz.

A könyv szerzői

- Baki Márta főorvos – Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Besznyák István Prof. – Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Bodrogi István med. habil. ov. főorvos – Országos Onkológiai Intézet,
C Belgyógyászati Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Buzogány István egyetemi adjunktus – Pécs, Orvostudományi Egyetem
Urológiai Klinika
7621 Pécs, Munkácsy u. 2.
- Fornet Béla ov. főorvos Szent Imre Kórház, Izotóp Osztály
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
- Goepel, Mark Oberarzt – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
D-45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Haas, Gabriel P. Prof. – State University of New York Health Science Center
13210 Syracuse, 750 East Adams Street, USA
- Horti József főorvos – Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Horváth Joseph – St. Josephs Cancer Inst.
FL-33607-6307 Tampa, 3001 ML King Blvd. W., USA
- Jakab Zsuzsa – Semmelweis Orvostudományi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1085 Budapest, Szentkirályi u. 46.
- Kisbenedek László ov. főorvos – Jahn Ferenc Kórház, Urológiai Osztály
1204 Budapest, Köves út 2/4.
- Krege, Suzanne – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
D-45122 Essen Hufelandstr. 55.
- Lamonica, Joanne – State University of New York Health Science Center
13210 Syracuse, 750 East Adams Street, USA

- Liszka György Prof. – Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Lovász Sándor egyetemi tanársegéd – Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b.
- Németh György Prof. – Országos Onkológiai Intézet, HIETE Sugárterápiás Tanszék
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
- Otto, Thomas Oberarzt – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
D-45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Ottó Szabolcs Prof. – Országos Onkológiai Intézet
1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
- Recker, Franz – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
D-45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Reichelt, Olaf – Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Urologie
D-07743 Jena, Lessingstrasse 1.
- Romics Imre Prof. – Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b.
- Rübben, Herbert Prof. – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
D-45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Schlichter, Andreas – Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Urologie
D-07743 Jena, Lessingstrasse 1.
- Schubert, Jörg Prof. – Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Urologie
D-07743 Jena, Lessingstrasse 1.
- Somlo, George – City of Hope National Medical Center
1500 East Duarte Road, California 91010-0269, USA
- Taari, Kimmo Ass. Prof. – Department of Urology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
- Tenke Péter – Jahn Ferenc Kórház, Urológiai Osztály
1204 Budapest, Köves út 2/4.
- Szeldeli Péter – Jahn Ferenc Kórház, Urológiai Osztály
1204 Budapest, Köves út 2/4.
- Szende Béla Prof. – Semmelweis Orvostudományi Egyetem, I. sz. Kórbonctani és Kísérletes Rákkutató Intézet
1085 Budapest, Üllői út 26.
- Vincze Lajos főorvos – Jahn Ferenc Kórház, Kórbonctani Osztály
1204 Budapest, Köves út 2/4.

Tartalom

Bevezetés	9
SZENDE B.: A here daganatainak patológiája	11
J. LAMONICA–G. P. HAAS: Jóindulatú heredaganatok	20
ROMICS I.: A here ultrahangvizsgálata	32
M. GOEPEL–F. RECKER–S. KREGE–OTTÓ SZ.–Th. OTTO: A tumor-markerek jelentősége a heredaganatok diagnosztikájában és nyomon követésében	50
LISZKA GY.: CT-vizsgálatok hererákos betegeknél	58
BODROGI I.: Malignus csírasejt típusú daganatok kuratív és adjuváns kemoterápiája	74
Th. OTTO–M. GOEPEL–S. KREGE–H. RÜBBEN: Eredmények késleltetett RLA-val hereturomoros betegeknél	90
KISBENEDEK L.–BODROGI I.–SZELDELI P.–BAKI M.–TENKE P.–HORTI J.–VINCZE L.: Hazai tapasztalatok salvage és second look RLA-val	97
BODROGI I.: I. stádiumú, malignus csírasejt típusú heredaganatok terápiája	105
G. SOMLO: Nagy dózisú kemoterápiás kezelés és autológ őssejt-transzplantáció rossz prognózisú, non-seminomás germinális sejt daganatok kezelésében	112

NÉMETH GY.: A heredaganatok sugárterápiája	119
LOVÁSZ S.–ROMICS I.: Interleukin-2 (IL-2) terápia a metasztatizáló veserák kezelésében	124
ROMICS I.–BUZOGÁNY I.: A vesedaganatok interferon-terápiája	134
JAKAB ZS.: A vesedaganatok ultrahang-diagnosztikája	150
FORNET B.: A vesedaganatok CT-vizsgálata	181
G. P. HAAS: Kísérleti terápiás eljárások a vesesejtes rák kezelésében	209
J. SCHUBERT–A. SCHLICHTER–O. REICHEL: A vesesejtes rák műtėti kezelése	221
J. HORVÁTH: A veserák immunterápiája	247
K. TAARI: Nephronkímélő sebészet a vesesejtes rák kezelésében	271
NÉMETH GY.: A vese- és ureterdaganatok sugárterápiája	278
BESZNYÁK I.: Urológiai daganatok tüdőmetasztázisainak sebészi kezelése	284

Bevezetés

Az *Uroonkológia aktuális kérdései* c. sorozat harmadik kötetét nyújtjuk át az olvasónak.

A hólyag- és prosztatadaganatok diagnosztikus és terápiás kérdéseit összefoglaló művek után a here- és vesedaganatok diagnosztikáját és terápiáját foglaljuk össze egy kötetben.

Sem Rübben professzor, az esseni urológiai klinika igazgatója, a Német Urológus Társaság főtitkára, sem mi nem gondoltuk, hogy 3 szimpózium és 3 könyv lesz abból az 1990. évi düreni beszélgetésből, amikor is ő felajánlotta támogatását és együttműködését a magyar urológusoknak.

Hálás köszönet illeti külföldi és hazai, valamint külföldön élő magyar barátainkat, hogy fejezetük megírásával hozzájárultak a könyv megjelenéséhez és magas szakmai színvonalához.

A könyv újabb bizonyítéka, hogy a közeliakkal és távolban lakókkal a barátság gyümölcsöző lehet a privát szférán kívül, szakmai területen is.

A könyv nem készülhetett volna el a szponzorok nagyvonalú támogatása és az Akadémiai Kiadó munkatársainak színvonalas munkája nélkül.

Tisztelettel ajánljuk a könyvet mindazoknak, akiket a címben foglaltak érintenek és érdekelnek.

Budapest, 1997. november 4.

Prof. Dr. Romics Imre
a SOTE Urológiai Klinika
igazgatója

Dr. Mark Goepel
az esseni Urológiai Klinika
igazgatóhelyettese

A here daganatainak patológiája

Szende Béla

A heredaganatok 90%-át csírasejttumорок képezik. Jóval ritkábbak a gonadstroma tumorok (3%) és a lymphomák (2–5%). A fennmaradó pár %-ot néhány ritkaságszámba menő daganat (rete testis adenocarcinoma, carcinoid) képezi. 100 000 férfiben évente 2–3 heredaganatra kell számítanunk. Az összes férfi tumoros halál oka 0,64%-ban heredaganat. Amerikai statisztikák szerint a heredaganatok fehér férfiakban gyakoribbak, mint feketékben [1].

Csírasejttumорок

A csírasejtekből kiinduló daganatok 60%-ában a daganat szövettani felépítése egynemű, 40%-ukban azonban kevert, tehát többféle szöveti felépítést figyelhetünk meg ugyanazon daganaton belül. A csírasejttumорок fontosabb altípusait az 1. táblázat mutatja. Az egyes csírasejttumорок főbb jellemzői:

1. táblázat. Csírasejttumорок (a heretumорок 90%-a)

Seminoma (típusos)	Teratoma (érett, éretlen)
Spermatocytás seminoma	Yolk sac tumor
Anaplasticus seminoma	(60% egyfajta, 40% kevert)
Embrionális carcinoma	
Choriocarcinoma	

Típusos seminoma

A összes csírasejttumor 40%-át alkotja, míg az összes seminoma 90%-a típusos seminoma. A betegek átlag életkora a daganat jelentkezésekor 40 év. A daganat 2%-ban bilaterális. Áttétképzés az esetek 10%-ában figyelhető meg.

Makroszkóposan az esetek többségében (85%) a here diffuse megnagyobbodik, máskor változatlan nagyságú, vagy éppen kisebb a normálisnál. A tumor jól körülírt, de nincs tokja, néha azonban elfoglalja az egész here állományát, sőt áttörheti a tunica albugineát. Az állomány szürkésvörös, puha tapintatú.

Kórszövettanilag a daganat állományát néhány kötőszöveti sövény sejtcsoportokra és -kötegekre tagolja. A daganatsejtek nagy, kerek, kromatindús maggal, 1–2 nucleolussal, világos, kiterjedt, glikogént és elvéve lipideket tartalmazó citoplazmával rendelkeznek. Az esetek mintegy 10%-ában a daganatszövet syncytiotrophoblastnak megfelelő több magvú óriássejteket is tartalmaz, melyek HCG-pozitívak lehetnek. Ezen sejtek jelenléte még nem jelenti azt, hogy kevert tumorról állunk szemben, de a syncytiotrophoblastokat tartalmazó seminomák agresszívebbek és kevésbé sugárérzékenyek az ilyen sejteket nem tartalmazó seminomáknál. Szinte valamennyi seminoma állományában találhatunk lymphocytás beszűrődést, mely néha igen hangsúlyos. A daganatszövet környezetében tuberculummal összetéveszthető reaktív granulomák fordulhatnak elő.

Anaplasticus seminoma

Az összes seminoma 5–10%-a anaplasticus seminoma. Ez a daganat a típusos seminománál rosszabb prognózisú, mivel az esetek 70%-ában ad nyirokcsomó áttéteket, igaz, hogy az áttétképzés néha későn, akár 20 évvel a primer tumor jelentkezése után következik be. Az áttétek szöveti szerkezete változó: 65%-uk seminoma, 25%-uk embrionális carcinoma, 9%-uk choriocarcinoma, 4%-uk teratoma képét adja. A számokból is következik, hogy egy primer anaplasticus seminoma áttétei néha többféle szöveti szerkezetet is képviselnek.

Makroszkóposan ezek a daganatok mindenben hasonlóak a típusos seminomákhoz.

Kórszövettanilag a daganatsejtek hasonlóak ugyan a típusos seminoma sejteihez, de határozott polimorfiát és polychromasiát mutatnak. Az osztódó sejtek száma 40-es objektív mellett meghaladja látóterenként a hármat, nyirokér- és vérérbetörés is gyakori. Lymphocytás beszűrődés nem jellemző.

Spermatocytás seminoma

Az összes seminoma 3,5–8%-át képezi ez a relatíve jó prognózisú daganat, mely azonban 6%-ban bilaterális. Míg a típusos és az anaplasticus semino-

ma, valamint a cryptorchismus között kóroki összefüggés mutatható ki, a spermatocytás seminoma esetében ilyen összefüggés nincs.

A daganat *makroszkópos* képe eltér a típusos seminoma képétől. A daganatszövet világos sárgásszürke, igen puha, kocsonyás tapintatú, cisztikus degeneráció is észlelhető. A daganat néha több góció.

Kórszövettanilag háromféle daganatsejt alkotja a spermatocytás seminomát: közepes méretű, kisméretű és óriás méretű sejtek, mely utóbbiak számos sejtmagot tartalmaznak. Az osztódó sejtek gyakoribbak, mint típusos seminoma esetén. A daganat helyi terjedése jellemző módon intratubuláris. Mindezek ellenére a prognózis igen jó, orchidectomia teljes gyógyuláshoz vezethet.

Embrionális carcinoma

Az összes csírasejttumor 13–35%-a embrionális carcinoma. Ez a daganat a harmadik évtizedre jellemző, gyermekkorban nem fordul elő. Gyakran és korán ad áttéteket. Ezek 96%-ban teratomának, 5%-ban choriocarcinomának bizonyulnak. Ebben az esetben is fennáll az, hogy egy primer tumor többféle szöveti szerkezetű áttétet is adhat.

Az embrionális carcinoma kemoterápiára különösen érzékeny.

Makroszkóposan némileg hasonlít a típusos seminomához, bár metszlapján látható, hogy kevésbé körülírt, mint az előbbi, és az esetek mintegy 1/5-ében a tunica albuginea, sőt a mellékhere és a funiculus spermaticus is beszűrt. A tumor szürkésfehér állományát vérzések és necrosisok is tarkíthatják.

Hisztológiai képe változatos, szolid, tubularis, papillaris és éretlen acinaris részletek változtatják egymást ugyanazon tumoron belül. Előfordulnak 1–2 hetes embrió szöveteire emlékeztető organoid struktúrák is. A daganatsejtek egyrészt atípusos hámsejteknek, másrészt bizarr, többmagvú daganat-óriássejteknek felelnek meg. A stroma leginkább a primitív mesenchyma szöveti képét adja.

Teratoma

Az összes heretumor 2–9%-a két vagy három csíralemez sejtes elemeiből ered. A teratomák leginkább az élet első három évtizedében fordulnak elő. Gyermekkorban a prognózis relatíve jobb, mint fiatal felnőttkorban, mivel a tumor felismerésekor felnőttkorban már legtöbbször áttétet is találunk.

Makroszkópos vizsgálatkor a megnagyobbodott herében jól körülírt, gyakran tokkal is rendelkező idegen szövetet találunk. A daganaton belül

kocsonyás vagy szarumasszával kitöltött ciszták, néha porc- és csontszövetből álló részletek fordulhatnak elő.

Kórszövettanilag két vagy három csíralemez derivátumai figyelhetők meg. Így a legkülönbözőbb hámszövetfajták, csont-, porc-, izom- és idegszövet, nyirokszövet alkotják a teratomát. A kórszövettani kép alapján érett (adult) és éretlen (embrionális) teratomákat, ill. malignus átalakuláson átesett érett teratomákat különböztetünk meg. A dermoid cisztaként ismert elváltozás az érett teratomákhoz sorolható. A fenti laesiók szöveti szerkezete megfelel a bárhol a szervezetben észlelt teratomák szerkezetének. Figyelemre méltó, hogy míg gyermekkorban bármely szöveti felépítésű és differenciáltságú teratoma biológiailag jóindulatú, pubertás után ezek a daganatok akkor is képesek áttétet adni, ha a szöveti kép adult típusú teratomát mutat.

Choriocarcinoma

Az összes heretumor 0,3–1,3%-át kitevő choriocarcinoma a 18. és 35. életév között fordul elő. A choriocarcinoma korán ad regionalis és távoli áttéteket is. Felismerését és a primer tumor eltávolítása után az áttétek jelenlétének vagy keletkezésének nyomon követését elősegíti, hogy a daganatsejtek egy része humán choriogonadotrop hormont (HCG) termel, mely a szérumból kimutatható és immunhisztokémiai vizsgálattal a daganatszövetben is láthatóvá tehető.

A daganat *makroszkópos* megjelenése nem feltétlenül jár here-megnagyobbodással. Metszlapon a daganat centrumában gyakori a vérzés, míg a sugarasan terjedő perifériás részek szürkésfehérek, tömöttek.

Kórszövettanilag a choriocarcinomára általánosan jellemző syncytiotrophoblast- és cytotrophoblast-elemek figyelhetők meg. A daganatsejtek nagyfokú atípiát mutatnak, és érinvázió az esetek többségében kimutatható, ami a korai haematogen áttétképződés alapját adja.

Yolk sac tumor

A szikhólyag residualis szövetéből kiinduló, endodermalis sinus tumornak is nevezett, szerencsére ritka, igen malignus daganat tiszta formájában a 3,5 év alatti fiúgyermekek betegsége. Jellemző rá az $\alpha 1$ -antitripszin-termelés, mely diagnosztikus lehetőséget nyújt.

Makroszkópos vizsgálat során a tunica albugineával összefüggő, néha az egész herét elfoglaló daganatszövetet találunk, mely tokkal nem rendelkezik és több esetben a mellékherét is beszűri. A sárgásfehér, közepesen tömött

tumorszövetben cisztikus részletek, vérzések és elhalások egyaránt találhatók.

Kórszövettanilag szabálytalan tubularis és acinaris struktúrák váltakoznak trabecularis szerkezetű és szolid részletekkel. A sejtek endothelhez, köbhámhoz, ill. hengerhámhoz hasonlóak, magpolimorfiát mutatnak, és citoplazmájuk glikogént tartalmazhat. Jellegzetesek az ún. Schiller–Duwaltestek, melyek perivascularisan elhelyezkedő tumorsejtekből állnak és hasonlítanak a szikholdyag endodermalis kiboltosulásaihoz. Hasonlóan jellegzetesek a kisebb-nagyobb, daganatsejtekkel bélelt ciszták, melyek között laza, myxomatosus stroma helyezkedik el. A tumorsejtek citoplazmájában és extracellulárisan diastase-rezisztens PAS-pozitív szemcsék találhatók, melyekben immunhisztokémiailag alfa-foetoprotein és alfa-antitrypsin mutatható ki.

Egyéb csírasejt eredetű és nehezen besorolható heretumорок

Itt említjük meg az igen ritkán előforduló carcinoid tumort és a gonadoblastomát, melyeket részleteiben nem tárgyalunk.

Kevert szerkezetű csírasejttumорок

A heredaganatok kórszövettani diagnosztikáját bonyolulttá teszi, hogy számos esetben találunk ugyanazon daganaton belül vegyes kórszövettani szerkezetet [2]. Ez egyben azt jelenti, hogy valamennyi heretumorból sok helyről kell blokkokat és a blokkokból több rétegben metszeteket készíteni. A prognózis és a kezelés menetét ugyanis döntően befolyásolja, hogy pl. tisztán típusos seminomával vagy annak embrionális carcinomával, ill. teratomával kombinált formájával állunk szemben. A Yolk sac tumor a nem kisgyermek korban alkotó eleme lehet a nem seminoma jellegű csírasejtes tumорок 35–40%-ának, ami diagnosztikus buktatót jelenthet. A kevert szerkezetű heretumорок kombinációs lehetőségeit és százalékos előfordulási arányukat a 2. táblázat mutatja. Nem mindegy, hogy kevert tumor esetén melyik komponens van túlsúlyban. Így pl. a teratoma + embrionális carcinoma kombináció esetén, ha a teratoma a domináló komponens, a prognózis a teratomáéhoz áll közel, míg ha az embrionális carcinoma az uralkodó összetevő, a prognózis a teratomáénál rosszabb, de az embrionális carcinomáénál jobb. Az embrionális carcinoma + teratoma kombináció áttétképzése rendkívül bizarr: az áttétek 80%-a embrionális carcinomát, 40%-a

2. táblázat. Keverő szerkezetű heretumорок

Kombináció	Előfordulás
T + EC	24%
T + EC + SEM	6,4%
EC + SEM	5%
T + SEM	2%
T + EC + CHC	1%
YST a nem SEM-tumорок	35–40%-ában

teratomát, 30%-a choriocarcinomát mutat szövettanilag, természetesen átfevésekkel.

A seminomát is tartalmazó kombinációk mind rosszabb prognózisúak, mint a típusos seminomák önmagukban [3].

Gonad stroma tumorok

Leydig-sejtes tumor

Az összes heretumor kb. 3%-át kitevő stroma eredetű daganatok többsége tartalmaz Leydig-sejtes részleteket, de viszonylag gyakoriak a tiszta Leydig-sejtes tumorok is. A Leydig-sejtes daganat tesztoszteront és ösztradiolt termel, melyek a vérben és immunhisztokémiai módszerekkel a sejtekben is kimutathatók. A hormontermelésnek megfelelően gyermekekben pubertas praecox, felnőttekben gynaecomastia alakul ki. A daganat vagy a daganatot tartalmazó here eltávolításával a folyamat gyógyítható [4].

Makroszkóposan a Leydig-sejtes tumor általában körülírt, 2–3 cm átmérőjű, barnásvörös vagy narancssárga göb formájában jelenik meg.

Hisztológiailag a daganatsejtek mindenben hasonlóak a normális Leydig-sejtekhez. Jellemző a citoplazma magas lipidtartalma és Reinke-krisztalloidok jelenléte.

Sertoli-sejtes tumor

Az inkább fiatal korban megjelenő, tiszta Sertoli-sejtes tumorok ritkák, általában benignusak, de kb. 10%-ban malignus formák is előfordulnak. A daganat körülírt, halvány sárgásfehér göb képében jelentkezik. *Kórszövettanilag* a tumor szűk, zegzugos tubularis struktúrákból áll, melyeket Sertoli-sejtekre emlékeztető daganatsejtek bélelnek. Megemlíthető a Sertoli-sejtes tumor nagysejtes, meszesedő variánsa is.

Granulosa-sejtes tumor

Ez az igen ritka daganat egyrészt felnőttekben, másrészt 6 hónapnál fiatalabb csecsemőkben fordulhat elő. A körülírt daganatos göb metszlapja sárga.

Kórszövettanilag csecsemőkorban főleg cisztikus, folliculusra emlékeztető struktúrákat találunk, míg a felnőttkori forma hasonlít az ovarium granulosa sejtes tumorának szövettani képére, jellegzetes Call–Exner-testeket is tartalmaz. A here granulosa-sejtes tumorát benignusnak tartják.

Kevert és nem differenciált stromatumorok

A fentiekben ismertetett daganatokra jellemző szöveti kép esetenként keverten fordul elő. A legismertebb ezek közül a Sertoli–Leydig-sejtes tumor. Néha a stromadaganat szöveti szerkezete annyira nem differenciált, hogy az ilyen malignus tumor jellemzésére más diagnosztikus jelző nem alkalmazható.

Herelymphomák

Generalizált lymphoproliferatív kórképek (lymphomák, leukémiák) gyermekkorban és felnőttkorban egyaránt érinthetik a herét. Primer herelymphoma is létezik azonban, éspedig az összes heretumor 2–5%-ában ilyen daganatot észlelhetünk. Ha a 60 év feletti korcsoportot tekintjük, ez az érték 40–50%-ra emelkedik. Az elváltozás lehet egy- vagy kétoldali, a kétoldali megjelenés időben eltolódhat. Az is előfordul, hogy a primeren a herében jelentkező lymphoma később generalizálódik. A primer herelymphoma műtéti eltávolítása azonban az esetek egy részében gyógyulást eredményez [5].

A herelymphomák *makroszkóposan* puha, hústapintatű, szürkésfehér, nem jól körülírt daganatszövet formájában észlelhetők. A daganat sokszor beszűri a mellékherét és a funiculus spermaticust.

Hisztológiailag a lymphoma általában non-Hodgkin-típusú, diffúz nagysejtes, B-sejtes lymphomának felel meg. A daganatszövet a tubulusok között terjed, melyek atrophissé válnak, majd hegesen átalakulhatnak.

Staging heretumorok esetében

A gyakorlat szempontjából a patológiai feldolgozómunka részét kell hogy képezze, hogy a patológus adataival hozzájárul a minél megbízhatóbb stádiumbeosztáshoz. A staging alapelve heretumorok esetében a következő:

Stage I. esetében a tumor a herére lokalizált. Stage II. a heretumor mellett rekeszizom alatti nyirokcsomó áttétet jelent. Ezek a nyirokcsomók a kismencedében, ill. a hasi aorta mentén helyezkednek el. Stage III. esetén a nyirokcsomó áttétek a rekesz felett is (pl. a nyaki régióban!) megtalálhatók, ill. szervi áttétek is fellelhetők.

In situ és „kiégett” heretumорок

A heretumорок praeblastomatosus állapotai nem ismeretesek. Érdekes, hogy a seminomák patogenezisében kétségtelenül szerepet játszó cryptorchismus esetében a here szövete atrophias és a proliferációra utaló jelek hiányoznak. Az in situ heretumor létezése és definíciója is bizonytalan. Ilyen elváltozásokat más okból elvátoltított vagy sectiók során vizsgált herékben, továbbá heredaganat esetén az ellenoldali herében írtak le. Nagyon nehéz a szubjektivitást elkerülni egy heredaganat in situ voltának morfológiai meghatározásában, mivel nincs olyan struktúra, melyhez az in situ meghatározás biztonsággal köthető lenne (a herecsatornácskák sem ilyenek). Még kétségesebb, hogy egy in situ heredaganatból válik-e invazív tumor, és ha igen, mennyi idő alatt. Mindezek alapján érthető, hogy nincs egységes álláspont arra nézve, mi a teendő, ha egy merész patológus netán in situ heredaganatot diagnosztizál [6].

Hasonlóan bizonytalan morfológiai jelei vannak az ún. „kiégett” heretumорокknak. Ezek az elváltozások szintén akcidentális leletként vagy contralateralis herében, heretumor esetén kerülnek felszínre, és leíróik szerint arra utalnak, hogy bizonyos heretumорокok spontán is visszafejlődhetnek. A kiégett heretumорокok kórszövettanilag hegszövetből, herecsatorna-maradványokból állnak. Ez utóbbi ún. haematoxyphil-testeket (amorph, basophil anyag) is tartalmazhat.

Áttéti tumорок herében

A teljesség kedvéért említhetők a herében keletkező tumoráttétek is, melyek elsősorban prosztatata- és tüdőrákból származhatnak.

Tumormarkerek heretumорокban

A here tumorai számos olyan anyagot termelnek, melyek tumormarkereknek foghatók fel. Ezek az anyagok a vérsérumban kimutatható mennyiségben jelenhetnek meg, és így meghatározásuk felhasználható a heretumорок

diagnosztikájában. Mint már említettük, a már igazolt heretumor eltávolítása után a tumormarkerek a recidíva-, ill. metasztázis-diagnosztikában értékesíthetők. A legfontosabb heretumormarkereket a 3. táblázat mutatja. A markerek közül a HCG és az AFP rutin immunhisztokémiai eljárással is kimutatható a daganatsejtek egy részében, ami azt jelenti, hogy negatív eredmény nem feltétlenül kizáró jellegű. Mégis jó támpontot adhat, hogy a Yolk sac tumor sohasem tartalmaz HCG-t, de mindig tartalmaz AFP-t, a choriocarcinoma mindig pozitív HCG-re és sohasem AFP-re. Ez utóbbi teratomákban sem található (3. táblázat).

A kórszövettani diagnózist azonban az anyag részletes és tisztességes feldolgozása mindennél jobban biztosítja.

3. táblázat. Tumormarkerek heretumороkban

HCG	10%-ban	SEM
	56–70%-ban	EC
	100%-ban	CHC
	0%-ban	YST
AFP	0–35%-ban	SEM
	70%-ban	EC
	100%-ban	YST
	0%-ban	T, CHC
PAP	65–90%-ban	SEM

Irodalom

- [1] JAVADPOUR, N.: The National Cancer Institute experience with testicular cancer. J. Urol. 120: 651 (1978).
- [2] MOSTOFI, F. K.: Histological typing of testis tumours. International Histological Classification of Tumours No. 16. WHO, Genova (1976).
- [3] BEURTON, D., FONTAINE, E., OTMEZGUINE, Y.: Cancer of the testis. Pathological anatomy, diagnosis, clinical course, prognosis, treatment. Rev. Prat. 45 (18), 2343–2348 (1995).
- [4] CORTEZ, J. C., KAPLAN, G. W.: Gonadal stromal tumors, gonadoblastomas, epidermoid cysts, and secondary tumors of the testis in children. Urol. Clin. North. Am. 20 (1), 15–26 (1993).
- [5] CRELLIN, A. M., HUDSON, B. V., BENNETT, M. H., HARLAND, S., HUDSON, G. V.: Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. Radiother. Oncol. 27 (2), 99–106 (1993).
- [6] HAILLOT, O., FETISSOF, F., JANIN, P., LANSON, Y.: Carcinoma in situ of the testis. Prog. Urol. 2 (4), 680–688 (1992).

Jóindulatú heredaganatok

Joanne Lamonica – Gabriel P. Haas

Az ultrahangvizsgálat és más diagnosztikai eljárások segítenek eldönteni, hogy a hereduzzanat jó- vagy rosszindulatú-e. Megfelelő kivizsgálással megelőzhetjük a szükségtelen orchiectomiát, aminek következtében szexuális elégtelenség érzése alakulhat ki a betegnél. A hererák a leggyakoribb szolid, rosszindulatú daganat 20 és 35 év közötti fiatal férfiakban. Több mint 5000 új esetet diagnosztizálnak évente [1]. Az utóbbi időkig a heredaganatok 95%-át rosszindulatúnak tartották és kevés erőfeszítést tettek esetleges benignus voltuk igazolására. Mivel a részletesebb kivizsgálást nem tartották költséghatékonnak, a tumorgyanús betegek többségénél hereeltávolítást végeztek. Szerencsére újabb adatok azt mutatják, hogy a jóindulatú heredaganatok (BTT) incidenciája sokkal nagyobb, mint ahogy eddig feltételeztük. Egy tanulmány szerint 233 férfiból, akinek terime volt a heréjében, 72-nek (31%) volt jóindulatú daganata [2]. E lelet ellenére ezen férfiak nagy részénél (72-ből 51-nél) végeztek hereeltávolítást [2]. Más tanulmányokban a BTT arányát 18, 50 és 56%-nak találták. [3, 4, 5].

A here elvesztése – a javallattól függetlenül – a beteg számára megrázó élmény, amely súlyos pszichés állapottal járhat. Mindkét here elvesztése még inkább elkeserítő lehet. Egyik vagy a már szoliter here elvesztése alacsonyabbrendűségi komplexushoz, depresszióhoz és szexuális elégtelenség-tudathoz vezethet. Az elégtelen nemi teljesítmény vagy eddig rejtett erectilis diszfunkció felszínre kerülése komoly pszichológiai zavarokhoz (pl. beilleszkedési nehézségek) vagy éppenséggel suicid magatartáshoz vezethet. A sebésznek, aki hereterimét tár fel, a műtét előtt fel kell világosítania a beteget arról, hogy a herét nagy valószínűséggel el kell majd távolítani, de számoljon azzal a lehetőséggel is, hogy a terime jóindulatú, lokálisan kímészhető és ez esetben szervmegtartó műtét végzendő.

A heredaganatok osztályozása

Igen sokféle benignus és malignus heredaganatot különböztetünk meg (1. táblázat). A csírasejtes malignomák a leggyakoribb heretumороk, de stromasejtes malignus daganatokkal, metasztatikus tumorokkal és lymphoproliferatív betegségekkel is számolni kell a differenciáldiagnózisban. A Sertoli- vagy Leydig-sejtes daganatok ritkán adnak áttétet, ritkán infiltrálják környezetüket, de potenciálisan malignusak.

1. táblázat. Benignus hereterimék

Hereciszták	Tunica albuginea cisztája Hereparenchyma cisztája Epidermoid ciszták Egyszerű ciszták Hydatid ciszták
Granulomás megbetegedések	Elsajtosodó granulomák Tuberculosis El nem sajtosodó granulomák Sarcoidosis Cholesterol-granulomák Xanthogranulomák Idiopátiás granulomás orchitis Idegentest-granuloma Varrat-granuloma
Infarctus	Heretorzió Appendix testis torziója
Adenomatoid tumor	
Fibrosis	
Normális szövettani lelet	

Cystosus-elváltozások

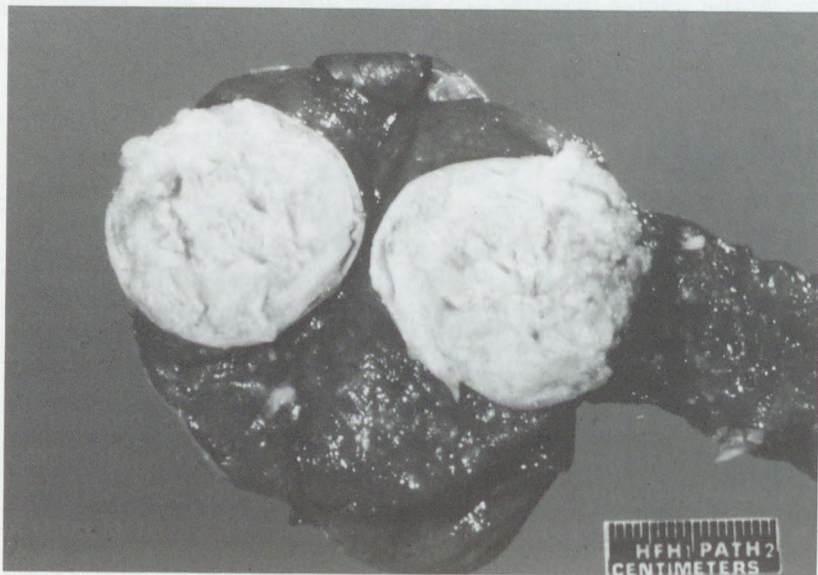
A jóindulatú hereduzzanatok leggyakoribb okai a tunica albuginea vagy a hereparenchyma cisztái. Egyes esetekben ultrahang-szonográfiával el lehet dönteni, hogy a ciszta a tunica albugineán belül helyezkedik-e el: ez esetben a műtétet el lehet kerülni. Az esetek nagy részében azonban a ciszta pontos helyzetét csak sebészi feltárással lehet meghatározni.

Epidermoid ciszták ritkán fordulnak elő, a heretumороk kevesebb mint 1%-át teszik ki, és mindig jóindulatúak. A szakirodalomban mindössze 300 esetről számoltak be [6] és a betegek 70%-ánál – főleg a korábbi években – hereeltávolítást végeztek. Az utóbbi időben azonban – elsősorban a kor-

rekt intraoperatív diagnózisnak köszönhetően – egyre szélesebb körben alkalmaznak lokális excisiót, megtartva a heréket. Prepubertás korú fiúban, ha a tumormarkerek negatívak, lokális excisio a választandó terápiás eljárás. A következő leletek indokolják a konzervatív terápiát: negatív tumormarkerek, a göb hónapokig, évekig nem növekszik és jellegzetes az ultrahangképe [7]. Még nem számoltak be az ilyen ciszták malignus elfajulásáról, helyi recidíváról vagy távoli áttétről.

Az epidermoid ciszták nem valódi ciszták, mert a lumenüket elszarusodott szövettörmelék tölti ki és az ultrahangképen szolid tumort utánoznak. Tipikus ultrahangképüket nem lehet megkülönböztetni a teratomáétól [8]. Makroszkópos kép az 1., szövettani metszete a 2. képen látható.

Azokat a parenchymacisztákat, amelyek szövettani kritériumok alapján nem felelnek meg epidermoid cisztának, az egyszerű ciszták közé soroljuk. Ezek kialakulhatnak ismert vagy rejtett trauma és gyulladás következtében. Tályog vagy haematoma felszívódása után cisztosus képlet maradhat vissza, amelynek vastag, egyenetlen, fibrózus fala van epithelborítás nélkül, gyulladásos elváltozásokkal [9]. A scrotalis ultrahangvizsgálat elterjedt alkalmazása és javuló felbontóképessége miatt egyre gyakrabban fedezik fel ezeket a kicsi, tüneteket nem okozó intratesticularis cisztákat. Egyes beszámolók szerint ultrahanggal 99%-os pontossággal lehet elkülöníteni az intra- és extratesticularis elváltozásokat [10]. Ha nagy felbontású „real-time” szonográfiával echómentes terimét találunk, melynek jól körülírt fala van és széli árnyékoltság látható, az diagnosztikus értékű az egyszerű



1. kép. Epidermoid ciszta makroszkópos képe



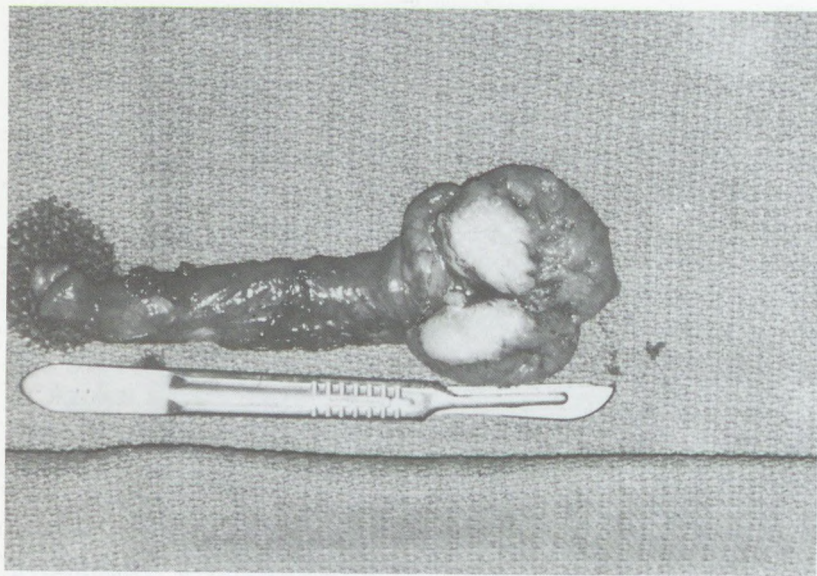
2. kép. Epidermoid ciszta szövettani metszete

cisztára [9]. Ha ultrahanggal klasszikus benignus cisztát találunk, akkor két eset kivételével a feltárás szükségtelen: 1. ha az utánkövetés alatt bármilyen ultrahangos morfológiai változást észlelünk, 2. ha a beteg az ultrahangvizsgálat eredményéről és következményeiről kapott részletes felvilágosítás ellenére sem tűnik kellően kooperábilisnak ahhoz, hogy a rendszeres ellenőrzések mellett döntsünk [11]. A ritkábban előforduló elváltozások közé tartoznak a komplex tunica albuginea ciszták [12], a dermoid [13] és a hydatid ciszták [14].

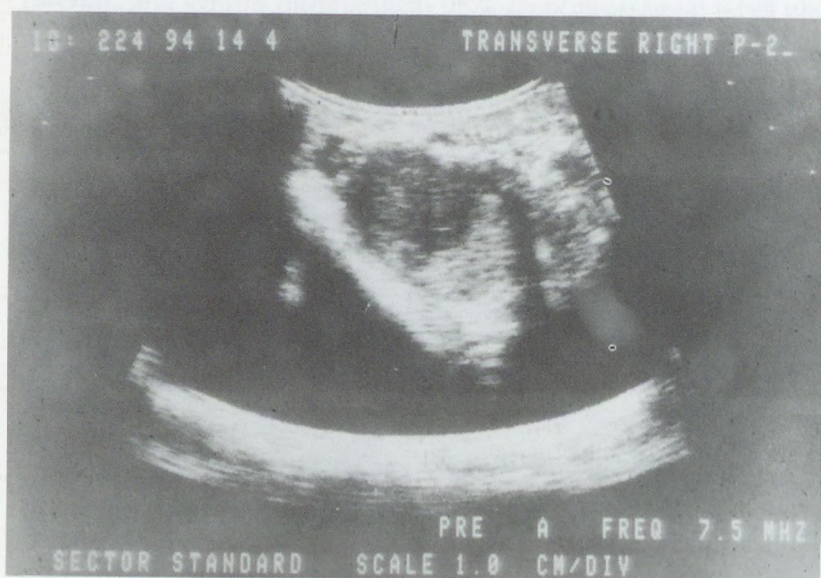
A here granulomatosus betegségei

A granulomák létrejöhetnek idiopathiásan vagy specifikus etiológiára vezethetők vissza és lokális vagy szisztémás betegséget jelezhetnek (vagy reprezentálhatnak). A here elsajtosodó granulómája gyakran a húgyivarszervi tuberkulózis első jele. A heretuberkulózis nem feltétlenül kapcsolódik régebbi aktív tuberkulózishoz vagy jelenlegi szisztémás betegséghez, és konzervatív kezelhető [15].

Az el nem sajtosodó granulomás herebetegség utalhat szisztémás sarcoidosisra. Szisztémás sarcoidosisban a leggyakoribb húgyivarszervi manifesztáció az epididymitis, de 8 esetben elsősorban a hereérintettséget írták le [16]. Több esetben a sarcoidosis tumornak mutatkozott először. Az iro-



3. kép. Műtéti preparátum. Heresarcoidosis



4. kép. A heresarcoidosis ultrahangképe

dalomban eddig 19 szövettanilag igazolt, hereérintettséggel járó sarcoidosis esetről számoltak be. A műtéti preparátum a 3. képen, az ultrahangos kép a 4. képen látható.

Ezekben az esetekben az inguinalis feltárásból történő, a here ereinek lefogása után elvégzett ultrahangvezérelt biopsia kiváló gonádmegőrző alternatívát kínál a radikális kasztrációval szemben [17]. A xanthogranulomákról és koleszterol-granulomákról szintén beszámoltak már. Az idiopathiás granulomatosus orchitis azonban sokkal gyakoribb betegség. Ismeretlen etiológiájú laesio, amely herében elhelyezkedő terimeként jelentkezik orchitises tüneteket követően. A granulomatosus orchitis jól elkülönült betegségfajta, amely nem keverendő össze a specifikus granulomákkal vagy a nem specifikus orchioepididymitisszel. Ez ismeretlen etiológiájú ritka betegség, eddig kevesebb mint 100 esetről számoltak be. Jellegzetes a tubuli seminiferi destrukciója. A here eltávolítása a választandó terápia [18]. Az elváltozás lehet fél- vagy kétoldali, ezért szembe kell nézni a kétoldali kasztráció lehetőségével.

A varratgranuloma leggyakoribb oka a korábban cryptorchismus vagy torzió miatt végzett orchidopexia. Granulomára nem leszállt herék esetén is gondolnunk kell, bár ebben az esetben nagyobb a malignus daganatok incidenciája. A pontos diagnózis felállítása tehát elengedhetetlen. A fonalgranulomát viszonylag egyszerű diagnosztizálni fagyasztásos szövettani vizsgálattal az idegtest reakció alapján. E diagnózis ismeretében a terimét lokálisan kell kimetszeni és a herét megtartani.

Ischaemiás necrosis

Az a heretorzió, amelyet az akut fázisban nem észleltek, hónapokkal vagy évekkel később szabálytalan noduláris terimeként jelentkezhet. Feltárás során a sebész meglepődhet, hogy elhalt herét talál kórelőzmények nélkül. Ebben az esetben a kasztráció a választandó kezelés. Abban az esetben, ha az elváltozás elhalt appendix testis, a herét ne távolítsuk el.

Az adenomatoid tumorok a mellékhere leggyakoribb daganatai. Csak kis mértékben infiltrálják a környezetüket, nem adnak metasztázist, s majdnem mindig jóindulatúak. Annak ellenére, hogy az epididymisből vagy a hereburkokból indulnak ki, néha elérhetik a hereparenchymát, tumort utánozva. Az ultrahanggal isoechogénnek tűnő kis daganatokat inguinális feltárásból meg kell biopsziázni és a mintát fagyasztásos szövettani vizsgálatra küldeni, ahelyett hogy egyből radikális hereeltávolítást végeznénk.

Fibrosis és negatív szövettani lelet

Herefeltárás során fibroticus gócokra bukkanhatunk, melyeket lokálisan el lehet távolítani. Néha azonban a fibrosisos folyamat az egész herére kiterjedhet, mint a fibrosus pseudotumor esetében. A fibrosis etiológiája ismeretlen, de hajlamosító tényezőként gyakran felmerül trauma vagy tünetmentes infekció gyanúja. Inguinalis feltárásnál teljesen normális herét is találhatunk, annak ellenére, hogy a preoperatív vizsgálatnál hereterime gyanúja merült fel. Manapság ritkábban kerül sor explorációra, mert a hereszonográfia igen érzékeny módszer a hereterimék felismerésében, ráadásul az irodalomban számos beszámolóval találkozhatunk ritka, fél- vagy kétoldali hereterimekről, amelyek benignusnak bizonyultak. A BCG-oltás késői szövődményeként kialakuló orchioepididymitis féloldali, aszimptomás hereterimeként jelentkezik, primer, malignus heredaganat képét utánozva [20].

Az érdaganatok szintén utánozhatnak heretumort. Egy-egy esetben számoltak be histiocisztás haemangiómáról [21] és polyarteritis nodosáról [22].

A jóindulatú heredaganatokat más betegségekkel is összefüggésbe hozták. Például paratesticularis fibrosus pseudotumort találtak Gorlins-szindrómás [23], epidermális cisztát Klinefelter-szindrómás betegnél [24]. Néhány benignus heretumor-fajtánál felmerült az infekciós etiológia gyanúja. Esetismertetésekben disszeminált actinomycosisról és Schistosoma haematobium okozta fertőzésről számolnak be, mint olyan betegségekről, amelyek hereterimét okoznak [25, 26]. A here benignus fibrosus pseudotumora ismeretlen etiológiájú, jóindulatú laesio. Egy újabb szakirodalmi áttekintés mindössze 18 esetről talált beszámolót. Az esetek mintegy felében a betegnek hydrokeléje is volt, és körülbelül 30%-nál szerepelt trauma az anamnézisben. E daganatokat sebészileg kell megoldani, kasztrációval vagy lokális kimetszéssel. Lokális kimetszést csak akkor végezhetünk, ha előzőleg igazoltuk a tumor benignus voltát. Ha a daganat kemény, 3 cm-nél nagyobb, diffúzan infiltrálja a környezetét, és megváltoztatja a here normális anatómiai viszonyait, akkor a radikális kasztráció a választandó műtét [27].

Diagnosztikai kiértékelés

A legtöbb jóindulatú hereterime malignus tumort utánoz. Noha egyenként bármelyik jóindulatú heretumorfajta incidenciája alacsony, összességükben sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint korábban gondoltuk. A múltban a diagnosztikus erőfeszítések arra irányultak, hogy fizikális vizsgálattal, hereultrahanggal és inguinalis feltárással bizonyítsák a hereterime meglétét. Mivel minden heredaganatot malignusnak vélték, a here eltávolítása következett. Ma már a hangsúlyt a hereterime jelenlétének megállapításán túl-

2. táblázat. Benignus heretumorokkal kapcsolatos tényezők

Beteg életkora	40 év fölött
Beteg népcsoportja	Fekete
Régóta fennálló elváltozás	Kis méret Lassú növekedési ütem Tünetmentesség
Here ultrahangvizsgálat	Hyperdenzitás Cisztás
Intraoperatív vizsgálat	Tunica albuginea-elváltozás Tokon belüli Cisztás
Fagyasztott metszetvizsgálat	Benignus hisztológiai lelet

menően annak eldöntésére helyezik, hogy az jó- vagy rosszindulatú-e. Bár az alapelv ma is az, hogy minden heredaganatot rosszindulatúnak kell tekintenünk, amíg az ellenkezője be nem igazolódik, a pontos diagnózis felállításához mindig gondolnunk kell a benignitás lehetőségére. A kivizsgálás során a következő tényezőket kell figyelembe venni (2. táblázat).

Életkor: A rosszindulatú heretumorok gyakrabban fordulnak elő a 20–40 éves, míg a jóindulatúak az idősebb korcsoporthoz tartozó férfiak között. A mi anyagunkban a férfiak átlagéletkora 49 év volt [2]. A két korcsoport között azonban nagy átfedés van, ezért a kor önmagában nem megbízható kritérium a kétféle daganattípus differenciálásában.

Rassz: A malignus heredaganatok incidenciája az amerikai feketék között 0,9/100 000, míg fehéreknél 3,9/100 000 [28]. A fekete bőrű betegek száma ebben a szakirodalmi áttekintésben túl kicsi volt ahhoz, hogy hiteles statisztikai összehasonlítást végezhessünk belőle, de úgy tűnik, hogy a fekete bőrű betegnek, ha terime van a heréjében, 75% esélye van arra, hogy az benignus elváltozás legyen.

A beteg jelentkezése az orvosnál. A jóindulatú heretumoros betegek gyakran hosszabb ideig (kb. 10 hónap) várnak mielőtt urológushoz fordulnának, mint azok, akiknek rosszindulatú daganata van (kb. 5 hónap). Nem világos, hogy a jóindulatú heretumorosok miért várnak többet az orvoshoz fordulás-sal. Azért, mert a daganatuk kevesebb panaszt okozott, méretében kisebb vagy lassabban növekszik? Azok a hereterimék, amelyeket rutinvizsgálat során véletlenül fedeztek fel, nagyobb valószínűséggel voltak jóindulatúak.

Hereultrahang

Az eljárás egyre inkább rutinszerűvé válik a hereterime kivizsgálásakor. A technikai fejlődés igen érzékennyé tette a módszert az intrascrotalis terimék felismerésére, az intra- és extratesticularis terimék elkülönítésére. Sajnos

ultrahanggal nem mindig tudjuk megkülönböztetni a tunica albugineában levő laesiókat a valódi intratesticularis tumortól, de nagyon kis tunica albuginea cisztát is pontosan azonosítottak már ezzel a vizsgáló módszerrel.

A malignus heretumороkat ultrahanggal gyakran hypodens vagy inhomogén képletnek írják le. A jóindulatú daganatok gyakran hyperdensek, de átfedés van a kétféle daganattípus ultrahangos megjelenésében, ezért a scrotalis ultrahangvizsgálat nem teljesen megbízható a kétféle elváltozás elkülönítésére. Az ultrasonográfia értékes módszer a preoperatív kivizsgálásban, felvetheti a jóindulatú daganat lehetőségét, de sebészi feltárás helyett nem alkalmazható a diagnózis felállítására.

Az utóbbi időben az MRI-t javasolták mint hasznos diagnosztikai eljárást [29].

Intraoperatív megítélés

A legfontosabb tényező a benignus heredaganat diagnózisában a laesio intraoperatív megjelenése. Ennek alapján kell eldönteni, hogy a betegnek kasztrációra vagy fagyasztásos szövettani vizsgálathoz excízióra van szüksége. Ha a laesio összefüggésben van a tunica albugineával, cisztózusnak látszik, sokkal rendelkezik, a helyzetét tekintve viszonylag felszínes és biopsia számára elérhető, akkor a fagyasztásos szövettani vizsgálat diagnosztikus lehet. Más részről, ha a daganat a here nagy részét involválja, és kimetszése nem kivitelezhető, tanácsos eltávolítani a herét még akkor is, ha az elváltozás jóindulatú. A döntésnél azonban egyéb tényezőt is figyelembe kell venni, pl. hogy a betegnek csak egy heréje van, valamint a beteg műtét előtti nyilatkozatát a here megtartásával kapcsolatos óhajáról.

Fagyasztásos szövettani vizsgálat

A jóindulatú heredaganatok végső diagnózisa a szövettani megerősítésen múlik. Jelenleg kevés információ áll rendelkezésünkre a fagyasztásos szövettani vizsgálat pontosságáról, mert az urológusok hagyományosan ódkodtak a módszer alkalmazásától, két okból. Először is attól félnek, hogy a daganatsejtek szétszóródnak a műtési területen. Arra azonban nincs bizonyíték, hogy bekövetkezhet kontamináció a tumorsebészet szabályainak betartása mellett, mint például az inguinalis metszésből történő behatolás, a funiculus atraumaticus lefogása, a here teljes izolálása a seb többi részétől, a biopsiánál használt eszközök minél gyorsabb eltávolítása a műtési területről. Sok szempontból könnyebb egy herét izolálni, mint más gyakran biopsiázott szerveket. A másik probléma, ami miatt az urológusok idegen-

kednek a herebiopsiától, az álnegatív fagyasztásos szövettani eredmény, hiszen az a daganat bennhagyásához vezethet. Az álnegatív diagnózis általában a hibás mintavételből vagy a gyors szövettani preparáció fogyatékoságából adódik. Az ilyenfajta mintavételi hibák számát csökkenthetjük, ha az egész terimét kivesszük és lehetővé tesszük, hogy a patológus több helyről vett mintát megvizsgáljon. Ha a kimetszett rész minősége nem teszi lehetővé a definitív diagnózist, akkor el kell távolítani a herét. Megjegyzendő, hogy a perkután tű-biopsia nem elfogadott eljárás a hereterimék diagnózisának felállítására, a tumorsejtszóródás veszélye miatt. Csak intraoperatív biopsiát szabad végezni teljesen kontrollált körülmények között. A fagyasztásos szövettani vizsgálattal pontosan azonosítani lehet a malignus here-tumorokat [30].

Terápia

A hereterimék felismerése és kezelése szempontjából fontos a lakosság időben történő felvilágosítása. Serdülő fiúkat meg kell tanítani a herék önvizsgálatára. Az orvosoknak hangsúlyozniuk kell a hererákszűrés fontosságát férfiaknál csakúgy, mint ahogy nők esetében az emlő önvizsgálatánál tették. A jóindulatú heretumorok nagy aránya nem csökkenti az éberség fontosságát: a fiúkat és férfiakat, akik bármilyen elváltozást észlelnek a heréjükben, bátorítani kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz. Minden beteg, akinek a heréjében terime van, nem gyógyuló epididymitisben szenved, a heréje érzékeny vagy megnagyobbodott, meg kell vizsgálni. A kezdeti kivizsgálás az anamnesis felvételéből, fizikális és hereultrahang-vizsgálatból áll. Ha a terime meglétét igazoltuk, akkor a rutin vérvizsgálatokat, mellkas-röntgent, a szérumban az alfa-foetoprotein és béta-humán-chorio-gonadotropin szintjének meghatározását kell elvégezni. Ezután a beteget előjegyezzük egy helyi vagy általános érzéstelenítésben végzendő inguinalis feltárássra.

Sebészi beavatkozás

A műtét során a funiculus spermaticust atraumatikusan lefognak, mielőtt a herét előbuktatnák az inguinális metszésen keresztül. Ezután a herét izolálják a seb többi részétől, majd a tunica vaginalist megnyitják, hogy a tunica albugineát és a herét alaposan meg lehessen vizsgálni. Legtöbb esetben a sebész meg tudja mondani, hogy az elváltozás a tunica albugineán belül vagy kívül helyezkedik el. Bár a tunica albugineából kiinduló daganatok nagy része jóindulatú, ezt biopsiával és fagyasztásos szövettani vizsgálattal

meg kell erősíteni. Ha a laesio intratesticularis, akkor a gyanú klinikai indexe határozza meg a további teendőket. Ha a daganat elhelyezkedése lehetővé teszi a teljes kimetszést a parenchyma megtartásával, akkor fagyasztásos szövettani vizsgálatot lehet végezni. Ha jóindulatú az elváltozás, akkor a herét meg lehet tartani, de ha kétség merül fel a diagnózis pontosságát illetően, tanácsosabb a herét eltávolítani. Esetleges reoperációra, inguinalis kasztrációra minden heremegtartó műtétnél fel kell készülni, s a beteget is fel kell készíteni erre az esetre, ha a végleges szövettani vizsgálat malignitást igazolna. Heremegtartó műtét után minden beteg szoros utánkövetése szükséges.

*

A jóindulatú heretumороk magas incidenciájának felismerése új kihívást jelent az orvos számára a heredaganatok diagnózisában és kezelésében. Jól megtervezett megközelítéssel az esetek egy részében megőrizhetjük a herét.

Irodalom

- [1] SILVERBERG, E.: Cancer in young adults. *Cancer* 32: 32 (1982).
- [2] HAAS, G. P., SHUMAKER, B. P., CERNY, J. C.: The high incidence of benign testicular tumors. *J. Urol.* 136: 1219 (1986).
- [3] UPTON, J. D., DAS, S.: Benign intrascrotal neoplasms. *J. Urol.* 135: 5–4 (1986).
- [4] TACKETT, R. E., LING, D., CATALONA, W. J. et al.: High resolution sonography in diagnosing testicular neoplasms: Clinical significance of false positive scans. *J. Urol.* 135: 494 (1986).
- [5] BELVILLE, W. D., INSALACO, S. J., DRESNER, M. L. et al.: Benign testis tumors. *J. Urol.* 128: 1198 (1982).
- [6] HEIDENREICH, A., ENGELMANN, U. et al.: Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. *J. Urol.* 153: 1147 (1995).
- [7] ROSS, J. H., KAY, R., ELDER, J.: Testis sparing surgery for pediatric epidermoid cysts of the testis. *J. Urol.* 149: 353 (1993).
- [8] BADALAMENT, R. A., HAAS, G. P., CERNY, J. C. et al.: Conservative management of epidermoid cyst of testis. *Urology* 28: 28 (1986).
- [9] DMOCHOWSKI, R. R., RUDY, D. C. et al.: Simple cysts of the testis: *J. Urology* 142: 1078 (1989).
- [10] RIFKIN, M. D. and JACOBS, J. A.: Simple testicular cyst diagnosed preoperatively by ultrasound. *J. Urol.* 129: 982 (1983).
- [11] KRATZIK, C. H., HAINZ, A. et al.: Surveillance strategy for Intra testicular cysts: Preliminary report. *J. Urol.* 143: 313 (1990).
- [12] HEETDERKS, D. R., HOMMERSON, H. J.: Complex tunica albuginea cysts: A review of the Literature. *J. Urol.* 139: 1318 (1988).
- [13] FORD, J., SINGH, S.: Paratesticular dermoid cyst in a 6 month old Infant. *J. Urol.* 139: 89 (1988).
- [14] KUMAR, P. V. N., JAHANSHAH, S. H.: Hydatid cyst of testis: A case report. *J. Urol.* 137: 511 (1987).

- [15] KAHN, R. I., MCANINCH, J. W.: Granulomatous disease of the testis. *J. Urol.* 123: 868 (1980).
- [16] HAAS, G. P., BADALAMENT, R., WONNELL, D. M. et al.: Testicular sarcoidosis: Case report and review of the literature. *J. Urol.* 135: 1254 (1986).
- [17] STRAWBRIDGE, L. R., BLUTE, M. L. et al.: Intraoperative ultrasonographically guided biopsy in testicular sarcoidosis: A case report. *J. Urol.* 143: 1229 (1990).
- [18] ATCHISON, M., MUFTI, G. R. et al.: Granulomatous orchitis: review of 15 cases. *Br. J. Urol.* 66: 312 (1990).
- [19] FEVER, A., DEUIVE, D. M., FOLEY, W. D.: Ultrasonographic characteristics of testicular adenomatoid tumors. *J. Urol.* 155: 174 (1966).
- [20] TRUELSON, T., WISHNOUS, K. I., JOHNSON, D. E.: Epididymo-orchitis developing as a late manifestation of intravesical *Bacillus CALMETTE-GUERIN* therapy and masquerading as a primary testicular malignancy: A report of 2 cases. *J. Urol.* 148: 1534 (1992).
- [21] MAZZELLA, I. M., SIEBER, S. C., LOPEZ, V.: Histiocytic hemangioma of the testis: A case report. *J. Urol.* 153: 743 (1995).
- [22] HUISMAN, T. K., COLLINS, W. T., VOULGARAKIS, G. R.: Polyarteritis nodosa masquerading as a primary testicular neoplasm: A case report review of the literature. *J. Urol.* 144: 1236 (1990).
- [23] WATSON, R. A., HARPER, B. N.: Paratesticular fibrous pseudotumor in a patient with GORLIN syndrome. *J. Urol.* 151: 157 (1994).
- [24] BANIEL, J., PEREZ, J. M., FOSTER, R. S.: Benign testicular tumor associated with KLINEFELTER'S syndrome. *J. Urol.* 151: 157 (1994).
- [25] JANI, A. N., CASILANG, V., MUFARRY, W. A.: Disseminated actinomycosis presenting as a testicular mass: A case report. *J. Urol.* 143: 1-12 (1990).
- [26] ELEM, B., PATIL, P. S., LAMBERT, T. K.: Giant fibrous pseudotumor of the testicular tunica in association with schistosoma haematobium infection. *J. Urol.* 141: 376 (1989).
- [27] VATES, T. S., RUEMLER-FISCH, C. et al.: Benign fibrous testicular pseudotumors in children. *J. Urol.* 150: 1886 (1993).
- [28] MORSE, J. M., WITHMORE, W. F.: Neoplasms of the testis, in WALSH, P. C. et al. (eds): CAMPBELL'S urology. Philadelphia, W. B. SAUNDERS Co., 1986, p. 1539.
- [29] SADLER, B. T., GREENFIELD, S. P. et al.: Intrascrotal epidermoid cyst with extension into the pelvis. *J. Urol.* 153: 1265 (1995).
- [30] TOKUC, R., SAKR, W., PONTES, J. E., HAAS, G. P.: Accuracy of Frozen section examination of testicular tumors. *Urology.* 40: 512 (1992).

A here ultrahangvizsgálata

Romics Imre

Bár a scrotum, a herék, a mellékherék és a funiculus jól áttapintható, manuális vizsgálattal a pontos anamnesissel sok információhoz és gyakran végleges diagnózishoz is juthatunk. Mára az ultrahang nélkülözhetetlenné vált az intrascrotalis betegségek kórismézésében is.

A vizsgálat indikációja igen kiterjedt (1. táblázat).

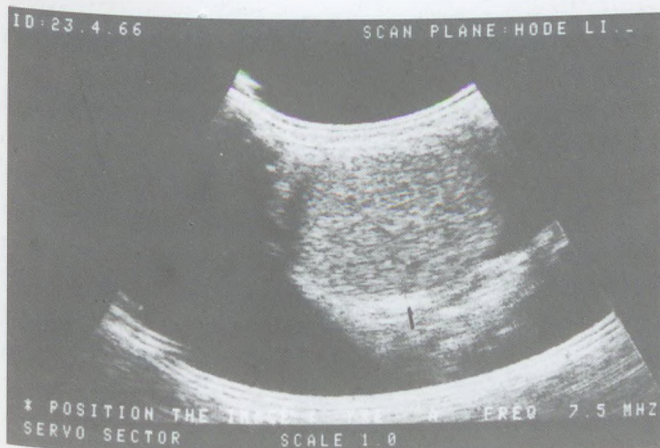
Tudni kell, mi az, amit láthatunk és mi az, amit keresünk az ultrahangvizsgálat kapcsán (2. táblázat).

1. táblázat. A here ultrahangvizsgálatának indikációja

intrascrotalis terime
a here nagyságának növekedése
izolált göb
gyulladás
tisztázatlan eredetű herefájdalom
trauma
hely- és helyzetváltozás (torzió, retractilis here)
infertilitás
heretumor esetén az ellenoldali here kontrollja
gynecomastia

2. táblázat. Here-ultrahanggal meghatározható jellemzők

alakja
nagysága
helyzete
echogenitása
mellékhere ultrahangképe
intrascrotalis folyamatok



1. kép. Ép here. A nyíl a tunica albugineára mutat

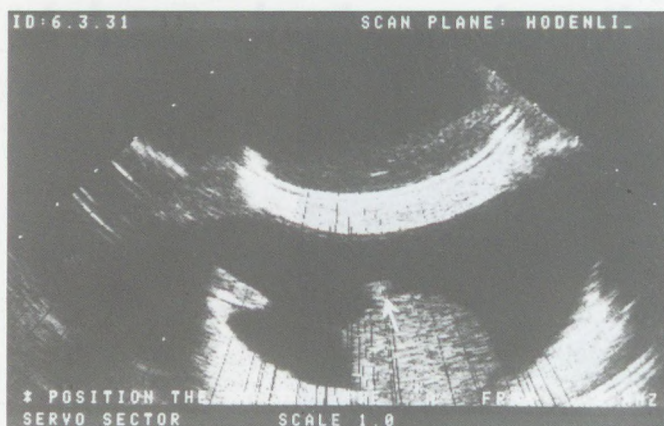


2. kép. Kalcifikáció a tunica albugineában

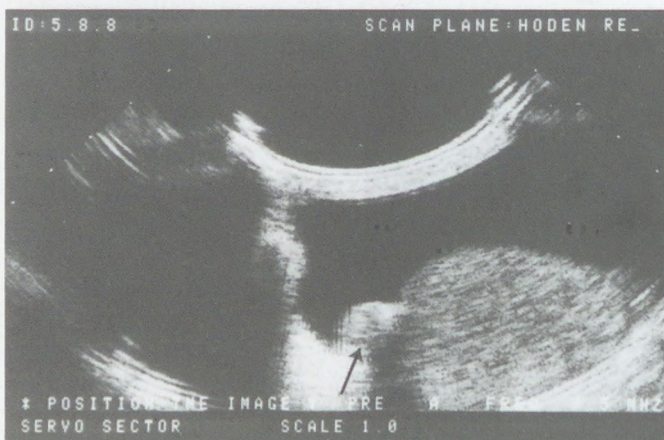
A here anatómiája: a here ovoid $4 \times 3 \times 3$ cm, hosszúsága variálódik 3–5 cm között, a szélessége 2–3 cm között van. Az anterio–posterior távolság is 2–3 cm (1. kép).

A herét a tunica albuginea borítja, mely az ultrahangképen echodens vonal, de nem mindig látható. A here normál ultrahangképe: homogénen granulált. Időnként a tunica albugineán meszesedés (epiorchitis) is megfigyelhető (2. kép).

Az appendix testis (hydatid Morgagni) a férfiak 30%-ában látható (3. kép), ez is csak hydrokele esetén, vagy ha torsio miatt megnagyobbodott.



3. kép. Appendix testisre mutat a nyíl



4. kép. Egészséges mellékherefej ultrahangképe

Epididymitis is szinte minden esetben látható (4. kép), a plexus pampiniformis csak annak megvastagodása esetén. Kis mennyiségű fluidum normálisan is előfordulhat.

Az ultrahangvizsgálat technikája

A beteget hanyattfekve vizsgáljuk, a penist a hasra fektetjük. Előnyös a magas frekvencia (7–10 MHz), de 5 MHz-es ultrahangfejjel is vizsgálható. A mellékhere posteriomedialisan helyezkedik el, ezért ferde irányból vizsgáljuk, vagy laterálisan a másik herét kell „ablaknak” használni.

Varicokelés beteget állva is érdemes vizsgálni.

Intratesticularis elváltozások

Rosszindulatúak

Az intratesticularis malignus daganatok a 3. táblázatban láthatók. A here-tumor 1%-a a malignus tumoroknak, de 15 és 34 év között az összes tumorok 8,8%-a. Egy 4 mm-es daganatot 80–90%-os biztonsággal sikerül ultrahanggal diagnosztizálni. A jó- és a rosszindulatú betegség megkülönböztetése nem mindig egyszerű. A következő jóindulatú betegségek utánozhatják a daganat ultrahangképét:

- haematoma,
- focalis orchitis,
- abscessus,
- infarctus.

Fontosak a klinikai tünetek, anamnesis, tumormarker-koncentrációk, esetleg Doppler- és MRI-vizsgálat.

A legtöbb daganatnak normális arteriális áramlása van, kevés a hypervascularizált heretumor. Orchitis esetén megnövekszik az arteriális flow. A daganatmarkereknek magas a specifitása, de alacsony a szenzitivitása. Intratesticularis elváltozás gyanúja esetén a betegséget addig malignusnak kell tekinteni, míg jóindulatúsága nem bizonyítható (3. táblázat).

Elsőként el kell dönteni, hogy az elváltozás intra- vagy extratesticularis. Az extratesticularis általában jóindulatú. Az intratesticularis daganatok egy kis része lehet jóindulatú is. A gyulladások általában az egész herét érintik, és a here is megnagyobbodhat. Daganat mellett mindig lehet kis hydrokele is.

A daganatok egyik csoportja here-, a másik, kisebb csoportja nem here-eredetű (lymphoma, leukaemia, egyéb tumorok metasztázisa).

A tumorok általában echoszegény területek, de 20%-uk kevert echogenitású is lehet. A daganat echomintája függ szövettani összetételétől, de nagyságától is. Kis daganat, mely a here kontúráját nem töri meg, benne

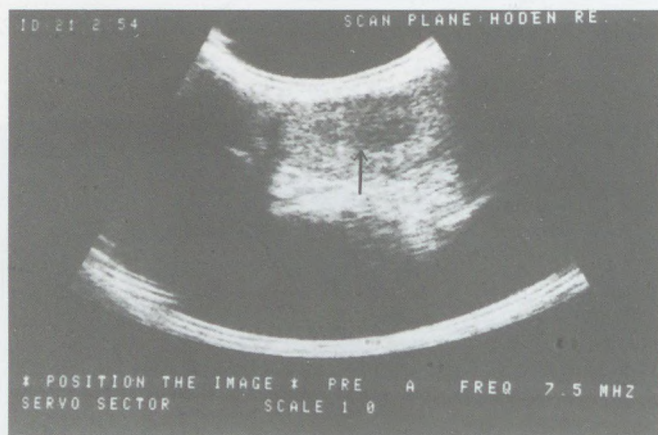
3. táblázat. Intratesticularis malignus elváltozások

Sarcoma	echogazdag
Seminoma	echoszegény, homogén
Embrionalis carcinoma	kevert
Teratocarcinoma	kevert (kalcifikáció), szabálytalan
Lymphoma	echoszegény (alig különbözik a normális herétől)
Leydig-sejttumor	echoszegény
Metasztázis	echoszegény

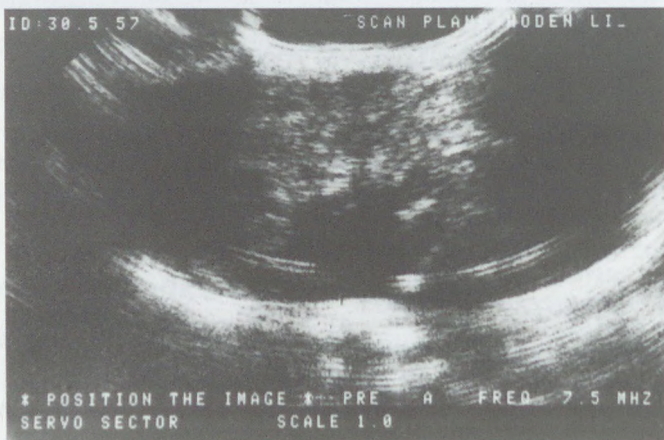
necrosisok, bevérvések nincsenek, valószínűbb, hogy homogén echomin-tájú, de környezeténél echoszegényebb.

A seminoma gyakrabban homogén, jól körülírt, echoszegény is lehet (5. kép). A here megnagyobbodhat, az elváltozás ritkán rosszul körülírt (6. kép), a nagy tumorban necrosisok láthatók (7. kép). Jól körülírt, több gócú tumor is előfordulhat (8. kép).

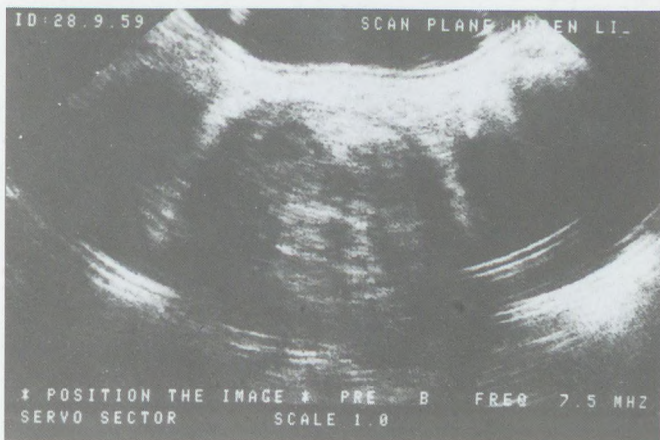
Az embrionalis carcinoma típusosan enyhén echoszegény daganat, kevert echogenitású is lehet (9. kép). A normálishoz való hasonlósága miatt el is nézhető. A here gyakran lobulált. A teratoma echoszegény, de hyper-echogén és cisztikus területek is lehetnek benne (fibrotikus szövet, haema-toma, kalcifikáció).



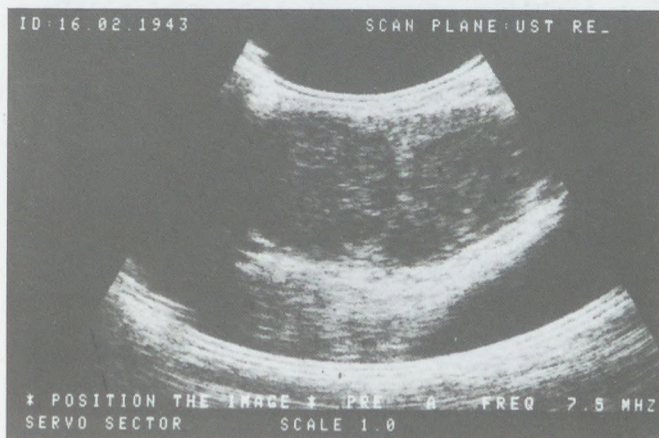
5. kép. Seminoma körülírt echoszegény képe



6. kép. A herét teljesen elfoglaló tumor



7. kép. Necroticus terület heretumorban



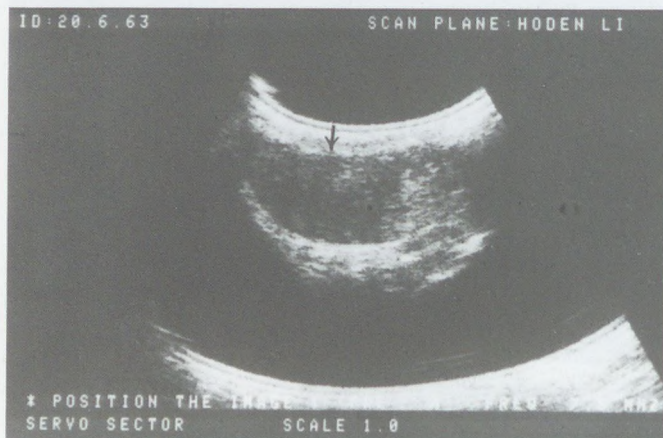
8. kép. Multiplex tumor egy herén belül

A choriocarcinoma általában kevert echogenitású, gyakran keveredik más daganattal. A 10. képen seminomával kevert daganat látható. A here-lymphoma jól körülírt, hyperechogén, a here volumene nő, homogén, inhomogén területek váltakoznak.

A 11. kép homogén echogenitású, jelentősen megnagyobbodott B-típusú lymphomát mutat.



9. kép. *Embrionalis carcinoma* kevert echogenitású képe



10. kép. *Choriocarcinoma + seminoma* kevert daganat

Jóindulatú elváltozások

Az intratesticularis jóindulatú daganatokat a 4. táblázatban foglaltuk össze. A 3. táblázatban a malignus betegségeket mutatjuk be.

Differenciál-diagnosztikai szempontból fontos az epidermoid ciszta, mely jól körülírt hypoechogén tumort utánoz (12. kép). Az abscessus, attól függően, mennyire van „beolvadva”, echomentes (13. kép), vagy detritus miatt echotüskék vannak a tályog ultrahangképében. A 14. képen kasztráció után a scrotumban látható kevert echogenitású tályogot mutatunk be. Haematokele- (15. kép) daganattal összetéveszthető, kis echomentes terü-



11. kép. B típusú herelymphoma

4. táblázat. Intratesticularis nem malignus elváltozások

Epididymitis	echoszegény
Abscessus	echomentes, echoszegény
Haematoma (friss)	echomentes
Ciszta	echomentes
Orchitis	echoszegény
Atrophiás szövet	echogazdag
Tunica albuginea	echogazdag
	meszesedés

letek necrosisnak is megfelelhetnek, de a klinikai tünetek, az anamnesis útbaigazít.

A herére terjedő gyulladás, az orchitis ritka. Parotitisszel szövődik, de lehet anélkül is. A here megnagyobbodott, echoszegényebb. Az egész herére kiterjedő hyperechoid reflexió az atrophiás herére jellemző. Ez a here persze a normálisnál jelentősen kisebb (16. kép).

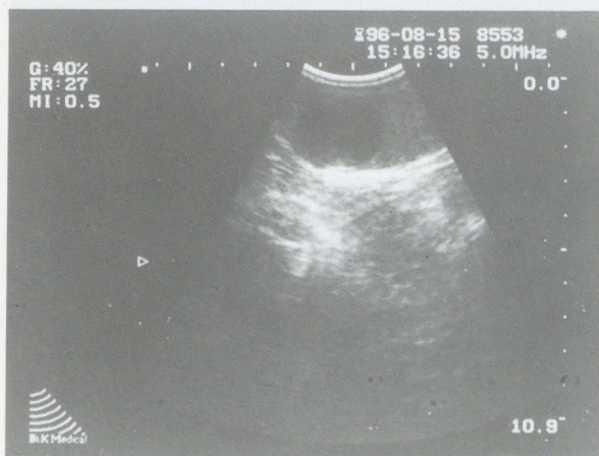
Extratesticularis elváltozások

A rosszindulatú leomyoma, az adenomatoid tumor ritka. A jóindulatúakat az 5. táblázatban gyűjtöttük össze.

Gyakori a mellékhere-gyulladás. A mellékhere megnagyobbodik, echoszegény, benne kisebb-nagyobb echomentes területek is lehetnek (17. kép). A here körüli folyadékgyülemek felfedezése nem nehéz, de nem ritkán társulnak gyulladásához vagy daganathoz.

5. táblázat. Extratesticularis nem malignus elváltozások

Epididymitis acuta	echoszegény
subacuta	
Orchiepididymitis abscessus	echoszegény
Torzió (friss)	echoszegény
Haematokele	echoszegény
Varicokele	echoszegény
Spermatokele	echomentes
Spermatociszta	echomentes
Hydrokele	echomentes
Hernia (bél)	kevert (mozog!)



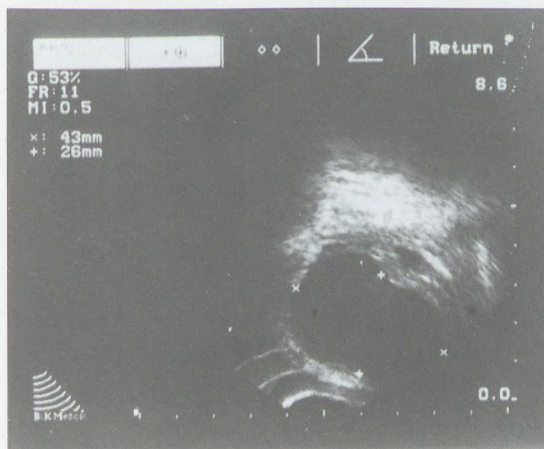
12. kép. Jól körülírt tumornak látszó képlet: cysta epidermoides

Hydrokele (18. kép) felismerése ugyanúgy nem jelent nehézséget, mint a spermatocisztáé (19. kép). Mindkettő esetében az ultrahangkép echomentes. Többrekeszes hydrokele esetén a rekeszfalak jól láthatók (20. kép).

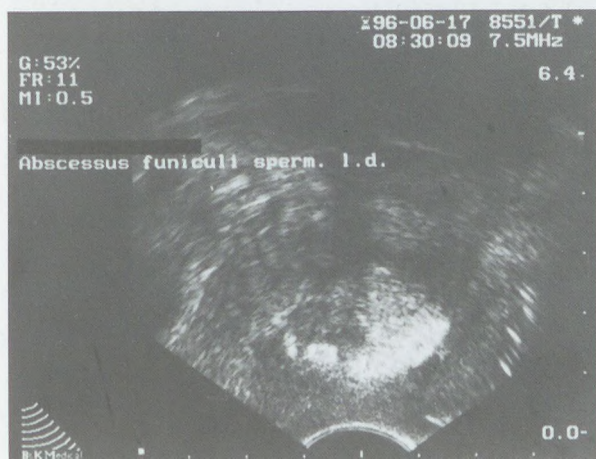
Varicokelében a tágult vénák echomentes képe – főleg állva – jól demonstrálható (21. kép). Scrotalis hernia felismerését megkönnyíti, hogy a benne levő bél perisztaltikázik (22. kép).

A here vizsgálatának különleges esete, kifejezetten akut volta miatt, a heretorzió gyanúja. A herecsavarodás klinikai tünetei ismertek, ennek ellenére kórismézése nem mindig egyszerű. Sok függ attól, mennyi idő telt el a torzió óta. A torzió ultrahangképe az intrascrotalis keringés pangása miatt kifejezetten echoszegény (23. kép).

Izotópvizsgálat az ultrahangnál egzaktabb módon kórismézi a herecsavarodást. Friss torzióra aktivitáskiesés (24. kép), késői torzióra a kokárda-tünet (gyűrűszerű izotóp-dúsulás (25. kép), mellékhere-gyulladásra az egész



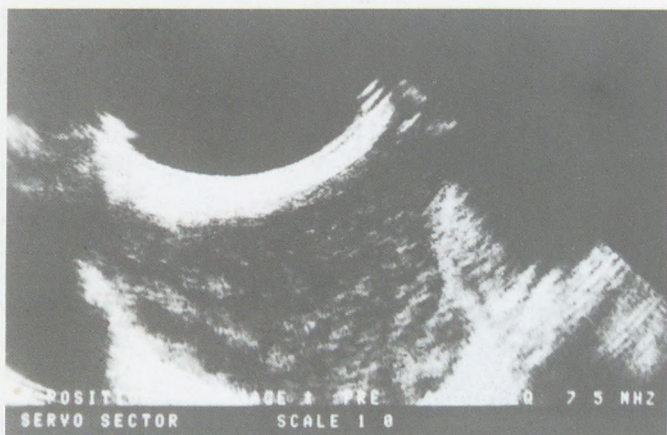
13. kép. Hereabscessus



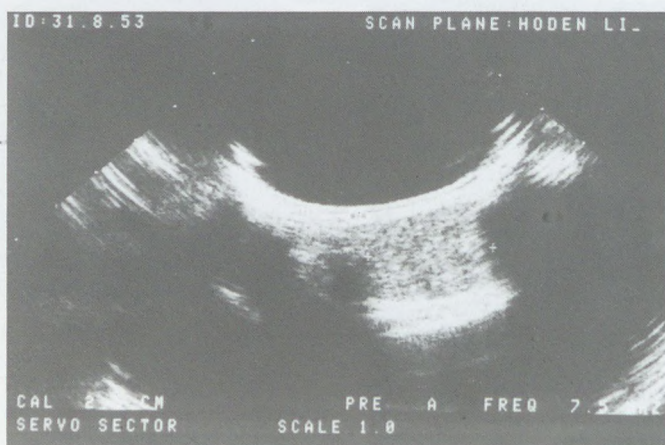
14. kép. Abscessus a here „helyén”, kasztráció után

herére kiterjedő izotópdúsulás jellemző (26. kép). A 27. képen spontán detorkváció után 48 órával normális aktivitás látható mindkét oldalon.

Nem kerülhető meg a heredaganatokkal és differenciált diagnosztikai kérdésekkel foglalkozó könyv esetén a heredaganatos betegek retroperitonealis ultrahangvizsgálata. Arteria iliaca (28. kép) vagy vena cava (29. kép) esetén a nyirokcsomó-metasztázisok kórismézése gyakorlott vizsgálót kíván. A környezetükhöz viszonyítva echodúsabb, jól körülírható nyirokcsomók különösen az erek közelében fekszenek, jól ábrázolhatók.



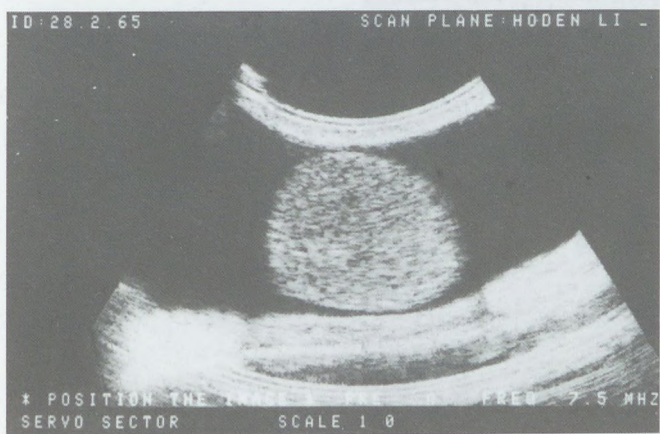
15. kép. Haematokele sportsérülés után



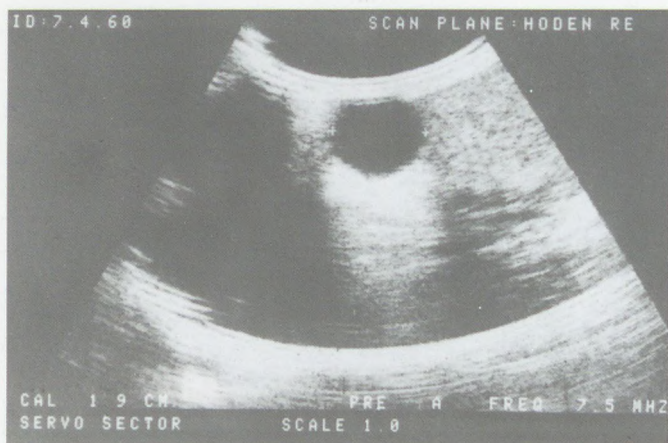
16. kép. Atrophias here



17. kép. A mellékhere gyulladás miatt jelentősen megnagyobbodott



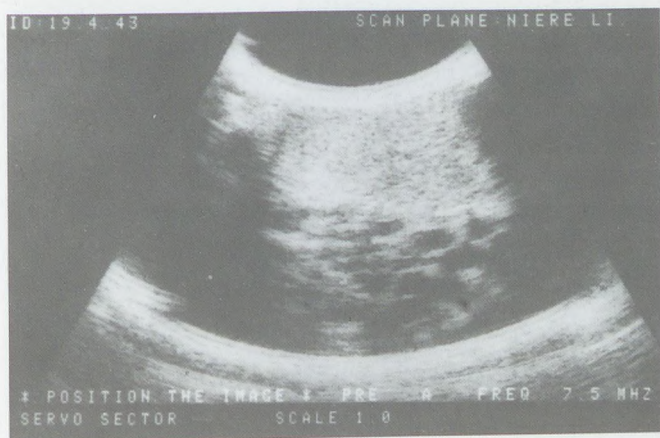
18. kép. Hydrocele



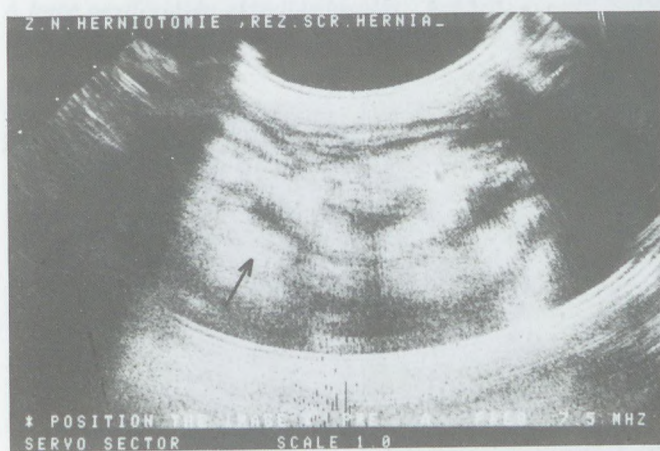
19. kép. Spermatociszta



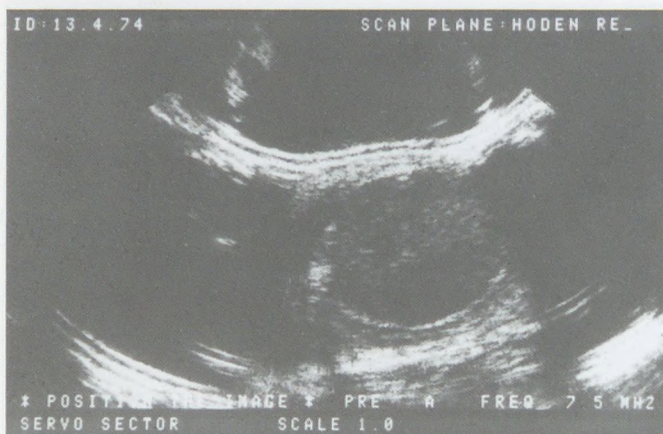
20. kép. Többrekeszes hydrocele



21. kép. Varicocele



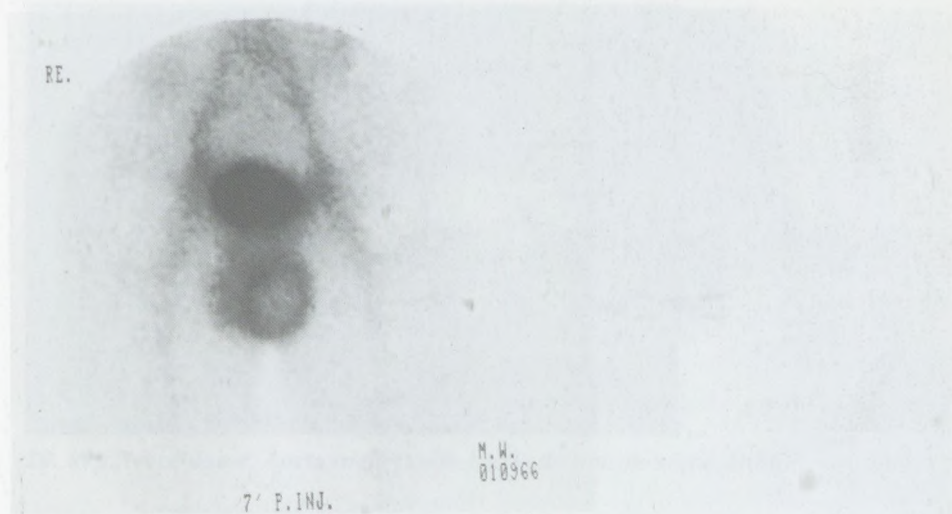
22. kép. Scrotalis hernia



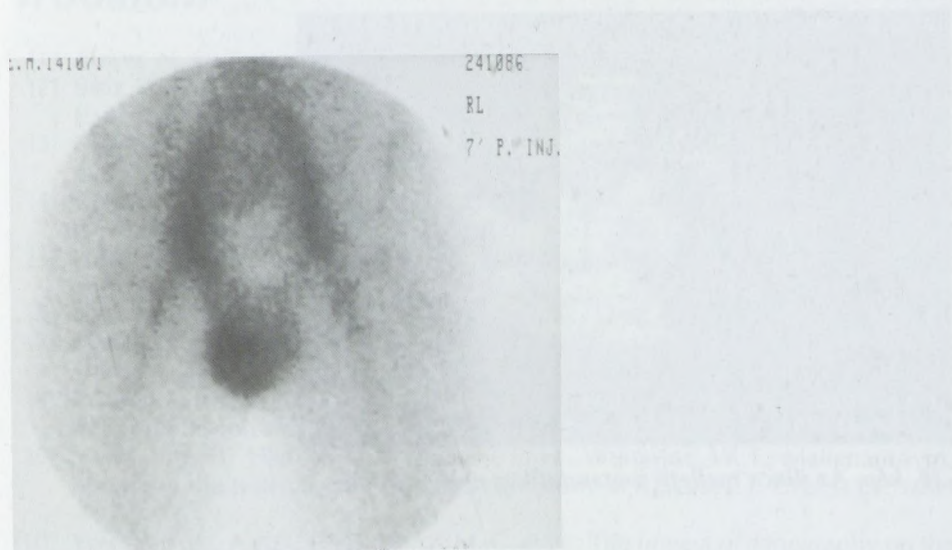
23. kép. Heretorzió



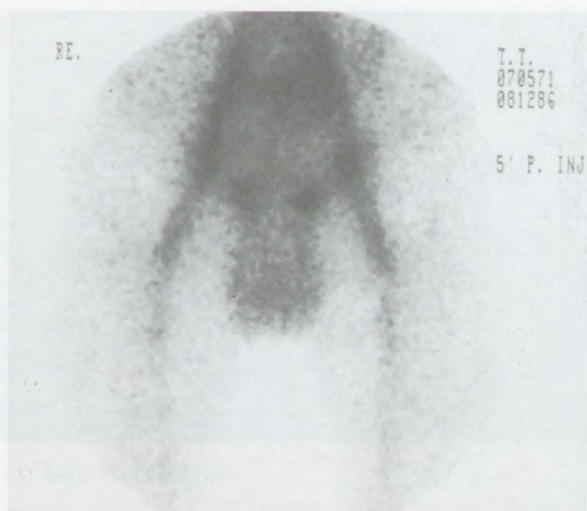
24. kép. Friss torzió szcintigráfias képe: aktivitáshiány



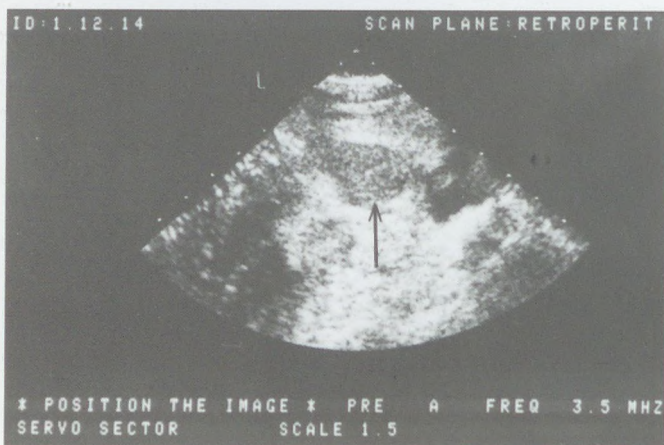
25. kép. Késői, 16 órás herecsavarodás.
A here periferiáján aktivitásdúsulás, „kokárda-tünet”



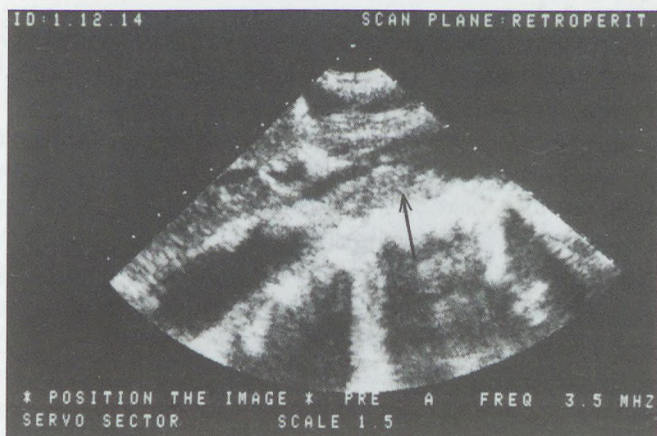
26. kép. Mellékhere-gyulladás



27. kép. Spontán detorkváció után 48 órával normális aktivitás



28. kép. Az iliaca melletti metasztatikus nyirokcsomó



29. kép. Heretumor. Aorta mellett elhelyezkedő nyirokcsomó áttétje

Irodalom

- [1] ALBERT, N. E.: Testicular ultrasound for trauma. J. Urol. 124: 558 (1980).
- [2] BIRD, K., ROSENFELD, A. T., TAYLOR, K. J. W.: Ultrasonography in testicular torsion. Radiology 147: 527 (1983).
- [3] CRONE, K. D., CARROLL, B. A.: Scrotal ultrasound. Radiol. Clin. North. Am. 23: 121 (1985).
- [4] FOWLER, R. C., CHENNELLS, P. M., EWING, R.: Scrotal ultrasonography: a clinical evaluation. Br. J. Radiol. 69: 649 (1987).
- [5] FUSE, H., SCHIMAZAKI, J., KATAYAMA, T.: Ultrasonography of testicular tumours. Eur. Urol. 17: 273 (1990).
- [6] JICHLINSKI, P., ADEREGG, A.: Scrotal sonography. Urol. Int. 45: 234 (1990).
- [7] MARTH, D., SCHEIDEGGER, J., STUDER, U. E.: Ultrasonography of testicular tumours. Urol. Int. 45: 237 (1990).
- [8] ROMICS, I., WESSELER, T., WIDMANN, T.: A hereszintigráfia jelentősége a heveny intrascrotalis folyamatok diagnosztikájában. Orv. Hetil. 129: 1361–1364 (1988).
- [9] SUSSMAN, E. B., HAJD, S. I., LIEBERMANN, P. H., WHITMORE, W. F.: Malignant lymphoma of the testis: a clinical pathologic study of 37 cases. J. Urol. 118: 1004 (1977).
- [10] YEAGER, B. A., ARGER, P. H., MINTZ, M. C. et al.: The impact of sonography on the management of extratesticular abnormalities of the scrotum. J. Clin. Ultrasound 17: 573 (1989).

A tumormarkerek jelentősége a heredaganatok diagnosztikájában és nyomon követésében

M. Goepel–F. Recker–S. Krege–Ottó Sz.–Th. Otto

A „klasszikus” tumormarker-korszak az 1930-as évekkel kezdődött, majd a két vezető „oncofoetalis antigén” (AFP, 1964 és CEA, 1965) felfedezésével tetőzött.

Az 1970–1980 közötti tíz év a módszerek fejlesztésének időszaka volt, míg a rákövetkező évtized – napjainkig – számos új marker felismerését eredményezte.

Heretumorokkal kapcsolatban négy marker csoportot különböztetünk meg (1. táblázat). A kromoszomális markerek közül különösen az izokromoszóm 12 P jelentős. Ezen esetben a 12-es kromoszóma rövid karjának

1. táblázat. Tumormarkerek heretumoroknál

-
- onkofoetoprotein
 - celluláris enzimek
 - kromoszomális marker
 - molekuláris marker

duplikációjáról van szó. Heretumoroknál ezt az elváltozást először 1982-ben mutatták ki [1]. Időközben kiderült, hogy a heretumoros betegek több mint 80%-a hordozza ezt a kromoszómavariánst. Az izokromoszóm valamivel gyakrabban fordul elő seminoma típusú daganatoknál, de alapjában véve előfordulhat bármely hisztológiai szubtípus esetében is [2]. Ez a tény teszi kimondhatóvá, hogy a 12-es kromoszóma rövid karjának duplikációja a heretumor keletkezésének egyik korai következménye. Mivel az izokromoszóm más tumortípusoknál nagyon ritkán található, relatív specifikus kromoszomális marker heretumorok esetében. Minthogy a kariotipizálás mint bizonyíték a rutindiagnosztikában még nem került bevezetésre, különleges helyzetekben alkalmazzuk vizsgálatát [3]. Így pl. valamely bizonytalan etiológiájú retroperitonealis vagy mediastinalis tumorról, mely semmi-

lyen egyéb tumormarkert nem választ ki, az izokromoszóm eltérésének bizonyításával derülhet ki a primer extragonadalis eredete.

A molekuláris markerek csoportja különböző onkogéneket és tumorszuppresszorokat tartalmaz. Az onkogének a gének olyan csoportja, melynek termékei a normális sejtnövekedésben, sejt differenciálódásban és a regulációs parancsok transduktójában jelentősek. A tumorszuppresszor gének gátolják meg a normális sejtek kontrollálatlan növekedését. Ezen gének eltérései a tumorok iniciációjában és progressziójában hatnak. A tumorok növekedése az onkogének aktivitásán, illetve a szuppresszor gének inaktivitásán múlik [4]. A heretumorokkal kapcsolatosan az onkogének közül az 1-es kromoszómára lokalizált N-ras, valamint a c-kit és a hst-1 jelentős. Az N-ras onkogén akár seminómánál, akár non-seminomás tumoroknál is előfordulhat [5], a c-kit onkogének a seminómák 80%-ában található és csak 7%-ban a nem non-seminómáknál. Fordított a helyzet a hst-1 onkogén esetében, mely kb. 63%-ban fordul elő non-seminomás, és csak 4%-ban seminomás daganatoknál [6].

Heretumorokban a tumorszuppresszorok alárendelt szerepet játszanak mint tumormarkerek. Egy tanulmányban a retinoblastomogen csökkent expresszióját mutatták ki [6, 7]. A molekuláris tumormarkerek kutatása még kezdeti állapotban van, így jelentőségük a heretumorok esetében még nem teljesen tisztázott.

Klinikailag hasznosíthatóan tulajdonképpen 4 tumormarkert különböztetünk meg heretumorok esetében. Ezek az AFP – alfa foetoprotein, HCG – humán choriogonadotropin, LDH – laktát dehidrogenáz és a PLAP – pla-

2. táblázat. A legfontosabb heretumormarkerek jellemzői

	AFP	HCG	LDH	PLAP
Molekulasúly	70 000	38 000	13 800	
Felezési idő	4–6 nap	24–36 óra		
Foetális eredet	szikzacskó, máj, emésztőtraktus	placenta		
Előfordulás malignus betegségeknél	here, máj, hasnyálmirigy, tüdő	here, hasnyálmirigy, tüdő, emlő, vese, hólyag	here	here
Előfordulás benignus betegségeknél	Tyrosinuria	LH-emelkedés, keresztreakciók	sok más betegség	
Szövettan				
– Seminoma	–	+	+	+
– Teratoma	–	–	+	
– Embrionális carcinoma	+	+	+	
Choriocarcinoma	–	+	+	

centáris alkalikus foszfatáz. Az AFP és a HCG onkofoetoproteinnek tekinthető. A 2. táblázat e négy tumormarker jellemző tulajdonságait mutatja.

Az LDH-nak 4 izoenzime ismert. Ezek közül heretumor esetén különösképpen az I-nek van jelentősége [8, 9]. Az LDH és PLAP főként seminomáknál található [9, 10]. Az AFP-vel és HCG-vel szemben itt viszonylag non-specifikus markerekről van szó, melyek számos más megbetegedésben is előfordulhatnak. Emelkedett PLAP-szint mérhető dohányosoknál is. Heretumrok esetében pozitív korreláció állapítható meg az LDH-érték nagysága és a tumor mérete között [8, 9]. Ez a tény értékesíthető a kezelés lefutásának értékelését illetően, így az LDH gyakran prognózismodellként működik előrehaladott stádiumú daganatoknál [11].

Kiemelkedő jelentőségű tumormarker heretumorkoknál az AFP és HCG glikoprotein. A HCG alfa és béta alegységből áll. Az alfa alegység azonos formában található az FSH-nál, LH-nál és TSH-nál. A béta egység ezzel szemben a heretumorra jellemző, éppen ezért az egész molekula mellett ez az alegység tekinthető heretumormarkernek. A modern radioimmuno-assay vizsgálatokkal, monoklonális antitestekkel napjainkban az AFP és a HCG legkisebb mennyisége is gyorsan és biztosan kimutatható.

Mindezen faktorok megalapozták relevanciájukat a mindennapi klinikai gyakorlatban. A β -HCG-t a heretumorkok 40–60%-a termeli (12B), AFP az esetek 50–70%-ában fordul elő. A 3. táblázat a tumormarkerek felosztását mutatja be hisztológiai entitásuk alapján.

3. táblázat. A tumormarkerek megoszlása különböző hisztológiai entítások alapján

	AFP (%)	HCG (%)	AFP + HCG (%)
Szikzacskó tumor	75	25	75
Choriocarcinoma	0	100	100
Embrionális carcinoma	70	60	87
Teratocarcinoma	64	57	85
Teratoma	37	25	44
Seminoma	0	7	7

Kiemelendő az AFP-termelés hiánya choriocarcinoma esetén. E ténynek a jelentősége többek között abban tükröződik, hogy egy tumort, amelyet szövettanilag tiszta seminomának határozzunk meg, ha magasabb AFP-értékek mérhetők, nem tiszta seminomának, hanem non-seminomának tekintünk.

Különös entitásként kezelendő a HCG-pozitív seminoma, amely az irodalmi adatok áttekintése szerint átlagosan 21%-ban fordul elő [16]. Hervevénából vett vér vizsgálata alapján a seminomáknál 78%-ban találtak magasabb HCG-titert, miközben a perifériás vérben a HCG-szint normális volt

[12, 13, 14]. Prospektív multicentrikus tanulmányban vizsgálták a marker-expresszió jelentőségét [17]. Ebből a vizsgálatból kiderült, hogy a HCG emelkedése a tumor volumenével pozitívan korrelál. A recidívamentes túlélési rátában nem találtak különbséget (4. táblázat). A standard kezelés az I, II/A és II/B stádiumban a besugárzás, a II/C és III-as stádiumban indukzív kemoterápia, a tumorreziduum műtéti eltávolítása volt. Csupán a II/B stádiumban térnek el az eredmények, s rosszabbak, mint a II/C és III. stádiumban. Ez arra utalhat, hogy besugárzási kezelés II/B stádiumban egyedül nem kielégítő.

Bár az AFP és HCG tumormarkerek relatíve specifikusnak tekinthetők a heretumoroknál, néhány más betegséget ki kell zárni. Emelkedett koncentrációban találhatjuk a HCG-t myeloma multiplex, májsejtes rák, pancreas-, gyomor-, tüdő-, mell- és hólyagtumor esetén (5. táblázat). A HCG-koncent-

4. táblázat. Kumulatív proporcionális recidívamentes kétéves túlélési arány seminomáknál

Stádium	HCG-pozitív		HCG-negatív	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
II/A	21	94	20	100
II/B1	13	85	9	89
II/B2	12	68	3	33
II/C	38	87	16	94
III	7	86	3	100
Más stádiumban	283	92	279	96

5. táblázat. Megbetegedések HCG + β -HCG szérumkoncentráció-emelkedéssel

Megbetegedés	%
<i>Here csírasejttumorai</i>	
nem-seminoma	40–50
seminoma	20–40
extragonadalis csírasejttumorkok	50–70
<i>Choriocarcinoma</i>	
testicularis, placentaris	100
(hólyag) mola hydatidosa	97
gyomorcarcinoma	20–30
hasnyálmirigy-carcinoma	30
urothelcarcinoma	20
hepatocelluláris carcinoma	10–20
benignus ciszták	50

6. táblázat. Megbetegedések AFP koncentráció emelkedéssel

gonadalis: csírasejttumорок

herecarcinoma, ovarialis dysgerminoma

extragonadalis csírasejttumорок

hepatocelluláris carcinoma (95% pozitív)

gastrointestinalis tumorok

gyomorcarcinoma, colorectalis carcinoma, epevezeték-carcinoma

hasnyálmirigy-carcinoma, gyakran májmetasztázissal

(gyakran <500 mg/ml)

bronchuscarcinoma

benignus májbetegség

hepatitis, májcirrhosis (gyakran <500 mg/ml)

ráció ezen tumoroknál a 20 mg/ml szintet általában nem haladja meg [19]. Az AFP is lehet emelkedett tüdő-, gyomor-, pancreas- és májrák esetén, mint ahogy jóindulatú májbetegségek esetén is találhatunk emelkedett szintet (6. táblázat), bár az utóbbi laborkéimiai módszerrel elkülöníthető. Ismert az alfa-foetoprotein heterofil antitestje is [21]. Így azon heretumoros betegeknel, akiknek nyomon követése során diszkrét AFP-emelkedést észlelünk anélkül, hogy a képalkotó diagnosztikai eljárások során tumor bizonyítható lenne, többek között a heterofil antitestek jelenlétére is gondolni kell.

A heretumorok diagnosztikájában és nyomon követésében a klinikai gyakorlatban eddig csak az AFP-t és a béta HCG-t ellenőriztük tumormarkerként. Jelentőségük a primer diagnosztikában világszerte elismert. Ezek alapján a tumormarker-konstelláció ismeretében következtethetünk a tumor várható hisztológiai felépítésére. Emelkedett AFP a tiszta seminoma diagnózist kizárja. Primer extragonadalis tumorok az emelkedett AFP- vagy HCG-koncentráció kimutatásával primer extragonadalis csírasejttumorként klasszifikálhatók.

Prognózisfaktorként a primer diagnosztikában a mai napig nincs egyértelműen tisztázva a tumormarkerek jelentősége. Ezzel összefüggésben fel kell tenni azt az alapvető kérdést, hogy egyáltalán milyen jelentőségük van a prognózisfaktoroknak a primer diagnosztikában? Ez különösen az I-es stádiumú non-seminomás tumoroknál fontos, mivel itt azt kell eldönteni, hogy a beteg diagnosztikus lymphadenectomián essen át, vagy surveillance stratégiát állítsunk fel, vagy adjuváns kemoterápiát vezessünk be. Kiterjedt, metasztatizáló tumoroknál a prognózisfaktoroknak jelentőségük lehet abban, hogy eldöntsük: standard terápiát vagy azonnali magas dózisu kemoterápiát indítsunk-e el. Az I-es stádiumban mind ez idáig a tumormarkereknek nem sikerült prognosztikai szerepet tulajdonítani [22]. Más a helyzet az előrehaladott tumoroknál, itt a HCG- és LDH-értékek prognosztikus modellként használhatók [23].

A tumormarkerek a betegség lefolyását illetően a legfontosabbak. Alapjában véve elmondhatjuk, hogy a magasabb markerértékek nagyobb tumoraktivitásra utalnak. Amennyiben emelkednek, progresszióra kell gondolnunk. Ha emelkedésük a kezelés alatt vagy röviddel a kezelés után jelentkezik, a markeremelkedés oka valószínűleg a tumor szétesésében keresendő [24, 25], míg csökkenésük a markeraktív tumorrésznek a terápiára történő reagálására utal. A negatív markerek viszont nem zárják ki a tumoraktivitást. Előfordulhat, hogy az előzőleg markerpozitív tumor recidívája marker-negatív lesz, de előfordulhat az is, hogy egy markernegatív tumor a későbbiekben markerpozitív recidívához vezet.

Heretumoros beteg kezelésekor a kezelés megkezdését kétszeri tumor-meghatározás előzze meg. Minden terápiás beavatkozásnak marker-csökkenéshez kell vezetnie. A csökkenés a felezési időnek megfelelően kell hogy történjen. Az AFP és a HCG felezési ideje már ismert, az AFP-é 4–6 nap, a HCG-é 24–36 óra. Ezáltal az I-es stádiumú hererák esetében az orchiectomia a markerszint normalizálódásához vezet.

Amennyiben magasabb stádiumú daganatról van szó, a felezési időnek megfelelő csökkenés a további kezeléseket és beavatkozásokat (lymphadenectomia vagy kemoterápia) függvényében történik. Gyakran látunk kemoterápia bevezetése utáni markeremelkedést, mely a HCG-nél 8 nap után éri el a platót, AFP-nél ez 3 hétig eltarthat. Ez nem a terápiás beavatkozás eredménytelenségét jelzi, oka a tumor lízise [24, 25].

Amennyiben a tumormarkerek a kemoterápia során normalizálódnak, a rest tumorszövet képződiagnosztikával történő kimutatása nem maradhat el. A tumormarkerek normalizálódása a kezelés alatt nem jelent gyógyulást. A szerzők 142 betegüknél normalizálódó markereket észleltek a kemoterápia bevezetése után, majd secunder retroperitonealis lymphadenectomiát végeztek, melyek során az esetek 50%-ában necrotikus szövetet, 20%-ban tiszta érett teratomát, viszont 30%-ban aktív tumorszövetet találtak, olyat, amely miatt további kezelést kellett folytatniuk (7. táblázat).

Különösen kedvezőtlennek tekintjük azon betegek prognózisát, akik kemoterápia után nem lesznek marker-negatívak. Itt vetődik fel a kérdés, hogy a láttható rest tumor eltávolítása vajon javítja-e a betegek prognózisát? Az irodalomban található eredmények igen eltérőek [26]. Saját tapasztalataink szerint 26 betegnél, akiket markerpozitív állapotban operáltunk, 23%-ban lépett fel komplett remisszió az átlagosan több mint 2 év utánkövetési idő alatt.

7. táblázat. RLA utáni rest tumorszövet dignitása

necrosis	50%
tiszta teratoma	20%
vitális tumor	30%

- [1] ATKIN, N. B., BAKER, M. C.: i(12p): Specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet. Cytogenet.* 10: 199–204 (1983).
- [2] SAMANIEGO, F., RODRIGUEZ, E., HOULDSWORTH, J. et al.: Cytogenetic and molecular analysis of human male germ cell tumors: Chromosome 12 abnormalities and gene amplification *Genes Chromosomes. Cancer* 1: 289–292 (1990).
- [3] BOSL, G. J., DMITROVSKY, E., REUTER, V. E. et al.: Isochromosome of chromosome 12: A clinically useful marker of male germ cell tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 24: 1874–1878 (1989).
- [4] CHAGANTI, R. S. K., KLEIN, E. A.: The cytogenetic basis for molecular analysis of leukemia, lymphoma, and solid tumors. In: CROSSMAN, J. (ed.): *Molecular Genetics and Diagnosis of Cancer* New York, Elsevier (1990).
- [5] GANGULY, S., MURTY, V. V. S., SAMANIEGO, F. et al.: Detection of preferential N-ras mutations in human male germ cell tumors by the polymerase chain reaction. *Genes Chromosomes Cancer* 1: 228–232 (1990).
- [6] STROHMEYER, T., REISSMANN, P., CORDON-CORDO, C. et al.: Correlation between retinoblastoma gene expression and differentiation in human testicular tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6662–6666 (1991).
- [7] ILSON, D., BOSL, G. J., MOTZER et al.: Genetic analysis of germ cell tumors: Current progress and future prospects. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 5: 1271–1283 (1991).
- [8] KINUMAKI, H., TAKEUCHI, H., NAKAMURA, K. et al.: Serum lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in children with yolk sac tumor. *Cancer* 56: 178–181 (1985).
- [9] RICHIE, J. P.: Neoplasms of the testis. In: WALSH, P. C., RETIK, A. B., STAMEY, T. A. et al. (eds): *Campbell's Urology*, ed. 6 Philadelphia, W. B. Saunders, pp. 1222–1263 (1992).
- [10] KOSHIDA, K., NISHINO, A., YAMAMOTO, H. et al.: The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. *J. Urol.* 146: 57–60 (1991).
- [11] BOSL, G., GELLER, N., CIRINCIONE, C. et al.: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res.* 43: 3403–3407 (1983).
- [12] BOSL, G., GELLER, N., CIRINCIONE, C. et al.: Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis: A 10-year experience. *Am. J. Med.* 75: 29–35 (1983).
- [13] MUMPEROW, E., HARTMANN, M.: Spermatoc cord B-human chorionic gonadotropin levels in seminoma and their clinical implications. *J. Urol.* 147: 1041–1043 (1991).
- [14] VUGRIN, D., FRIEDMAN, A., WHITMORE, W. E.: Correlation of serum tumor markers in advanced germ cell tumors with responses to chemotherapy and surgery. *Cancer* 53: 1440–1445 (1984).
- [15] JAVADPOUR, N.: The Role of Biologic Tumor Markers in Testicular Cancer. *Cancer* 45: 1755–1761 (1980).
- [16] WEIBACH, L., BUSSAR-MAATZ, R.: HCG-Positive Seminoma. *Eur. Urol.* 23 (Suppl. 2): 29–32 (1993).
- [17] WEIBACH, L., BUSSAR-MAATZ, R. for the Seminoma-Study Group: HCG positive seminoma. In: JONES, W. G., HARNDEN, P., APPELEYARD, I. (eds): *Germ cell tumours* III. Pergamon, Leeds, pp. 449–450 (1994).

- [18] MANN, K.: Humanes choriongonadotropin. In: THOMAS, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose Med. Verlag, Marburg (1992).
- [19] BARTLETT, N. L., FREIHA, F. S., TORTI, F. M.: Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 5: 1245–1261 (1991).
- [20] LAMERZ, R.: Alpha-Fetoprotein. In: THOMAS, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose Med. Verlag, Marburg (1992).
- [21] DAHLMANN, N., HARTLAPP, J. H.: Chemotherapy of a patient because of spuriously elevated alpha-fetoprotein levels. *Klin. Wochenschr.* 67: 408–412 (1989).
- [22] WEISBACH, L., BUSSAR-MAATZ, R.: Können Risikofaktoren die Strategien im Stadium I des Nicht-Seminoms bestimmen? *Akt. Urol.* 26: 79–88 (1995).
- [23] HESKETH, P. J., KRANE, R. J.: Prognostic assessment in nonseminomatous testicular cancer: implications for therapy. *J. Urol.* 144: 1–9 (1990).
- [24] HORWICH, A., PECKHAM, M. J.: Transient tumor marker elevation following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat. Rep.* 70: 1329–1331 (1986).
- [25] VOGELZANG, N. J., LANGE, P. J., GOLDMAN, A. et al.: Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res.* 42: 4855–4861 (1982).
- [26] MURPHY, B. R., ROTH, B. J., FOSTER, R. S. et al.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J. Urol.* 149: 454 A–AUA No. 967 (1993).

CT-vizsgálatok hererákos betegeknel

Liszka György

CT-vizsgálattal minden daganatos betegségben megállapítható:

- I. a primer tumor helye, nagysága (volumene) és a szomszédos szervek infiltrációja,
- II. a lymphogen és haematogen áttételek,
- III. műtétek (primer tumor eltávolítása, metastasectomia) utáni státus,
- IV. az elvégzett sugár- és kemoterápia eredményessége, a nagyságváltozás (tér-fogatváltozás) és ennek dinamikája (feleződési, kettőződési idő) alapján,
- V. az alkalmazott kezelések mellékhatása,
- VI. az esetleges második primer daganat.

I. A primer tumor helye, nagysága (volumene) és a szomszédos szervek infiltrációja

Hererákosoknál az I. pontban leírtak megállapítására nem használjuk a CT-t. Erre a vizsgálatra csak a here germinális rosszindulatú daganataival azonos szövettani felépítésű primer extragenitalis germinális tumorok esetében van szükség. Ezek leggyakrabban az elülső mediastinumban és a retroperitoneumban fordulnak elő, de leírták már a hasüregben, a praesacralis régióban, a thymusban és a tobozmirigyben, húgyhólyagban, prosztatában, gyomorban, tüdőben, agyi hemisphaeriumban is [4]. A diagnózist szövettani és biológiai marker- (AFP-, HCG-) vizsgálatok biztosítják. CT-vel nagy mediastinalis daganatot lehet kimutatni, amely vagy éles szélű, a környezetétől jól elhatárolódó inhomogen sugárelnyelődésű vagy pedig egyenetlen szélű, környezetét (pericardium, pleura, mellkasfal) infiltráló tumor, belsejében nagy necroticus területek vannak. Az előbbi típus általában seminomában, utóbbi non-seminomában fordul elő [24].

II. Lymphogen és haematogen áttételek kimutatása

II/a Nyirokrendszeri metasztázisok

Az első lymphogen metasztázis „lépcső” a vena spermatica beszájadásának magasságában van, a vena cava inferior és az aorta körül. A retroperitoneumból a mediastinalis és supraclavicularis nyirokcsomók felé terjed a folyamat. Ez a terjedési út csak akkor módosul, ha előzőleg valamilyen műtét következtében a nyirokelfolyás iránya megváltozik, vagy ha a tumor ráterjedt a scrotumra is (T/4). Ilyenkor a húgyhólyag körüli, illetve az iliacalis-inguinalis nyirokcsomókban jelennek meg a metasztázisok [5]. A bal heréből kiinduló tumorok lymphogen metasztázisai 95%-ban a paraaorticus, a jobb oldali heredaganat áttételeinek 80–85%-a a praeaorticus, interaortocavalis és praecavalis nyirokcsomókban alakul ki [13, 40].

CT-vizsgálatnál áttételre utal a nyirokcsomó megnagyobbodása és sugár-elnyelődésének változása [36, 42, 47].

a) A nyirokcsomó megnagyobbodik

Az ellipszoid alakú nyirokcsomók nagyságát az anatómiában hossztenge-lyük méretével határozzuk meg, CT-vizsgálatnál pedig a test axialis tengelyé-
re merőleges síkban mérhető harántátmérőével. Ez utóbbi azonban attól függ, hogyan igazodik a nyirokcsomó hossztenge-lye a test hossztenge-lyé-
hez. (Többek között ez is az egyik oka annak, hogy az irodalomban meg-
adott „normális” méretek nem teljesen egyformák.) A különböző testtájakon
az ép (nem kóros) nyirokcsomók méretei a Gauss-görbének megfelelően
oszlanak el, és ezzel minden anatómai régióban lesznek olyan értékhatárok,
ahová az összes érték 90%-a besorolható. Ennek alapján meghatározható
lesz a javasolt normális felső érték [8] és a korrigált felső küszöbérték [36]
(1. táblázat).

Az 1. táblázatban a nyaki nyirokcsomók nagyságát Lenz [26, 27], a me-
diastinalis nyirokcsomókra vonatkozókat Rotte [42], a lumbalis-iliacalis-
inguinalis lymphoglandulák méreteit pedig Peters és Beyer [36], valamint
Delorme [8] adatai szerint tüntettem fel. A táblázat alapján elfogadható az
a nézet, hogy a heredaganatok szempontjából legfontosabb retroperito-
nealis régióban a nem kóros nyirokcsomó átmérője 10 mm-nél nem hosz-
szabb [8].

1. táblázat

Nyirokcsomók	Nagyság [26, 27, 42]	Korrigált felső küszöbérték [36]	Javasolt normális felső érték [8]
Lgl. cervicales	8 mm-ig		
Lgl. mediastinales	10 mm-ig		
Lgl. retrocrurales		6,86 mm	6 mm
Lgl. lumbales (L. I.)		7,42 mm	felső paraaort.
Lgl. lumbales (L. II.)		9,16 mm	9 mm
Lgl. lumbales (L. III.)		9,43 mm	alsó paraaort.
Lgl. lumbales (L. IV.)		9,64 mm	11 mm
Lgl. iliaci communes		11,87 mm	8 mm
Lgl. iliaci externi		11,82 mm	7 mm
Lgl. inguinales supro-mediales		12,93 mm	
Lgl. inguinales supero-laterales		15,27 mm	
Lgl. inguinales inferiores		17,84 mm	

A nagyságmeghatározás alapján módunkban van a TNM-rendszer N komponensének megállapítására is. Ez a klinikai stádium meghatározásához és egyes esetekben az alkalmazott kezelések megválasztásához nyújt segítséget [8]. A méret szerint történő N komponens meghatározását a 2. táblázat mutatja be [5, 8].

2. táblázat

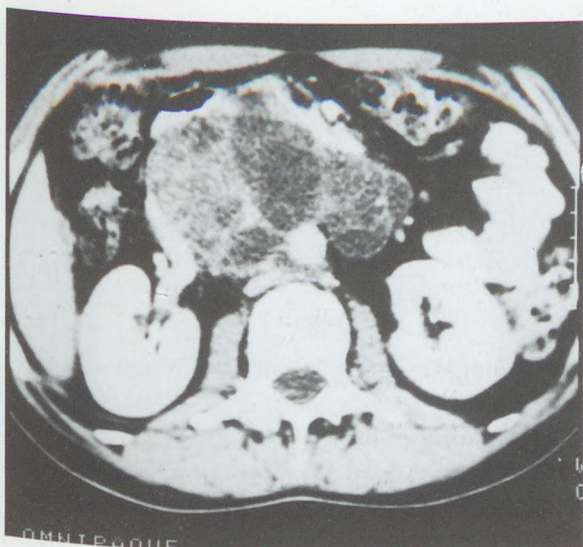
N/1	szoliter nyirokcsomó 2 cm-nél nem nagyobb átmérővel
N/2	szoliter metasztázis 2–5 cm maximális átmérővel, vagy több 5 cm-nél kisebb nyirokcsomó
N/3	metasztázis 5 cm-nél nagyobb átmérővel

Az 1993-ban kiadott TNM Supplementum [17] Pirtoli és munkatársainak cikke [37] alapján javasolja az N/3-at két alcsoportra bontani, miszerint N/3a: a metasztázis nagysága 5–10 cm között és N/3b: a metasztázis 10 cm-nél nagyobb. Az utóbbi az EORTC non-seminomás tumorokban használt prognosztikai beosztása szerint rossz prognózist jelent [5].

Kiterjedt metasztázisokban a nyirokcsomók konfluálnak, tumoros konglomerátumot képeznek, amely a környező szerveket (pl. duodenum, ureter stb.) is diszlokálja (1. kép).

b) A sugárelnyelődés mértéke megváltozik

A sugárelnyelődés mértékét CT-vizsgálatnál Hounsfield-egységben (HE) határozzuk meg. (Az elnevezés a Nobel-díjas Godfrey Hounsfield mérnökre, a CT egyik megalkotójára utal). A skála két fix pontja a levegő –1000, és



1. kép. A jobb uretert lateral felé nyomó nagy, egyes részein necrotizáló nyirokcsomó-metasztázis

a víz 0 HE-értéke. A vizsgálóberendezéssel meghatározott HE az általunk választott területen mért HE-ek számtani középarányosa [50]. Az ép nyirokcsomó homogén, sima felszínű, sugárelnyelődése +30 és +50 HE között van [19]. Néha perifériásan kis hypodens terület is látható, ami parciális lipoid degenerációnak felel meg. Ezzel ellentétben daganatos nyirokcsomóban a HE alacsony, elsősorban a necroticus részeken [25], ahol nagyobb konglomerátumban megközelíti a víz HE-értékét [50]. A széli részen kialakul egy magasabb sugárelnyelődésű gyűrű is. Kontrasztanyag adása után a hypodens centrum és azt körülvevő széli gyűrűs rész még jobban elkülönül. A legújabb irodalom szerint azonban a kontrasztanyag adása után kialakuló röntgenkép nem jelent konkrét diagnosztikai segítséget [38].

A CT-vizsgálatnak mindezek ellenére abszolút indikációja van retroperitonealis lymphadenectomia, mediastinalis nyirokcsomó-áttétel sugárkezelése vagy kemoterápiája előtt. Javasolt a CT-vizsgálat az elvégzett műtéti és egyéb kezelések után is. (Lásd ehhez a III. és IV. pontot is.)

II/b Haematogén metasztázisok

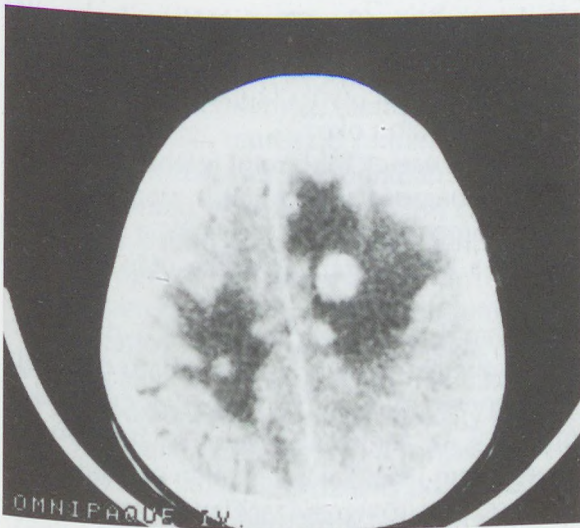
A haematogén áttételek megoszlását a radiológiai osztályunkon a diagnózistól ellenőrzött, intézetünkben kezelt, majd elhalt és boncolásra került 89 beteg adatai alapján mutatom be (3. táblázat). Csak tüdőáttételes betegek adatait dolgoztam fel, mert náluk a cascade-szóródás lehetőségével az érintett áttételes szervek magas száma volt várható.

3. táblázat

Az áttétel helye	Az áttételes esetek száma	Az áttétel helye	Az áttételes esetek száma
Tüdő	89	Csigolya	4
Nyirokcsomó	74	Mellhártya	3
Máj	68	Mellékvese	2
Agy	22	Gyomor	1
Vese	13	Szívizom	1
Lép	6	Szívburrok	1

A diagnózistól a tüdőáttételek megjelenéséig eltelt idő átlaga ebben a beteganyagban 11,21 hónap volt (min.: 1, max.: 40), std. deviáció: 9,49. A 4–5 mm-es átmérőnél nagyobb pulmonális metasztázisok szummációs mellkasfelvétellel könnyen felismerhetők, CT-vel azonban kimutathatók azok az áttételek is, amelyek ennél kisebbek vagy a szummációs felvételen az úgynevezett „néma” tüdőterületeken (subpleuralis, felső paramediastinalis, retrocardialis régiók, hátsó rekesz sinus) helyezkednek el. Ennek alapján a CT-vizsgálat abszolút indikációja testicularis tumorok pulmonalis metasztázisa esetén: metastasectomia előtt az áttételek lehető legpontosabb számának megállapítása, kemoterápia után a teljes remisszió bizonyítása. Relatív indikációnak minősül a kettőződési vagy feleződési idő megállapítása CT-planimetriás módszerrel végzett térfogatmérés alapján. Eerre főleg a klinikofarmakológiai kutatásokban és prognosztikai okokból van szükség. Amennyiben kemoterápiára nem kisebbedő pulmonalis metasztázisok kerülnek eltávolításra, meg kell határozni a növekedés ütemét is. Ismert tény, hogy a gyorsan növekvő metasztázisok esetén, ahol a kettőződési idő 40 napnál kevesebb, a betegek műtét utáni túlélése – a primer tumor helyétől és szövettanától függetlenül – rövidebb, mint magasabb számértékű kettőződési időnél [49]. (A kettőződési idő meghatározásával a IV. részben foglalkozom részletesen.) CT-vizsgálatnál a tüdő metasztázisa egynemű, az iv. beadott kontrasztanyagot halmozó éles szélű kerekárnyék formájában látható. Ritkán észlelhető az áttételben szétesés okozta üregképződés, ami spontán, külső beavatkozás nélkül (apoptosis) [11], vagy kemoterápia után (necrosis) [21] egyaránt bekövetkezhet.

A máj heametogén metasztázisai az ép májszövetből jól elkülönülnek, mert hypodens, a környezettől élesen el nem határolt kerekded képletek formájában jelennek meg a natív CT-felvételen [42]. Minél nagyobb a denzitáskülönbség az ép májszövet és az áttételek között, annál kisebb metasztázisok mutathatók ki [41]. Bolusként adott kontrasztanyag után átmenetileg homogén vagy gyűrű formájú denzitásnövekedés észlelhető. Nagyfokú zsírmájban a hypodens metasztázis isodensé válhat [42]. A legkorszerűbb módszer a dinamikus CT-arteriopoortográfia, amellyel 1 cm-nél kisebb képletek is kimutathatók.



2. kép. Többszörös agyi áttételek, körülöttük nagy vascularis oedema látható

Az agyi metasztázis a capillaris endothel-basismembran-perivascularis gliaszövet képezte funkcionális-anatómiai határt, a vér-agy gátat roncsolja és ennek következtében vascularis oedema fejlődik ki [29], így a hyperdens tumort hypodens perifocalis oedema veszi körül (2. kép). Ez a CT-kép akkor jelenik meg, ha a daganat bizonyos nagyságot már elért [42]. Kisebb vagy isodens metasztázisok kontrasztanyag adása után ismerhetők fel, mert a jódos kontrasztanyag a daganatban hosszabb ideig megmaradva a HE-értéket megemeli. A necrotizáló áttétek centrális része hypodens, széli része pedig gyűrűszerűen hyperdens [42].

A CT-vizsgálat abszolút indikációja minden olyan neurológiai tünet, ami agyi áttételre utalhat. Ezeknek egy része agyi térfoglaló folyamatra, ezáltal agnyomás-fokozódásra utaló általános tünet, tehát nemcsak daganat okozhatja. Ilyen a gyakori, állandó, diffúz, egyre fokozódó fejfájás (a metasztázisok kb. 1/3-ában az első tünet), epilepsziás roham (az áttételek mintegy 1/4 részében első tünet), pszichés változások (ingerlékenység, fáradékony-ság, emlékezetzavar stb.). Ezekhez előbb-utóbb a károsodott agyterület funkciózavara miatti góctünet is csatlakozik [35]. A kezelés eredményes-ségének megítélése és a posztterápiás betegkövetés ebben a lokalizációban ugyancsak a CT-vizsgálat abszolút indikációját jelenti.

A vesében és a lépben kialakuló metasztázisok általában kicsiny, élesen határolt, a környezetnél magasabb denzitású képletek, amelyek a lépben többszörösek is lehetnek. Tüneteket alig okoznak, általában az ellenőrző hasi UH-vizsgálatnál merül fel a metasztázis gyanúja, és ezt követi a CT-vizsgálat.

Csontáttételnél első tennivalónk a szcintigráfia. CT-vizsgálatnak abszolút indikációja van akkor, ha például a csigolyában elhelyezkedő metasztázis a gerincvelő felé törve **jellegzetes panaszokat** (gyöki fájdalom, végtaggyengeség, később záróizom-működési zavar stb.) okoz.

A mellékvesében lévő metasztázis az esetek több mint felében kétoldali. Igen gyakori jellegzetesség a feltűnő nagyság, ami miatt a megbetegedett szerv csak nehezen ismerhető fel. Számos necroticus terület és a szegényes vascularisatio miatt az áttét denzitása kontrasztanyag adása után csak kismértékben növekszik [50].

A gyomor metasztázisának megállapítása nem elsődlegesen CT-diagnosztikai probléma, bár CT-vel is kimutatható a gyomor rosszindulatú daganata [6, 34]. Diagnosztikai jelentősége ennek a vizsgálómódszernek csak akkor van, ha azt akarjuk eldönteni, hogy az áttétel a gyomor falát áttörve a környező szerveket infiltrálja-e vagy sem [45]. Saját, egyetlen esetünkben a gyomor metasztatikus tumorát klasszikus röntgenvizsgálattal, kettős-kontrasztos módszerrel állapítottuk meg.

A szív metasztázisának kimutatása az echokardiográfia és MR birtokában nem a ma forgalomban lévő CT-vizsgálóeszközök feladata. A legújabban kifejlesztett elektron beam CT azonban erre a célra az eddiginél jobb non-invasív szívvizsgáló módszernek tűnik [23]. A pericarditis carcinomatosa nagyobb mennyiségű folyadék esetén szummációs mellkasfelvételen is felismerhető. Kismennyiségű folyadék általában véletlen melléklet a mellkas CT-vizsgálatánál.

III. Műtétek utáni státus rögzítése

Heretumoros betegeknél metastasectomia után 6–8 héttel szükséges a CT-vizsgálat elvégzése. Ezzel megállapítható egyrészt az, hogy nem maradt-e vissza tumoros szövet, másrészt a pontos posztoperatív státus alapján könnyebb lesz az esetleges későbbi vizsgálatok pontos értékelése.

IV. Az alkalmazott sugár- és kemoterápia eredményességének megállapítása

A WHO irányelvei szerint a mérhető nagyságú daganatos képletek változásait különböző csoportokba kell sorolni. Ezek a következők:

1. teljes remisszió (complete response = CR) akkor állapítható meg, ha valamennyi ismert elváltozás eltűnik, és ezt legalább 4 hetes időközönként két ellenőrző vizsgálat igazolja;

2. részleges remisszió (partial response = PR) akkor jön létre, ha a tumor nagysága (térfogata) több mint 50%-kal csökkent, és ezalatt újabb tumoros képlet nem jelenik meg, illetve egy meglévő másik nem növekszik;

3. minimális remisszió (minimal response = MR): a csökkenés mértéke 25–50% között van a 2. pontban leírt egyéb követelmények mellett;

4. a tumort változatlanak (no change = NC) minősítjük, ha volumene 25%-nál kisebb mértékben csökkent vagy növekedett;

5. progresszív a betegség akkor, ha a tumortérfogat 25%-nál nagyobb mértékben növekszik, vagy újabb tumor jelent meg.

A pontos nagyságváltozás megítélése a tumor térfogatának változása alapján lehetséges. Ennek megállapítására több elfogadott módszer olvasható az irodalomban. A tumor két vagy három egymásra merőleges átmérőjének meghatározása alapján a forgásellipszoid térfogatszámítási képletének segítségével már megközelítő pontosságú eredményhez jutunk, de a legpontosabb meghatározás CT-planimetriás módszerrel lehetséges. A 2 vagy 4 mm-es szeletvastagsággal készült CT-felvételeken a tumor területét körülrajzolva a berendezés speciális szoftverjével megállapíthatjuk a vizsgált tumorrészlet térfogatát. Az egymás utáni tumorrészletek mérési eredményeit a számítógép összegzi.

A forgásellipszoid térfogatszámítási módszerrel történő térfogatmeghatározása a következő képletekkel történik:

1)

2)

$$0,53 \cdot \left(\frac{(a+b)}{2} \right)^3$$

$$0,53 \cdot a \cdot b \cdot c$$

A képletben az a , b , c jelzések az egymásra merőleges legnagyobb átmérőket jelzik. A 2) formulával számolt értékek közelebb állnak a CT-planimetria eredményeihez, mint az 1)-gyel számoltak [30]. Ezen formulák alkalmazásakor a CT-nek csak a pontos méretmegállapításokban van szerepe.

A nagyságváltozás dinamikáját az ismert térfogatok alapján az úgynevezett kettőződési, illetve feleződési idővel jellemezzük. Kettőződési idő (doubling time = DT) az a napokban kifejezett időtartam, ami alatt a tumor térfogata megkettőződik. Ennek ellentéte a feleződési idő (halving time = HT), ami alatt a tumor térfogata a felére csökken [30]. A változás üteme lehet igen gyors (DT/HT = 1–30 nap), gyors (DT/HT = 31–60 nap), mérsékelten gyors (DT/HT = 61–90 nap), mérsékelten lassú (DT/HT = 91–120 nap), lassú (DT/HT = 121–150 nap), igen lassú (DT/HT = 151 nap felett) [30].

A DT és HT Schwartz munkája alapján [44] a következő képlettel számítható ki:

$$DT / HT = \frac{\log \cdot n \cdot 2}{\log \cdot n \cdot \frac{V(2)}{V(1)}} \cdot t$$

A képletben t = a két mérés közötti idő napokban, $V(2)$ a jelenlegi vizsgálatnál, $V(1)$ az előző vizsgálatnál meghatározott térfogat. A tumor növekedésekor a fenti képlet számítási eredménye pozitív előjelű (a DT-t határoztuk meg), a daganat csökkenésekor pedig negatív előjelű lesz (a HT-t számítottuk ki).

A leírtak alapján minden mérhető nagyságú tumoros folyamatnak meghatározható a térfogata, annak változása és a változás üteme. Nyirokcsomó-áttétek-nél azonban csak az első vizsgálatnál mért térfogathoz viszonyított változás és ennek dinamikája állapítható meg, de a teljes remisszió már nem, ugyanis a nyirokcsomónak a metasztázis kialakulása előtti nagyságát nem ismerjük.

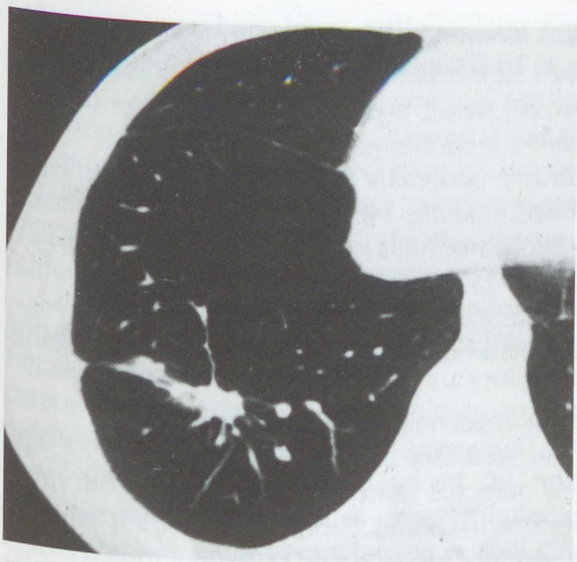
Az áttételekkel kapcsolatban a legpontosabb térfogat- és DT/HT-meghatározás mellett is van még egy CT-vel meg nem válaszolható kérdés: maradt-e a megkisebbedett konglomerátumban vitális daganatszövet vagy nem? Osztályunkon 67 kombinált kemoterápia után PR-ba került non-semi-nomás betegnél végeztünk a műtét előtt CT-vizsgálatot és ennek eredményét a szövettani vizsgálattal vetettük össze [39]. 35 betegnél salvage RLA, 26-nál pulmonalis metastasectomy és 6-nál salvage RLA+pulmonalis metastasectomy történt. A szövettani lelet 21 esetben ciszta, fibrosis vagy necrosis, 23 betegnél érett teratoma volt, és 21-nél igazolódott a carcinoma. A műtét előtti CT-vizsgálatnál a különböző szövettani elváltozásokat mutató áttételek között különbség nem volt.

V. Az alkalmazott kezelések mellékhatásainak CT-vizsgálata

Metastasectomyk után visszamaradó hegek a retroperitoneumban kiterjedt fibrosishoz vezethetnek. A tüdőben a kisebb-nagyobb fokú retractiós tünetek mellett olyan körülírt, vaskos hegyszövet maradhat vissza (3. kép), ami szummációs mellkasfelvételen diagnosztikus nehézséget okoz. A III. pontban leírt posztoperatív státusrögzítés ezért fontos.

Mind a sugárkezelés, mind pedig a kemoterápia radiológiai vizsgálatokkal is igazolhatóan károsíthatja az ép szöveteket.

Sugárkezelésre a seminoma típusú daganatok reagálnak. Az ilyen szövettani jellegű tumorok retroperitonealis nyirokcsomó-áttételeinek sugárkezelése után gyakran klinikai tünetekkel sem járó secunder retroperitonealis fibrosis jöhet létre. Ez körülírt lágyrészárnyék denzitású megvastagodás formájában látható a vese vagy a rectum kötőszövetes tokjában. (Az idiopathiás primer retroperitonealis fibrosis – Osmond-kór – ezzel szemben a nagyerek környékén kezdődik és innen terjed az ureterek felé [42]. A megvastagodott kötőszövetes tokban kontrasztanyag adása után a HE emelke-



3. kép. *Pulmonalis metastasectomia utáni vaskos heg*

désének mértékét az elváltozásban lévő esetleges gyulladásos folyamatok határozzák meg.

A postirradiációs tüdőelváltozások potenciális komplikációként alakulnak ki mediastinalis tumorok – mediastinalis germinoma vagy nyirokcsomó-áttétel – irradiációja után [7]. A sugárzás az I. és II. típusú pneumocyták és a capillaris endothelt károsítja. Emiatt proteinben gazdag fluidum jut az interstitiumba és az alsó légutakba [14]. Az alveolusokban a desquamalt sejtekből, exsudatumból és macrophagokból vaskos bevonat képződik. Így alakul ki a postirradiációs pneumonitis. A későbbi intermedier fázisban megkezdődik a kollagén rostok depositiója, amely végül az alveolusokra és az interstitiumra terjedő fibrosishoz vezet. Ez a fibrosis a distalis légutakat teljesen elzárja. CT-vizsgálatnál a pneumonitis kifejlődésekor – a tüdőt ért 40 Gy dózis után kb. 8 héttel típusos gyulladásos folyamatot lehet kimutatni [20]. Ez később spontán gyógyulhat. A fibrosis típusos, köteges-vonalas jellegű és így a sugárnyaláb útját mintegy kirajzoló elváltozás formájában lesz látható a CT-képen. A tüdő egyéb fibroticus folyamataihoz hasonlóan a postirradiációs fibrosis szövődményeként spontán pneumothorax vagy bacterialis, mycoticus gyulladás keletkezhet [31].

Hererákok agyi metasztázisának kezelésében fontos szerepe van az irradiációnak. A sugárkezelés okozta mellékhatások kifejlődésének mechanizmusa és a CT szerepe röviden a következő.

A központi idegrendszer ép működéséhez többek között az agytérfogot viszonylagos állandósága is szükséges. Ezt a celluláris víz- és elektrolittartalomnak, cerebrális vér- és liquormennyiségnek megfelelő szinten tar-

tása biztosítja [9]. A homeostasis fenntartásában fontos szerepe van a capillaris endothelnek [10], amelyben az irradiatio molekuláris biológiai szinten bekövetkezett károsodáson át [20] vezet a patológiás eltéréshez [48], és ennek következtében megjelenik a fehérállományban a vizenyő.

CT-vizsgálatnál a fehérállomány oedemája bilateralis hypodenzitásban nyilvánul meg [43]. A denzitáscsökkenés HE-meghatározással pontosan mérhető. A fehérállomány HE-értéke normális körülmények között $33,6 \pm 2,5$ HE [16]. Saját vizsgálataink szerint 25 HE alatt megjelennek az agynyomás fokozódásának tünetei. Ezek diuretikumokkal csökkenthetők, és a gyógyszerhatás eredménye többek között a HE-értékek emelkedésével is megállapítható.

Szoliter agyi áttételnél műtétet végeznek, amit irradiatio követ.

A daganat okozta vér-agy gát sérülését a műtét fokozza, tehát az agyi metastasectomia után a műtéti defectus környékén továbbra is ott van a vasogen oedema. A posztoperatív irradiatio capillaris endothelt károsító hatása miatt [22] a vér-agy gát sérülése fokozódhat [1], ezért a műtéti defectus körül az oedemás gyűrű növekedhet. Állatkísérleti adatokból ismert, hogy 1 Gy dózis után már jól látható perivascularis oedema van a capillarisok körül, ami az érlument összenyomja [48]. Ez a szövettanilag is igazolható elváltozás addig fokozódhat, amíg megindul az epithel regenerációja, ami az oedema csökkenéséhez vezet. A vascularis oedema térfogata CT-vizsgálattal meghatározható. Vizsgálataink szerint [29] legtöbb esetben kb. 30 Gy dóziséig az oedema térfogata növekszik, majd az irradiatio végére 15–35%-kal csökken. Elsősorban a fiataloknál – akiknél az érrendszer regenerációja jobb – a vascularis oedema térfogata kezdettől fogva csökken, vagy rövidebb ideig tartó emelkedés után gyorsan kisebbedik. Idősebb korban ennek fordítottja látható: a térfogat lassan, egyenletesen nő a kezelés végéig [29].

Az irradiatio befejezése után ritkán előforduló megbetegedés a radionecrosis, amelynek pontos diagnózisához nem CT-, hanem Pozitron Emissziós Tomográfiás (PET-) vizsgálat szükséges.

A kemoterápia mellékhatásai közül a toxicus pneumopathia és szövőd-ményei, valamint az osteoporosis korai kimutatása jelenti a CT-vizsgálat indikációját. Bleomycinkezelés okozta pulmonalis fibrosis és ennek következtében kialakuló – akár fatális végű – spontán pneumothorax vagy pneumomediastinum esete ismert az irodalomból [12]. A kórfolyamat lényege, hogy minden olyan tüdőelváltozás, ami a tüdő elaszticitásának elvesztésével jár és így emphysemás tüdőrésztet kifejlődéséhez vezet, különböző patológiás folyamatok kombinációjának végeredményeként, spontán pneumothoraxot (SPTX) okoz [3]. Ezt eredményezi egy subpleuralis metasztázisban kialakuló necrosis okozta áttörés a pleura ürege felé, vagy tumoros bronchusobstrukció miatt kialakult subpleuralis bulla rupturája is.

Lehetséges azonban, hogy a Bleomycint tartalmazó terápiás kombináció vagy subpleuralis pulmonalis metasztázis és a heredaganatos beteg SPTX-a között patológiai összefüggés nincsen. Ezt igazolják saját vizsgálataink is. 788 non-seminomás, Bleomycinnel is kezelt betegünk közül mindössze háromnak volt SPTX-a [2]. Náluk a kiváltó ok ugyanúgy, mint a nem beteg fiatalokéknál CT-vizsgálattal minden esetben igazolható centrilobularis vagy ritkán panlobularis, paracicatricalis típusú subpleuralis emphysemás bulla megrepedése [33].

Citosztatikus kezelés alatt a hererákos betegek nagy dózisban kapnak kortikoszteroidot. Ezért, valamint a műtét és a kemoterápia miatt megbomlott hormonális egyensúly miatt a csont össz-Ca-tartalma csökken, és ez osteoporosishoz vezet. Intézetünkben egy munkacsoport az osteoporosis mértékét kvantitatív computer tomográfias módszerrel határozta meg [15]. A CT-densitometriás vizsgálatokkal 28 non-seminomás, panaszmentes, előzőleg kortikoszteroidot és citosztatikumokat kapott betegnél az életkor-nak megfelelő csont-ásványianyag mg/ml calcium-hydroxylapatit egyenértéknek átlag csak 77,97%-át (st. dev. 10,15) találták meg. Ez az érték osteoporosist bizonyít.

Ugyanez a munkacsoport 1300 non-seminomás, kortikoszteroidokkal is kezelt beteg között 19-nél (1,46%) talált egy- vagy kétoldali combfejnecrosist. (Az ugyancsak nagy dózisú kortikoszteroiddal kezelt malignus lymphomás betegeinknél ez az arány 1,50% volt [18].) Ezeknél a betegeknél a csont-ásványianyag-csökkenés még nagyobb mérvű volt, mint az előző csoportnál. A szteroidok okozta combfejnecrosis kialakulásának folyamata még nem pontosan ismert. A CT-vizsgálat azonban hamarabb mutatja ki a kóros csontfolyamatot, mint a hagyományos röntgenfelvétel. A CT multiplanar rekonstrukciós módszerrel már akkor jelzi a megbetegedést, amikor az a hagyományos röntgenfelvételen még nem ismerhető fel. A necrosis I., pre-radiográfias stádiuma CT-vel denzitásváltozásokból, a trabeculáris szerkezet dezorganizációjából ismerhető fel. (Normális körülmények között CT-felvételen a combfejben a trabeculáris rajzolat szabályos scleroticus csillagformát mutat.) A II/a stádiumban az intakt combfejben kicsi gócos korai sclerosis, osteoporosis és trabeculáris megvastagodás („alteráló csillagforma”) látható, a II/b-ben különböző nagyságú scleroticus és poroticus gócok, valamint korai subchondralis peremszerű sclerosis jelenik meg, a III/a-ban már nagy ciszták, előrehaladott subchondralis sclerosis látható (4. kép), III/b-ben kialakulnak a törések és a IV-ben a folyamat már az acetabulumra is ráterjed, és a combfej teljesen összeroppan [32].



4. kép. Aszeptikus combfejnecrosis III/a stádiuma

VI. Az esetleges második primer tumor korai felismerése

Az ellenoldali hererák kimutatása természetesen nem a CT-vizsgálat feladata. Amennyiben ez a szövödmény kialakult, akkor a CT-vizsgálatok indikációi természetesen azonosak a II., III. és IV. pontokban elmondottakkal.

Irodalom

- [1] ÁFRA, D., MÜLLER, W., WILCKE, O.: Die Frühwirkung ionisierender Strahlen (Co^{60}) auf das menschliche Gehirn. Strahlenther. 116: 231–241 (1961).
- [2] BAKI M., BODROGI I., LISZKA GY., KOCSIS B., MEGYESI J.: Spontan pneumothorax és metasztatikus tüdő tumor együttes előfordulása. Pneumologia Hungarica 41: 561–565 (1988).
- [3] BLAHA B.: Pneumothorax. In: Handbuch der med. Radiologie, Band IX. Teil 1, pp. 685–686, Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1969.
- [4] BODROGI I., BAKI M., KISBENEDEK L., BESZNYÁK I., KÁLNAI ZS., LISZKA GY., OTTÓ SZ., TÓTH K., HINDY I., ECKHARDT S.: Extragenitalis germinalis daganatok és kezelésük. Magyar Onkológia 33: 109–120 (1989).
- [5] BODROGI I., ÉSIK O., GÉCZI L., KISBENEDEK L., ZALAY Zs.: Heredaganatok. In: Onkoterápiás protokoll (szerk.: KÁSLER M.): Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest 1994, pp. 427–442.

- [6] BOTET, J. E., LIGHTDALE, C. J., GERDES, H., WINAWER, S. J., URMACHER, C., BRENNAN, M. E.: Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 181: 426–432 (1991).
- [7] DAVIS, SH. D., YANKELEVITZ, D. F., MENSIVHKE, C. I.: Radiation effects on the lung: clinical features, pathology and imaging findings. *Am. J. Roentgenol.* 159: 1157–1164 (1992).
- [8] DELORME, S., VAN KAICK, G.: Imaging of abdominal nodal spread in malignant disease. *European Radiology* 6: 262–274 (1996).
- [9] DÓCZI T., JOÓ F., LOVAS S., BODOSI M.: A pitvari natriureticus hormon (ANP) szerepe a vér-agy gát nátriumtranszportjának szabályozásában. *Ideggyógy. Szemle* 41: 417–421 (1988).
- [10] DÓCZI T., SZERDAHELYI P., JOÓ F., KUNCZ Á., BODOSI M.: Intraventricularis izo-osmolaris glicerín hatása az agyszövet víz- és iontartalmára. *Ideggyógy. Szemle* 41: 32–37 (1988).
- [11] DODD, G. D., BOYE, J. J.: Excavating pulmonary metastases. *Am. J. Roentgenol.* 85: 277–293 (1961).
- [12] DOLL, D. C.: Fatal pneumothorax associated with bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 17: 294–295 (1986).
- [13] DURAND, J., BARRAT, F.: Le curage ganglionnaire dans les tumeurs du testicule. *Urol. (Paris)* 11: 25–37 (1977).
- [14] FENESSY, J. J.: Irradiation damage of the lung. *J. Thoracic. Imaging* 2: 68–79 (1987).
- [15] FORRAI G., BAKI M., BODROGI I.: Osteoporosis és aseptikus combfejnecrosis előfordulása csírasejtes heredaganatok komplex kezelését követően. *Orvosi Hetilap* 135: 1695–1700 (1994).
- [16] FUKADA, H., KOBAYASHI, S., KOIDE, H., YAMAGUCHI, S., OKADA, K., SHIMODE, K., TSUNEMATSU, T., KOMATSU, A.: Age-related changes in cerebral white matter measured by computed cranial tomography. *Comp. Med. Imag. Graphics* 14: 79–84 (1990).
- [17] HERMANEK, P., HENSON, D. E., HUTTER, R. V. P., SOBIN, L. H. (szerk.): *TNM Supplement 1993*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest 1993, p. 134.
- [18] HÉRICS I., SZÁNTÓ I., LISZKA GY.: Szteroidkezelés okozta aszeptikus nekrosis malignus lymphomás betegeken. *Orvosi Hetilap* 125: 1065–1067 (1984).
- [19] HÜBENER, K. H.: *Computertomographie des Körperstammes*. Thieme Verl. Stuttgart, New York 1981, p. 78.
- [20] JOÓ F., LENGYEL I., KOVÁCS J., PENKE B.: Regulation of transendothelial transport in the cerebral microvessels: the role of second messengers-generating systems. *Prog. Brain Res.* 91: 177–187 (1992).
- [21] KIER, R., GODWIN, J. D.: Residual cavities of lung metastases following chemotherapy. *Comput. Radiol.* 10: 293–296 (1986).
- [22] KLATZO, I.: Pathologic aspects of the blood-brain barrier. In: ROIZIN, L., SHIRAKI, H., GRCEVIC, N. (eds): *Neurotoxicology*. Raven Press. New York 1977, p. 577–584.
- [23] KNAPP, R., BANGERL, I., zur NEDDEN D.: Imaging the heart by EBCT. *Advances in X-Ray Contrast.* 3: 12–14 (1995).
- [24] KYUNG, S. L., JUNG-GI, IM, CHUN, H. H., MAN, CH. H., CHU, W. K., WOO, S. K.: Malignant primary germ cell tumors of the mediastinum: CT features. *Am. J. Roentgenol.* 153: 947–951 (1989).
- [25] LACKNER, K., WEISSBACH, L., BOLDT, I., SCHERHOLZ, K., BRECHT, G.: Computertomographischer Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei malignen Hodentumoren. *Fortschr. Röntgenstr.* 130: 636–643 (1979).
- [26] LENZ, M.: Computertomographie der Halsweichteile. Lymphknoten und ihre Differentialdiagnosen. Teil I: Methode und CT-Leitkriterien für Lymphknotenmetastasen. *Röntgen-Bl.* 43: 270–281 (1990).

- [27] LENZ, M.: Computertomographie der Halsweichteile. Lymphknoten und ihre Differentialdiagnosen. Teil II: Klinische Wertigkeit der CT beim Lymphknoten-Staging. Röntgen-Bl. 43: 312–320 (1990).
- [28] LIBSHITZ, H., SOUTHARD, M. E.: Complications of radiation therapy of the thorax. Semin. Roentgenol. 9: 41–49 (1974).
- [29] LISZKA GY., MAYER Á., FEDORCSÁK I.: CT-vel követett térfogatváltozások glioblastomák postoperatív besugárzása alatt. Magyar Onkológia 36: 108–112 (1992).
- [30] LISZKA GY., NÉMETH GY., HEGYESI J.: Die aktuelle Bewertung strahlentherapeutischer Behandlungsergebnisse. Strahlenther. Onkol. 170: 643–647 (1994).
- [31] LISZKA GY., SCHWEIGER O., GYENES GY.: Mediastinalis Hodgkin-kór ritka postirradiációs szövödménye: a spontán pneumothorax. Pneumonologia Hungarica 32: 214–216 (1979).
- [32] MAGID, D., FISHMAN, E. K., SCOTT, W. W., BROOKER, A. F., ARNOLD, W. P., LENNOX, D. W., SIEGELMAN, S. S.: Femoral head avascular necrosis: CT assessment with multiplanar reconstruction. Radiology 157: 751–756 (1985).
- [33] MÁRK ZS., LISZKA GY., DUBAY M., HUTÁS I.: Adatok a spontán légmell etiológiájához. Medicina Thoracalis 47: 415–420 (1994).
- [34] MINAMI, M., KAWAUCHI, N., ITAI, Y., NIKI, T., SASAKI, Y.: Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. Radiology 185: 173–178 (1992).
- [35] Mumenthaler, M.: Neurologia. Medicina, Budapest 1989, p. 50–51.
- [36] PETERS, P. E., BEYER, K.: Querdurchmesser normaler Lymphknoten in verschiedenen anatomischen Regionen und ihre Bedeutung für die computertomographische Diagnostik. Radiologie 25: 193–198 (1985).
- [37] PIRTOLI, L., CIONINI, L., TUCCI, Z.: Radiation therapy and chemotherapy in the management of testicular seminoma: a review. Chemotherapia 7: 63–70 (1988).
- [38] POMBO, F., RODRIGUEZ, E., CARUNCHO, M. V., VILLAVA, C., CRESPO, C.: CT attenuation values and enhancing characteristics of thoracoabdominal lymphomatous adenopathies. J. Comput. Assist. Tomogr. 18: 59–62 (1994).
- [39] RADÓ J., HORVÁTH A., BODROGI I., TÓTH L., KISBENEDEK L., MEGGYESI J.: Gondok a kezelt non-seminomas hererákos betegek műtét előtti röntgen-CT- és UH-diagnosztikájában. Magyar Onkológia 37: 25–29 (1993).
- [40] RAY B., HAJDU, S. I., WHITMORE, W. E.: Distribution of retroperitoneal lymph node metastasis in testicular germinal tumors. Cancer 33: 340–348 (1974).
- [41] ROCKSTROH, G., ROTTE, K. H., KRIEDEMANN, E., COBET, H., BOITZ, E., CIMANOWSKI, N.: Untersuchung zur Erkennbarkeit von Leberlasionen in Computertomogrammen. Digit. Bilddiagn. 5: 70–73 (1985).
- [42] ROTTE, K. H.: Computertomographie in der onkologischen Diagnostik. Akademie-Verlag, Berlin 1990, pp. 122, 143–144, 215.
- [43] SARTOR, K.: MR imaging of the skull and brain. Springer Verlag 1992, pp. 777–782.
- [44] Schwartz, M.: A biometrical approach to tumor growth. Cancer 14: 1272–1294 (1961).
- [45] SHIRAKAWA, T., FUJUDA, K., TADA, S.: New method for evaluation of perigastric invasion of gastric cancer by right lateral position. European Radiology 6: 358–361 (1996).
- [46] STEINBRICH, W., PETERS, P. E.: Normale Anatomie des Lymphsystems des Beckens und des Retroperitoneums im computertomographischen Bild. Röntgenpraxis 35: 377–383 (1982).
- [47] STEINKAMP, H. J., ZWICKER, C., MATHE, E., EHRTT, C., FELIX, R.: Computertomographie: TNM-Staging des Larynxkarzinoms. Fortschr. Röntgenstr. 157: 167–174 (1992).

- [48] THIEL, H. J., Hammersen, E, Sauer, R.: Histochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen zur antiödematösen und radioprotektiven Wirkung von O-(beta-Hydroxyethyl)-rutosiden am Rattengehirn nach Einzelbetsstrahlung. Teil 1. Elektronenmikroskopische Untersuchung der terminalen Strombahn. *Stahlenther. Onkol.* 164: 544–552 (1988).
- [49] TÓTH L., RAHÓTY P., LISZKA Gy., BESZNYÁK I.: Surgical treatment of pulmonary metastases of soft tissue tumours. *Acta Oncologica* 12: 507–510 (1991).
- [50] WEGENER, O. H. (Unter Mitarb. VON FASSEL, R., WELGER, D.): *Ganzkörper-Computertomographie*. Blackwell Wissenschafts-Werlag GmbH, Berlin 1992, pp. 7, 469, 474.

Malignus csírasejt típusú daganatok kuratív és adjuváns kemoterápiája

Bodrogi István

A férfiak összes rosszindulatú daganatának megközelítőleg 1–2%-a a here-daganat. 0–5 év között a csecsemő- és kisgyermekkorban, 15–35 között a fiatal felnőttkorban és 40–60 év között érett felnőttkorban halmozódik. A betegek száma a legnagyobb a fiatal felnőttkorban. Az e csoportba tartozó betegek számát csak a lymphomás és leukaemiás betegek száma előzi meg. Az utóbbi években fiatal és érett felnőttkorban a csírasejt típusú here-daganat hazai évi előfordulása 200–300 között van.

A továbbiakban részletesen csak ezekkel a tumorokkal foglalkozom. Mielőtt a kemoterápiára rátérek – a könnyebb érthetőség kedvéért – röviden összefoglalom a biológiai markereket és a szövegben használt stádiumot (1. táblázat).

1. táblázat. A biológiai markerek és a szövettani kép közötti összefüggés

	AFP	β -HCG
Seminoma	–	–
Embrionális carcinoma	+	–
Yolk sac tumor	+	–
Choriocarcinoma	–	+
Teratoma	–	–

Heretumorban az AFP és β -HCG a két legfontosabb marker [17]. Már heretumor gyanúja esetén is az éhgyomri szérumból (a szérum ne legyen haemolyticus és/vagy lipaemiás – fals pozitív reakciók) meghatározása kötelező. Az egész a tumorról és a metasztázisról együtt ad információt. A szövettani véleményt megerősíti, olykor kiegészíti és a stádiummeghatározáshoz is szükséges. Csírasejt típusú heredaganatot ellátni, kontrollálni biológiai markerek ismerete nélkül műhibának számít, ezért tilos. Seminómában megközelítőleg 7%-ban lehet <200 mU/ml β -HCG-t kimutatni. Emelkedett szérum AFP esetén a seminomás szövettani leletet nem szabad elfogadni, a beteget nem seminomásként kell kezelni (2. táblázat).

2. táblázat

Mostofi (1973)	WHO (1977)
Seminoma – típusos	Seminoma – típusos
– anaplasticus	–
– spermatocytás	– spermatocytás
Embrionális carcinoma	Embrionális carcinoma
Yolk sac tumor	Yolk sac tumor
Polyembryoma	Polyembryoma
Choriocarcinoma	Choriocarcinoma
Teratoma – érett	Teratoma – érett
malignus területtel	éretlen malignus területtel
Kevert tumorok (több komponensűek)	Kevert tumorok (több komponensűek)

A heréből kiinduló érett teratoma malignusan viselkedik, 30–40%-ban haemato-gen vagy lymphogen úton metasztatizál.

A primer tumor és/vagy a metasztázis sebészi eltávolítása után, amennyi-ben máshol nincs tumoros folyamat, a biológiai markerek a felezési időnek megfelelően csökkennek. Amennyiben a csökkenés lényegesen eltér a fe-lezési idő alapján számítottól, szinte biztosra vehetjük, hogy a műtét nem volt radikális, vagy a betegnek távoli áttétje van.

Az AFP felezési ideje 5–7 nap, β -HCG-je pedig 18–48 óra. Aspecifikus markerként használjuk még az LDH-t is, elsősorban nagy volumenű tumo-rok esetén pozitív. A placentáris alkalikus foszfatázt is főleg seminomában vizsgálják, de nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket.

Az utóbbi 7 évben seminomában, főleg a metasztatikus esetekben, meg-közelítőleg 60%-ban találták az NSE-t (neurospecifikus enoláz) pozitívnak, ami a tumoros folyamat szanálódásával arányosan normalizálódott.

A stádiummeghatározás sajnos nem egységes: más stádiumot használ-nak az angol–skandináv területen és mást a nagyobb amerikai intézetek-ben, valamint Európában stb. Mi az 1981. évi UICC klinikai stádiumbeosz-tást használjuk, amely nagyon hasonlít az 1979-es lujanóihoz: ez a 2. stádiumot továbbiakra osztja.

Az 1981-es UICC klinikai *stádium* [28], amelyet később kissé módosí-tottak:

I/A	– T1, N0, M0
I/B	– T2–4, N0, M0
II/A	– T1–4, N1–2, M0
II/B	– T1–3, N3, M0
III/A (juxtaregionális nyirokcsomó)	– T1–4, N3, M0
III/B	– T1–4, N0–3, M1

Az 1987-es UICC TNM-beosztás szerint nincs N4 kategória, itt a juxta-regionális nyirokcsomó megjelöléssel a supralavicularis, mediastialis, paravesicalis, iliacalis – ha a beteg anamnesisében nem volt azonos oldali orchiopexia vagy sérvműtét – inguinalis nyirokcsomó-metasztázis is III/A stádiumot jelent. A herék regionális nyirokcsomói fejlődési okok miatt az LI–II vertebra magasságában a nagyerek mellett vannak.

TNM-osztályozás:

- pTX Primer tumor nem ítéltető meg.
- pT0 Primer tumor nem mutatható ki, a here szövettani vizsgálata negatív.
- pTis Intratubularis tumor: preinvazív carcinoma.
- pT1 A tumor kiterjedése a herékre lokalizálódik.
- pT2 A tumor beszűri a tunica albugineán túli területeket vagy a mellékherét.
- pT3 A tumor beszűri az ondózsínórt.
- pT4 A tumor a scrotumra terjed.
- Nx Regionális nyirokcsomók nem ítéltetők meg.
- N0 Nincsenek környéki nyirokcsomó-metasztázisok.
- N2 Egy 2–5 cm közötti vagy több 5 cm alatti nyirokcsomóáttét.
- N3 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét.

Az 1979-es luganói klasszifikáció csak annyiban tér el az előbbieken részletesen tárgyalattól, hogy a II. stádiumot további 4 részre osztja:

- II/A Egy <5 és <2 cm-nél kisebb metasztatikus nyirokcsomó.
- II/B Egy >5 és/vagy 2–4,99 cm közötti hisztológiailag pozitív nyirokcsomó.
- II/C 5–10 cm közötti áttétes nyirokcsomó.
- II/D >10 cm-es nyirokcsomó-metasztázis.

Az angol és skandináv területen a Royal Marsden Hospital (RMH) beosztását használják, amely a lymphomákhoz hasonlóan 4 stádiumra osztja a daganatos folyamatot. Az USA-ban a jelentősebb intézetek saját klasszifikációt, bár különböző megjelölést (A, B, C – I, II, III – 1, 2, 3) használnak, és a II. stádiumot különbözőképpen osztják, van úgy, hogy csak három stádiumot különítenek el és az I. stádiumon belül nem differenciálnak tovább. Az egyszerűség kedvéért és a zavarok elkerülése végett az UICC 1981-es formáját használom, és stádiumonként tekintjük át a kemoterápia lehetőségeit a betegek ellátásában. Terápiás döntés előtt rendelkezésünkre kell állnia a pontos adatoknak: műtéti napló másolata (kasztráció és RLA), szövettani leletmásolat, biológiai markerek – AFP és β -HCG, seminoma esetén, ha

lehetséges, az NSE is (kasztráció előtti és nem seminoma esetén RLA előtti értékek – elmulasztásuk megengedhetetlen). Hasi UH- és retroperitonealis CT- vagy MRI-vizsgálat. Mellkasi röntgenfelvétel és/vagy CT-vizsgálat. A beteg kezeléséről felelősséggel csak az előbbi adatok ismeretében dönthetünk. A csírasejtumos betegek kezelésében hazánkban is jelentős fejlődés következett be, stádiumtól és szövettantól függően a betegek nagy része meggyógyítható. A mindennapi gyakorlatnak megfelelően a kemoterápia lehetőségeit és eredményeit stádiumonként és terápiás szempontból csírasejt típusú tumorok seminoma és nem seminoma csoportonként tárgyaljuk. Az összes szolid tumor közül az utóbbi 25 évben a kemoterápia területén a legnagyobb fejlődés a heretumorok kezelésében ment végbe.

Nem-seminomás csírasejt típusú heredaganatok

Kuratív terápia irreszekábilis II/B, III/A és III/B stádiumban

Már az 50-es évek végén kiderült, hogy a csírasejt típusú heredaganatok a kemoterápiára szenzitív tumorok közé tartoznak, de 1970-ig az actinomycin-D-t tartalmazó különböző kombinációs sémákkal csak 10–15% közötti komplett remissziót (CR) lehetett elérni, a gyógyulási ráta pedig 5% volt. A heredaganatok kezelésében az első jelentősebb fejlődést a Vinblastin+bleomycin-kombináció kidolgozása jelentette. Az igazi mérföldkő viszont a cisplatin megjelenése és az előzőekben említett nagy hatású Vinblastin+bleomycin-kombináció cisplatinnal történő kiegészítése (PVB vagy VPB) jelentette. Az utóbbi kombinációval igen jelentős CR-rátát, ezzel egyidejűleg folyamatos, betegség nélküli állapotot (NED – no evidence of disease), azaz a gyógyulási ráta növekedését érték el. Az első vizsgálatokban 47 beteg vett részt, 27 beteg (57%) azóta is CR-ben, azaz NED-ben van [1, 9, 10, 11] (3. táblázat).

3. táblázat. PVB-kezelés eredményei disszeminált nem-seminoma típusú heredaganatban

Szerző	Séma	Év	Beteg-szám	CR (%)	PR (%)	RR (%)	NED (%)
Einhorn	PVB	1977	47	74	26	100	57
		1980	78	68	30	98	–
Bosl	PVB	1980	28	71	–	–	79
Samson	PVB	1980	143	53	24	78	45
Troti	PVB	1981	58	79	12	91	72
Garnick	PVB	1983	42	52	36	88	88

Saját anyagunkban [1] is legjobban a kis kiterjedésű (RR 94%), marker-negatív (RR 97,4%) és embrionális szövettanú (RR 76%) betegek reagáltak.

A szolid tumorok kezelésében először tudtak elérni PVB-rezisztens betegeknél a ciszlatin+etoposid (Vp-16213, Vepesid) kombinációval 23–62% CR-t és NED-et [2, 26] (4. táblázat).

4. táblázat. PVB-rezisztens betegek Vepesid+ciszlatin-kezelése

Szerző	Kombináció	Beteg-szám	CR (%)	PR (%)	RR (%)
Williams, Einhorn (1980)	BEP+ADM	8	62	38	100
		20	45	45	90
Vogelzang, Kennedy (1981)	BEP+ADM	7	43	57	100
Mortimer (1982)	E+DDP+ADM	11	9	91	100
Bosl (1983)	E+DDP	19	0	0	0
Lederman, Garnik (1983)	E+DDP	12	42	33	75
Haisworth, Williams (ECSCG) (1985)	BEP+ADM	45	43	27	70
Hansen (1986)	BEP	26	23	42	65

E = etoposid, DDP = ciszlatin, B = bleomycin, ADM = adriamycin

A PVB-nél leírt kedvező prognózisú állapotok a második kezelésnél is megmaradtak.

A terápiás eredmények elemzése klinikai szempontból szükségessé tette a korábbi klinikai stúdiumoktól eltérő, a betegség más, a kiterjedést és a klinikai jelentőséget is figyelembe vevő stagingeket is (pl. az indianai egyetem stagingje).

Kis kiterjedés (minimal extent)

Csak a markerek emelkedettek

Nyaki nyirokcsomó±nem tapintható retroperitonealis nyirokcsomó

Nem reszekábilis, nem palpálható retroperitonealis nyirokcsomó

Tüdőmezőnként kevesebb mint 5 db és <2 cm átmérőjű tüdőmetasztázis±nem tapintható retroperitonealis nyirokcsomóáttét

Közepes kiterjedés (moderate extent)

Csak abdominális terime palpálható (a betegség supradiaphragmaticus megjelenése nem mutatható ki)

Közepes pulmonaris metasztázis, tüdőmezőnként 5–10, <2,0 cm vagy >3,0 cm szoliter pulmonalis metasztázis±nem tapintható retroperitonealis nyirokcsomóáttét

Nagy kiterjedés (advanced extent)

Nagy kiterjedésű tüdőfolyamat: tüdőmezőként >10 tüdőáttét primer mediastinalis nem seminomás csírasejtumor, >3 cm multiplex pulmonalis metasztázis ± nem tapintható retroperitonealis nyirokcsomóáttét

Palpabilis abdominalis terime

Hepar-, os- vagy cerebralis metasztázis

MRC (Medical Research Council) staging az RMH stádiumbeosztását használja. A tumor volumene alapján az alábbi klinikai staginget alkalmazza:

kis kiterjedésű betegség:

IM, IIA, IIB, IIIA, IVaL1, IVbL1, IVbL2

nagy kiterjedésű betegség:

IIC, IIIC, IVcL1 és IVcL2

nagyon nagy kiterjedésű betegség: IVbL3, máj-, csont- és központi idegrendszeri áttét

L = pulmonalis, H = hepaticus metasztázis, Br = cerebralis metasztázis, Bo = ossealis metasztázis

Az utóbbi stádiumbeosztást elsősorban az angol és a skandináv irodalom használja. A felsoroltakon kívül saját beosztást használ több nagyobb intézet (pl. Gustav Russey – Párizs, M. D. Anderson – Houston (USA), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) – New York (USA)).

A különböző faktorok analízise során a következő tényezőknek van prognosztikus értékük: a tüdőmetasztázis nagysága és száma, mediastinalis tumormassza, palpálható abdominalis terime, a tüdőn kívüli más visceralis áttét, a performance státus, kor-, choriocarcinoma-komponens, szérumszint AFP-, β -HCG-, LDH-értékek, az előző kezelések, kemoterápia alatt a szérumszint markerértékek csökkenése.

A prognosztikus faktorok alapján jó prognózisú „good risk” és rossz prognózisú „poor risk” csoportot különböztetünk meg.

A jó prognózisú csoportra az jellemző, hogy rendkívül magas CR- és gyógyulási rátára számíthatunk, míg a rossz prognózisú betegeknél konvencionális dózisú kezelések esetén csak megközelítőleg 18–50%-nál alakul ki CR (teljes remisszió). A rosszabb eredményre való tekintettel megpróbálták a konvencionális ciszplatin dózis intenzifikálását is, a ciszplatin dózist duplájára.

5. táblázat. PVB versus BEP-kezelések és a NED-állapot (SCSG-tanulmány, randomvizsgálat)

	PVB	BEP
Betegszám	116	121
Betegség kiterjedése		
kis	52/54 96%	54/56 97%
közepes	22/26 85%	23/30 77%
nagy	12/36 33%	17/35 48%

SCSG = Southeast Cancer Study Group

ra, 200 mg/m²-re emelték [6, 13, 19]. Az NCI, valamint több más intézmény megvizsgált konvencionális vagy standard 100 mg/m² és dupla dózisu, 200 mg/m² cisplatint tartalmazó BEP-protokollt, de a jelentős toxicitásnövekedés mellett a kezelés hatásossága nem javult. Összehasonlították a PVB- és BEP-kezeléseket a különböző kiterjedésű betegségek esetén is (5. táblázat).

A kis- és közepes kiterjedésű folyamatnál a PVB és a BEP azonos hatásfokú, de a nagy kiterjedésű, rossz prognózisú folyamatoknál a BEP 15%-nál magasabb CR-t biztosít [29]. Ezért 1988-tól nagy kiterjedésű metasztatikus betegségnél a BEP-sémát első kezelésként alkalmazzuk. A neuromuscularis toxicitás a BEP-karon kisebb, és a teljes alopecia 100% volt; az utóbbi mellékhatás a PVB-karon az esetek 2/3%-ánál lépett fel. A haematológiai és renalis toxicitásban nem volt különbség. Viszont a BEP-kezelés jelenleg 10 000 Ft-tal drágább. Az esetleges pulmonáris toxicitás elkerülése végett elsősorban a jó prognózisú betegeknek megpróbálták a PVB- és a BEP-protokollból a bleomycint kihagyni. Az ausztráliai, az EORTC, az ECOG randomizált trialok eredményei BEP versus EP arra mutatnak, hogy a protokoll fontos alkotóeleme a bleomycin, nem lehet elkerülni. A betegség nélküli túlélés szignifikánsan jobb a BEP-karon és a kedvezőtlen események (relapsus, perzisztens vagy progresszív carcinoma és halálozás) is szignifikánsan rosszabb volt az EP-karon.

Rossz prognózisú kritériumai:

Indianai Egyetem

Nagy kiterjedésű (advanced disease) betegség. AFP>2000, β -HCG>10 000
MSKCC

Az összes extragonadalis eredetű nem-seminoma típusú csírasejttumor
EORTC/MRC

AFP>1000, β -HCG>10 000

Tüdőmetasztázis >2 cm és/vagy >20 db

Retroperitonealis nyirokcsomómassza >10 cm

Hepar-, os-, CNS-metasztázis

Gustav Russey Institute

CR<70%

NCI (National Cancer Institute, USA)

– abdominalis palpabilis massza >10 cm

– obstrukciós uropathia

– hepar-, os-, CNS-metasztázis

– a tüdőben >5 cm-nél nagyobb szoliter, 5-nél több metasztázist lehet kimutatni

– pleuralis effúzió

– AFP>1000, β -HCG>10 000

Az UICC-stádiumbeosztás és az indianai egyetem prognosztikai kritériumai alapján az irrezekábilis metasztatikus csírasejtumorból szenvedő betegek kezelésének hazai gyakorlata:

Jó prognózisú betegek kezelését PVB-vel kezdjük. Kezelési séma [1] (3–4 hetente ismételhető):

Cisplatin	20 mg/m ² inf.	1–5 nap
Vinblastin	6 mg/m ² i.v.	1., 2.
Bleomycin	30 mg i.m.	2., 9., 16. nap

A cisplatint csak Cl-iont tartalmazó oldatban NaCl-ben vagy Rindexben szabad beadni. Pre- és poszthidrálásként 5% glukózt adunk. Összdózistól függően 1500–3000 ml között hidrálunk. 40 mg/dózis fölötti platina esetén mannitolt is adunk. Arra is figyelünk, hogy a bleomycin összdózisa a 360 mg/m²-t ne haladja meg. A kezelést 3–4 hetente ismételjük a laborleletektől függően. Az AFP-t, β -HCG-t, LDH-t minden kezelés előtt meghatározzuk. A hematológiai státust, a vese- és májfunkciót rendszeresen ellenőrizzük. A kezelésből a CR elérése után még 2 ciklust adunk. Ha a 2. ciklus után progressziót észlelünk, BEP-re váltunk. Ha a kezdeti PR után további javulást nem tudunk elérni, „salvage surgery” felé retroperitonealis lymphadenectomiát, ha tüdőben vagy ritkán a májban található, metastasectomiát végeztünk. Kis kiterjedésű folyamatoknál az RR-t (remissziós ráta) 94% (CR=80%) és markernegatív esetekben 97%-ot (CR=60%) értünk el. A BEP-kezelési séma [2] (3–4 hetente ismételhető):

bleomycin	30 mg i.m.	2., 9., 16. nap
etoposid (Vepesid)	100 mg/m ² inf.	1–5 nap
cisplatin	20 mg/m ² inf.	1–5 nap

VPB-rezisztens esetekben is magas remissziós ráta érhető el [8, 23, 24, 25] etoposid- (VP-16213)- tartalmú kezeléssel. 1989 előtt 5–6 PVB-ciklus után, a bleomycin maximális dózisének elérése után VAP- (Vepesid-, adriamycin-, cisplatin)- kezeléssel fiziológiás markerek esetén 72% RR-t (CR=44%), kis kiterjedésű áttétek esetén 100%-ot (CR=44%) találtunk. 1989-től a jobb Vepesid-ellátottság mellett rossz prognózisú betegnek első kezelésként BEP-et adunk, mivel ebben a csoportban a randomvizsgálatok 15%-kal magasabb CR-t mutattak, mint a PVB-karon. A teljes feldolgozást még nem végeztük el, de inspekcióink alapján az előző állítás igaznak tűnik. Új lehetőséget jelentett PVB- és BEP-rezisztens betegeknél az ifosfamid megjelenése a heredaganat terápiajában. Hatásosságát mind első, mind salvage-terápiában igazolták [5, 20, 21, 24, 27].

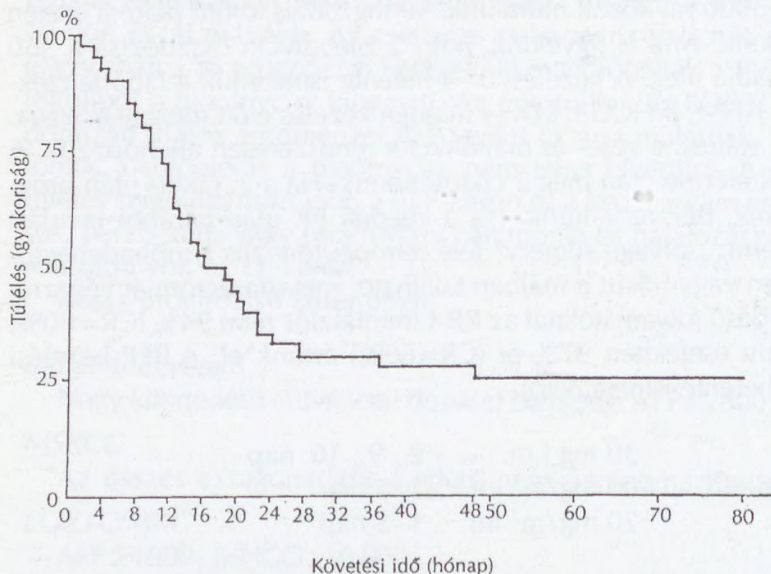
VPB- és BEP-rezisztencia, esetleg relapsus esetén második vagy harmadik kezelésként VIP-terápiát alkalmazunk. VIP-kezelési séma [5]:

Vepesid	100 mg/m ² inf.	1–5 nap
Ifosfamid (Holoxan)	1,2–1,6 g/m ² inf.	1–5 nap
Cisplatin	20 mg/m ² inf.	1–5 nap
Uromitexan az Ifosfamid-dózis 20% i.v. 0, 4, 8 óra múlva az Ifosfamid infúzió kezdetétől számolva		

A beteget 3–4 liter infúzióval hidráljuk. Az Ifosfamid adása után 24 óráig a vizelet-pH-t 7 felett kell tartani.

A második és harmadik kezelésként is 10% CR-t és 24% RR-t találtunk, de az irodalomban 30% körüli CR-értéket is közöltek.

Az előzőekben leírt kezelésekkal a metasztatikus csírasejt típusú heredanatok 25%-át tudjuk végleg meggyógyítani (1. ábra).



1. ábra. Első, második és harmadik kezeléssel elért túlélés

Nagy dózisú kemoterápia autológ csontvelő-transzplantációval (ABMT) vagy perifériás őssejt-szupportációval (PSCS)

A csírasejttumorkok ideálisak a nagy dózisú kemoterápiára, mert a betegek fiatalok és jobban tolerálják az intenzív kemoterápiát, a tumor rendkívül ritkán involválja a csontvelőt, a tumor kemoterápiára szenzitív és nagyon fontos, hogy a monoterápiában is aktív anyagok, a carboplatin és az etoposid főleg haematológiai toxicitást idéz elő. A terápia gyakorlati alapja az a megfigyelés, hogy VIP vagy 200 mg/m² Cisplatint tartalmazó kezelésre rezisztensnek mutató betegeknek nagyon nagy dózisú carboplatinnal tartós

CR-t lehetett elérni. Azonban a korábbi sok és többféle kezelést kapott betegek nagyon nehezen viselik el a nagy dózisú kemoterápiát. Ezért a rossz prognózisú betegeknek korán – második terápiaként – alkalmazzák, amikor az indukciós kezelés után a betegség gyorsan progrediál, akkor adják a nagy dózisú kemoterápiát. Az indukciós kezelés előtt levett autológ csontvelőt vagy az indukciós kezelés után szeparált nagyszámú őssejtet tartalmazó szeparátumot a nagy dózisú kezelés után 24 órával adják vissza a betegnek. Nyugat-Európában és az USA-ban az intézetek nagy részénél hasonlóan a relapsusba kerül Hodgkin- és nagy malignitású, előrehaladott stádiumú non-Hodgkin-kórhoz rutinkezeléssé kezd válni.

Új lehetőséget jelent a rossz prognózisú nem-seminoma csírasejt típusú heredaganatok kezelésében az ultranagy, megadózisú kemoterápia+autológ csontvelő-transzplantáció vagy a perifériás őssejt-szupportáció.

Rossz prognózisú betegeknél korai kezelésként lehet csak elérni ezt a magas CR-értéket. Cisplatin-rezisztens betegeknél későbbi kezelésként lényegesen megnő a toxicitás, és megközelítőleg a felére esik a CR-érték is (6. táblázat).

6. táblázat. Megadózisú kemoterápia+autológ csontvelő-transzplantáció vagy perifériás őssejt-szupportáció eredménye [7, 22, 26]

Szerző	Év	Séma	Beteg-szám	CR (%)	Rem. idő (hó)
Droz	1989	P+E+B+V	32	65	46
Brion	1989	P+V+B+A+CTX/E+P	17	70	64
Motzer	1991	P+V+B+A+CTX	16	56	56
Motzer	1992	C+E+CTX	23	35	–
Rosti	1991	C+E+IFO	11	45	–
Linkesen	1991	C+E+CTX	41	32	–
Siebert	1993	C+E+IFO	68	31	–
Összesen			208	47	–

A = actinomycin-D, CTX = cytoxan, cyclophosphamid, C = carboplatin, IFO = ifosfamide, V = Vinblastin, E = etoposid, P = cisplatin

Adjuváns kemoterápia I/B, II/A és reszekábilis II/B stádiumban

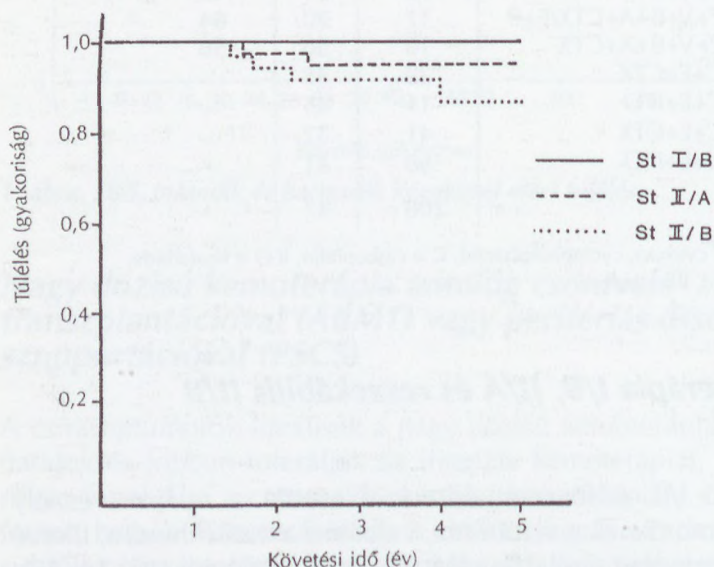
A rossz prognózisú I/B, különösen érinvázió esetén a relapsusveszély 48–86% lehet, a tumoroknak a scrotumra, valamint a mellékherére, illetve a funiculusra való terjedése a relapsusrátát 46–60%-ra növeli [12, 14, 15]. A II/A és II/B (reszekábilis) stádium után is magas a relapsusráta (7. táblázat).

7. táblázat. Patológiai II. stádium sebészi kezelés (RLA) utáni relapsusrátája [4]

Szerző	Betegszám	Patológiai stádium	Relapsus	Ráta (%)
Stanbitz	20	II	6	30
Donohue	28	II	12	43
Schmoll	31	II	16	54
Williams	47	II/A	21	45
	46	II/B	27	57

A nagy relapsusveszély megelőzésére már közel 20 éve cisplatintartalmú adjuváns kezelést adunk. A rossz prognózisú I. stádiumban (I/B) 2, a II/A és reszekábilis II/B esetén 4–6 ciklus VPB-t. Gazdagabb országokban a kevesebb paralitikus panaszokat okozó BEP-kezelést is alkalmazzák.

A betegeket az első évben havonta, a 2. évben kéthavonta, a 3. évtől negyedévente, 5 év után félévente, 10 év után évente ellenőrizzük. Adjuváns kezelés nélkül a II. stádiumban a relapsusarány megközelítőleg 50%, de II/B stádiumban a 84%-ot is elérheti. Anyagunkban [4] VPB adjuváns kezeléssel 175 betegnél 8,6%-ban sikerült csökkenteni a relapsusrátát. A mortalitási ráta 6,3% volt. Az I/B stádiumban 27 beteg között nem észleltünk relapsust és a mortalitási ráta is 0% volt. II/A stádiumban 75 adjuváns VPB-kezelésben részesült beteg közül 6 (8%) esetben jelent meg újra tumoros manifesztáció, és a mortalitási ráta 4% volt. A reszekábilis II/B stádiumban



2. ábra. Adjuváns kezelésben részesült I/B, II/A, II/B stádiumú betegek túlélési eredménye

már 73 beteg közül 9-ben (12%) alakult ki a relapsus és a mortalitás is magasabb volt (8 beteg halt meg – 11%). A relapsus 2/3-a haematogen szórás eredménye volt, 1/3-a a retroperitoneumban jelent meg (2. ábra).

Mind a kuratív terápia CR-be jutó, mind az adjuváns kezelés után a betegeket az első évben havonta, a második évben kéthavonta, 3 év után negyed-, 5 év után fél-, 10 év után évente ellenőrizzük. A kontrollvizsgálatok a fizikális vizsgálatokon kívül biológiai markervizsgálatokat, mellkasi röntgenfelvételt, az első két évben 2–3 havonta hasi UH-t és laborvizsgálatokat is magukban foglaltak.

Jelenleg is számos vizsgálatot végeznek annak eldöntésére, hogy rossz prognózisú I. stádiumban az RLA-t el lehet-e hagyni. A vizsgálatban részt vevő betegek csak 2 ciklus BEP-t vagy VPB-t kapnak, ezután a „watch and wait”-programnak megfelelően ellenőrzik őket. A korai eredmények jók, de a terápia azonos hatásosságát 10 év múlva, a túlélés analízise után lehet csak megítélni.

Hasonló törekvések jelentek meg – főleg kemoterápiás szakemberek részéről –, hogy II/A és reszekábilis II/B stádiumban a betegek kemoterápiára komplett remisszióba kerülő részénél az RLA-t elkerüljék. Ezekben az esetekben is jók a korai eredmények.

Seminoma

Seminomában a szérumban AFP mindig a normál értéken belül van. Ha a seminoma szövettani diagnózisú betegnél a normál érték feletti értéket mérünk, a daganatot nem-seminomaként kell kezelni. Valószínűleg vagy a primer tumorban vagy az áttétben nem-seminomás (embriónális carcinoma vagy Yolk sac tumor) góccok vannak, vegyes tumorról van szó, és nem került feldolgozásra a herének ez a része. Kis titerű (egyések szerint 20 mIU/ml, mások szerint 200 mIU/ml) emelkedett szérumban β -HCG esetén a tumort seminomaként kezeljük. Az I. és II/B ≤ 5 cm stádiumú seminomák primer radioterápiás eredménye: az 5 éves túlélés előbbi esetben 97–100%, utóbbi esetben 85–96% között van. A II/B > 5 cm „bulky” abdominális nyirokcsomó esetén már csak 154 betegből 92 (59%), távoli áttétek esetén csak 5–13%. A > 5 cm abdominális nyirokcsomó $\pm$ szupradiaphragmatikus nyirokcsomó vagy távoli áttétek esetén az alábbi kombinációkat vizsgálták és találták hatásosnak (8–10 táblázat).

8. táblázat. A VPB-kezelés mellékhatásaiban észlelt eltérések előkezeletlen és radioterápiával előkezelt betegeken

Mellékhatás	Előkezelt					Kezeletlen				
	WHO-fokozat ciklus %-ban									
	1	2	3	4	Össz.	1	2	3	4	Össz.
Hányás	14,5	54,6	–	–	70,1	10,6	71,0	–	–	80,6
Leukopenia	25,8	24,7	22,1	9,1	72,7	20,0	20,0	16,4	5,7	62,1
Thrombopenia	2,0	1,0	–	–	3,0	1,0	–	–	–	1,0
Emelkedett CN+Se. kreatinin	7,9	–	–	–	7,9	2,8	–	–	–	2,8

Irradiatio után a citosztatikus kezelés dózisát 25%-kal redukálva is súlyosabb mellékhatást észleltünk fvs-, thr-számban és a vesefunkcióban. Ezek a betegek gondosabb követést igényelnek.

9. táblázat. Cisplatin/carboplatin-monoterápia seminómában [26]

Szerző	Év	Kezelés	Betegszám	Relapsusmentes túlélés (%)	Túlélés
Oliver	1987	CDDPs (4 ciklus)	27	77	85
Horwich	1982	C (4–6 ciklus)	70	77	94
Schmoll	1991	C (3–6 ciklus)	42	71	100
Összesen				75	94

Több, főleg angol szerző az utóbbi években a cisplatin- vagy carboplatin-monoterápiát is elegendőnek tartja. Carboplatinból monoterápiaként 400 mg/m²-t adnak 4 hetente. A kis számú beteg és a rövid követési idő miatt ma még nem eldöntött, hogy elegendő-e a monoterápia és ugyanolyan 5 és 10 éves túlélést biztosít-e, mint a kombinált kezelés. A közlemény idején, 1993-ban a medián követési idő csak 18 hónap volt.

**10. táblázat. A seminoma kemoterápiája az 1980-as években
(irodalmi összefoglaló) [3]**

Szerzők	Év	Beteg- szám	Terápia (%)	CR (%)	Rt (%)	Nk (%)	Rem. idő (hó)
Einhorn	1980	19	CPB±A	63	54	83	17,0
Vugrin	1981	9	PC	89	83	100	19,5
Samuels	1983	32	P±C	94	–	–	24,0
Crawford	1983	16	VrDC+irrad.	94	–	–	36,0
Peckham	1983	7	BEP	100	–	–	–
Huben	1984	9	PVrB	67	–	–	–
Oliver	1984	14	P	71	25	90	15,0
Shmoll	1984	15	PVB±I	80	–	–	–
Wettlaufer	1984	12	VrPC	92	–	–	24,0
Einhorn	1985	73	PVB	68	58	81	–
Stanton	1985	28	PVBDC (VAB-6)	86	–	–	32,0
Friedman	1985	20	PVB vagy PE	90	67	100	24,0
Clemm	1986	16	VIP	88	71	100	29,0
Fossa	1987	40	PVB/BEP 20	90	–	90	5 év 82%
		15	PVB/BEP 20	86	86	–	5 év 50%
Loehrer	1987	60	PVB±A	68	42	75	–

P = cisplatin, V = Vinblastin, B = bleomycin, A = adriamycin, C = cyclophosphan, Vr = Vincristin, D = Actinomycin-D, E = etoposid (VP-16213), I = ifosamid, Rt = előzetes radioterápia, Nk = nem előkezelt, irrad. = irradiáció, – = nincs adat

Az irradiációra rezisztens vagy irradiáció után relapsusba került betegek-
nél a cisplatin bázisú kezelés alacsonyabb hatásfokú és a toxicitás súlyo-
sabb.

Irodalom

- [1] BODROGI I., BAKI M., HORTI J., LISZKA GY. et al.: Nem-seminoma típusú, metasztatikus, inoperábilis heredaganatok Vinblastin, cisplatin, bleomycin kezelése. Magyar Onkológia 32: 258–268 (1988).
- [2] BODROGI I., BAKI M., HORTI J., KISBENEDEK L. et al.: VPB-rezisztens germinális heredaganatok szekunder terápiája. Magyar Onkológia 34: 95–102 (1990).
- [3] BODROGI I., BAKI M., RADÓ J. et al.: Előrehaladott seminoma típusú heredaganatokban szenvedő betegek Vinblastin, Cisplatin és Bleomycin kezelése. Magyar Onkológia 34: 248–245 (1990).
- [4] BODROGI I., BAKI M., RINGWALD G., FRANG D. et al.: I/B, II/A és operábilis II/B stádiumú, csírasejteredetű, nem-seminoma típusú heredaganatban szenvedő betegek adjuváns Vinblastin, cisplatin és bleomycin kezelése. Magyar Urológia II. évf. 1. sz., 1–9.
- [5] BODROGI I., BAKI M., HORTI J., GÉCZI L. et al.: Cisplatin containing combination chemotherapy of advanced germ cell line testicular tumours. Acta Medica Hungarica, Vol. 50/3–4: 275–292 (1994).

- [6] BOKEMEYER, C., SCHMOLL, H.-J., HARSTRICK, A., ILLIGER, H. J. et al.: A phase I/II study of a stepwise dose-escalated regimen of cisplatin, etoposide and ifosfamide plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with advanced germ cell tumours. *Eur. J. Cancer*, Vol. 29A, No. 16: 2225–2231 (1993).
- [7] BROWN, E. R., NICHOLS, C. R., TURNS, M., WILLIAMS, S. D. et al.: Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 73: 1716–1720 (1994).
- [8] CAVALLI, F., MONFARDINI, S., PIZZOCARO, G.: Report on the International Workshop on staging and Treatment of Testicular Cancer. *Eur. J. Cancer* 16: 1367–1372 (1980).
- [9] EINHORN, L. H., DONOHUE, J.: Cis-diammine-dichloroplatinum, Vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 87: 293–298 (1977).
- [10] EINHORN, L. H., RICHIE, J. P., SHIPLEY, W. U.: Cancer of the Testis. In: *Cancer: Principles et Practice of Oncology*, Fourth Edition. DeVITA, V. T. JR., HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A. (eds): J. B. LIPPINCOTT Co., Philadelphia 1993, pp. 1126–1151.
- [11] EINHORN, L. H.: Clinical trials in testicular cancer. Charles, F. Kettering Prize. *Cancer*, May 15, 1993, Vol. 71, No. 10.
- [12] FUNG, C. Y., GARNICK, M. B.: Clinical stage I carcinoma of the testis: a review. *J. Clin. Oncol.*, Vol. 6: 734–750 (1988).
- [13] GERMÁ LLUCH, J. R., SEGUI PALMER, M. A., CLIMENT DURÁN, M. A., BLANCO GUERRO, R. et al.: Intensive chemotherapy in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *European Urology* 21: 287–293 (1992).
- [14] GELS, M. E., HOEKSTRA, H. J., SLEIFER, D. TH., MARRINK, J., BRUIJN, H. W. A DE, MOLENAAR, W. M., FRELING, N. J. M., DROSTE, J. H. J., SCHRAFFORDKOOFS, H.: Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours and consequences for further follow up: a single-center 10-year experience. *J. Clin. Oncol.*, Vol. 13: pp. 1188–1194 (1995).
- [15] HOSKIN, P., DILLY, S., EASTON, D., HORWICH, A., HENDRY, W. E., PECKHAM, M. J.: Prognostic factors in stage I nonseminomatous testicular tumours managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, Vol. 4: pp. 1031–1036 (1986).
- [16] HORWICH, A., DEARNALEY, D. P.: Treatment of Seminoma. *Seminars in Oncology*, Vol. 19, No. 2. (April): pp. 171–180 (1992).
- [17] JAVADPOUR, N.: Management of serum and cellular markers in testicular cancer. Principles and management of testicular cancer. Ed.: JAVADPOUR, N. Thieme Inc. New York, pp. 155–165 (1986).
- [18] KENNEDY, B. J., TORKELSON, J. L., FRALEY, E. E.: Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell cancer of the testis. *Cancer* 73: 1485–1489 (1994).
- [19] LEWIS, C. R., FOSSA, D., MEAD, G., TEN BOKKEL HUININK, W. et al.: BOP/VIP – A new platinum-intensive chemotherapy regimen for poor prognosis germ cell tumours. *Annals of Oncology* 2: 203–211 (1991).
- [20] LOEHRER, P. J.: Ifosfamide in testicular cancer. *Seminars in Oncology*, Vol. 17, No. 2, Suppl. 4 (April): 2–5 (1990).
- [21] MOTZER, R.: Ifosfamide-based chemotherapy for patient with resistant germ cell tumor: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Seminars in Oncology*, Vol. 19: 8–12 (1992).
- [22] MOTZER, R. J., BOSL, G. J.: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent advance and future directions. *Review* Vol. 84, No. 22, Nov. 18 (1992).
- [23] PECKHAM, M. J., BARRETT, A., LIEW, K. H., HORWICH, A. et al.: The treatment of metastatic germ cell testicular tumors with bleomycin, etoposid and cisplatin (BEP). *Br. J. Cancer* 47: 613 (1983).

- [24] PIZZOCARO, G., SALVIONI, R., PIVA, L., FAUSTINI, M. et al.: Modified cisplatin, etoposid (or Vinblastine) and ifosfamide salvage therapy for male germ cell tumors. Long-term results. *Annals of Oncology* 3: 211–216 (1992).
- [25] PRETI, H. A., LOGOTHETIS, C. J.: Testicular Cancer. *Medical Oncology* (A comprehensive review). P. R. R. HUNTINGTON, New York: 297–311 (1994).
- [26] SCHMOLL, H. J.: Biology and treatment of testicular cancer. The role of haematopoietic growth factors. *Consultant Series* No. 10 (1993).
- [27] WANDL, U. B., GÜNZEL, K., KATH, R., SCHEULEN, M. E. et al.: Treatment of high-risk, nonseminomatous testicular cancer with cisplatin, ifosfamide and bleomycin: Long-term results. *Annals of Oncology* 3: 123–126 (1992).
- [28] UICC technical report series. *Manual of cancer therapy*. Third edition 56: p. 131 (1981).
- [29] WILLIAMS, S. D., BIRCH, P., GRECO, F. A., EINHORN, L. H.: Comparison of cisplatin + bleomycin + either Vinblastine or VP-16 in disseminated testicular cancer. *Prog. Clin. Biol. Res.* 153: pp. 219–223 (1991).

Eredmények késleltetett RLA-val heretumoros betegeknél

Th. Otto–M. Goepel–S. Krega–H. Rübben

1979-től 1992-ig 149 beteget operáltunk előrehaladott, nonseminomás heretumor miatt, kezdeti kemoterápia után halasztott retroperitonealis lymphadenectomiával.

A 64 hónapos átlagos nyomon követési idő után a 149-ből 56 beteg halt meg tumor miatt (DOD 31%). A műtéti mortalitás 0% volt. Műtét szempontjából rizikófaktor a markerkonverzió hiánya a halasztott RLA végzésének idején. A 26-ből 20 beteg AFT- és/vagy béta-HCG-értéke volt emelkedett a halálakor. A 26-ből 6 beteg gyógyult meg a kemoterápia után hiányzó markerkonverzió ellenére a halasztott lymphadenectomia révén.

A retroperitonealis residualis tumor nagysága további diagnosztikus kritériumot jelent. Amennyiben a residualis tumorszövet kisebb 5 cm-nél, a korrigált halálozási arány 24%. Kemoterápia után észlelt kiterjedt retroperitonealis tumorszövet esetén (bulky disease) szignifikánsan magasabb halálozási arányt találtak (DOD 49%).

Kemoterápia utáni fennmaradó tumorresiduum a különböző szervrendszerekben prognosztikusan további kedvezőtlen faktort jelent. 17 betegnél bizonyítottak kemoterápia után tumormanifesztációt más szervrendszereken a retroperitoneumon kívül. A 17-ből 12 beteg tumor következtében meghalt.

Nagy jelentősége van a műtéti radikalitásnak. A prognózis jóval kedvezőtlenebb, ha makroszkópos tumorszövet-residuum marad vissza műtét után (R2 reszekció), mint a teljes tumoreltávolítás esetében (R0 reszekció). A korrigált halálozási arány (DOD) az R2 reszekciós betegeknél 90%, az R0 reszekciósoknál 24%.

A műtét tekintetében a következő tényezők jelentenek kedvező prognózist a nonseminomás germinális daganatok műtéti kezelésében:

1. Induktív kemoterápia utáni markercsökkenés.
2. A retroperitonealis resttumor nagysága kisebb mint 5 cm.
3. Komplet retroperitonealis tumoreltávolítás lehetséges (R0 reszekció).
4. Valamennyi távoli residualis metasztázis eltávolítása lehetséges.

Betegek és módszerek

1979-től 1992-ig az Esseni Urológiai Klinikán 149 betegen végeztek halasztott retroperitonealis lymphadenectomiát megelőző indukzív kemoterápia után. A kemoterápia 1987-ig szekvenciálisan alternáló séma szerint folyt (cisplatin, vagy adriamycin és bleomycin vagy Vinblastin) átlagosan 8 kúrán át. 1988 után a kemoterápia a PEB-séma szerint történt (cisplatin, etoposid, bleomycin). RLA-t markerkonverzió és residualis retroperitonealis tumorszövet esetében a 149-ből 123 betegnél végeztek. Az RLA időpontjában a 149-ből 26 betegnél volt perzisztáló markeremelkedés. Az átlag 72 hónapos nyomon követés során a műtét szempontjából fontos tényezőket, mint a residualis daganat nagysága, helye, száma, a műtéti reszekció módja és a markerváltozások (R0, R1, R2) vetettük egybe a túléléssel.

Eredmények

Összesen 149 nonseminomás germinálsejtes tumoros beteget – átlag 28 éves életkorúak – vizsgáltunk a halasztott RLA időpontjában.

A preoperatív kemoterápia átlagosan 6 kúra után a PEB-séma szerint és 8 kúra a szekvenciálisan alternáló kemoterápia sémája szerint folyt. A 64 hónapos átlagos nyomon követési idővel a betegek 69%-a meggyógyult, 31%-uk (46 beteg) tumor következtében halt meg. A 46-ból 20 beteg volt az RLA végzésének időpontjában markerpozitív (1. táblázat).

1. táblázat. Kemoterápia utáni tartósan emelkedett markerű betegek halasztott RLA-jának eredményei

Az RLA-val meggyógyított betegek (NED) átlagos utánkövetési ideje 52 hónap

n	NED	DOD
26	6	20

NED = No Evidence of Disease
DOD = Death of Disease

A 26-ból összesen 6 beteget sikerült a hiányzó tumormarker-konverzió ellenére meggyógyítani. 123 beteg közül 119-nél volt lehetőség a residualis tumor nagyságának pontos meghatározására. 74 betegnél a retroperitonealis tumor kemoterápia után ≤ 5 cm, 41 betegnél pedig 5 cm-nél nagyobb. A residualis tumor nagyságának prognosztikai jelentősége van. A betegek 49%-a, akiknek 5 cm-nél nagyobb retroperitonealis tumoruk volt, daganat következtében halt meg. Ezzel ellentétben az 5 cm-nél kisebb tumorszövettel rendelkező betegek 76%-a meggyógyult (2. táblázat).

2. táblázat. A residualis tumorszövet nagyságának és a betegség lefolyásának összefüggése

119/123 az RLA idején markerkonverziót mutató betegnél

	Residualis tumor	
	≤5 cm	>5 cm
NED	56 (76%)	21 (51%)
DOD	18 (24%)	20 (49%)

Abban az esetben, ha a residualis tumorszövet kettő vagy több szervrendszerben volt megfigyelhető, a prognózis kedvezőtlenül alakult: a 17 betegből 12 tumor miatt meghalt, és csak 5 gyógyult meg (3. táblázat).

3. táblázat. A retroperitonealis és más szervrendszerei tumoros beteg kórlefelvása

(4 betegnél májmetasztázis, 11-nél tüdőmetasztázis, 2-nél mediastinalis és supraclavicularis nyirokcsomó-metasztázis)

NED	5	29%
DOD	12	71%

Nagy jelentőségű a reszekció mértéke; ha komplett tumorreszekció történik, a prognózis jóval kedvezőbb, az ilyen betegek túlélési aránya 76%. Ezzel ellentétben makroszkópos tumorresiduum esetén a betegek 90%-a meghalt (4. táblázat).

4. táblázat. Korrigált halálozási arány a műtéti reszekció függvényében

	R0	R2
DOD		
n	24/100	17/19
%	24	90

R0 = teljes tumoreltávolítás

R2 = makroszkópos tumorresiduum

A betegség további lefutása szempontjából nagy jelentőségű a retroperitonealis tumorszövet hisztopatológiai lelete. Ha különbséget teszünk élő tumor, érett teratoma, heg, illetve necrosis között, akkor a korrigált halálozási arány élő tumor esetén 53%, érett teratomájú betegeknek 18%. Ha a szövettani vizsgálat kizárólag csak heget vagy necroticus residualis szövetet ír le, a halálozási arány 14% (5. táblázat).

5. táblázat. Korrigált halálozási arány az RLA hisztológiai eredményének függvényében

	DOD	%
Élő tumor	25/47	53
Teratoma	3/17	18
Heg/necrosis	8/56	14

Megbeszélés

Eredményeink azt bizonyítják, hogy kemoterápia után is kimutatható residualis élő tumorszövet esetén a betegek rossz prognózisa, s csak műtéti metasztázis-reszekció útján gyógyíthatók meg. A kedvezőtlen prognózisú betegcsoport olyan egyedekből áll, akikben a kemoterápia után a markerek nem normalizálódtak. E betegek prognózisa infaustnak tekinthető. Műtéti metasztázis-eltávolítással a 26 betegből 6-ot sikerült meggyógyítani. Más munkacsoportok új vizsgálati eredményei is alátámasztják azt a hipotézist, amely szerint a betegek kb. 1/4-e a kedvezőtlen prognózis ellenére profitál a metasztázis-reszekcióból (Wood és mtsai 1992, Saxmann 1992).

Az a tény, hogy a hisztológiai feldolgozás során az esetek 47%-ában heget és necrosist találnak, felveti azt a kérdést, vajon nem lehetne-e a betegek felénél megelőzni a retroperitonealis lymphadenectomiát. Wood és mtsai 1992. évi vizsgálataihoz hasonlóan mi sem találtunk olyan biztos elkülönítő jegyeket, amelyek alapján a residualis tumor dignitására következtetni lehetne. Sem a képalkotó vizsgálati eljárások, sem a primer tumor hisztológiai lelete és a markerváltozások jellege a markerkonverzió bekövetkeztéig nem engednek következtetéseket levonni a residualis szövet dignitására vonatkozóan (Wood és mtsai 1992). Az új, eddig összesen 8 betegnél elvégzett pozitronemissziós tomográfia (Boeckmann és mtsai 1995) sem képes különbséget tenni az élő tumorszövet és necrosis között. A halasztott retroperitonealis lymphadenectomia indikációját képezi tehát bizonyítható és mérhető tumorjelenlét a parciális remisszió bármilyen formája mellett. A residualis tumor nagysága sem enged élő tumorszövet jelenlétére következtetni. Még ha az 5 cm-es vagy annál kisebb residualis tumorban a vitális tumor aránya lényegesen alacsonyabb is, élő tumorrészek és teratomarészek találhatók bennük. Nem terjedtek el azok a próbálkozások, amelyek szelekciós kritériumként kísérelték meg bevezetni a retroperitonealis tumortömeg százalékos megkisebbedését a primer tumor hisztológiájával és a heretumor markereszközökkel kombinációban (Fossa és mtsai 1989, Donohue és mtsai 1987). Megfelelő prognosztikai befolyásoló tényezőnek bizonyul a residualis retroperitonealis tumorszövet teljes eltávolítása. Hendry és mtsai

(1993) megállapításaival összhangban (Steyerberg és mtsai 1993, Fox és mtsai 1993, Logothetis és mtsai 1982) az R0 reszekción átesett betegek túlélési és gyógyulási kilátásai szignifikánsan jobbak, mint azon betegeké, akiknek mikroszkopikus vagy makroszkopikus residualis tumoruk maradt vissza.

További problémát jelentenek azok a betegek, akiknek a retroperitoneumon kívül más szervrendszerekben is metasztázisuk van. Quist és mtsai (1991) norvég munkacsoportjának eredményeihez hasonlóan a mi adataink alapján is fontos a teljes metasztatikus tumortömeg komplett eltávolítása. A retroperitoneum szövettani leletéből nem lehetséges más szerváttétek dignitására visszakövetkeztetni. Így pl. a betegek felénél különböző, egymástól eltérő histopatológiai eredmény található a kivett tumorra vonatkozóan (Quist és mtsai 1993, Tiffany és mtsai 1986, Gerl és mtsai 1994). Ezekből az adatokból arra következtetünk, hogy a különböző szervrendszerek metasztázisainak parciális remissziójánál valamennyi észlelt tumort el kell távolítani.

Bár az itt ismertetett vizsgálatok keretén belül nem történt a szekvenciálisan alternáló kemoterápia és a PEB-séma szerint kivitelezett polikemoterápia randomizált összehasonlítása, mégis megállapítható, hogy a PEB-terápiában részesült betegek gyógyulási aránya szignifikánsan magasabb. Ezek az eredmények megegyeznek Scheulen és mtsai (1980), Williams és mtsai (1987) és Einhorn és Donohue (1977) vizsgálataival.

A műtéti mortalitás a mi beteganyagunkban 0% volt, 14%-os intraoperatív komplikációs arány mellett. Posztoperatív szövődmények a betegek 22%-ában léptek fel, ezek 64%-a volt lymphokele.

Adataink alátámasztják, hogy a műtéti metasztázis-eltávolítás a non-seminomás germinális sejtes daganatok kezelésének elengedhetetlen része és mindazon esetekben indikált, amikor kemoterápiával nem sikerül teljes remissziót elérni.

Irodalom

- [1] BOECKMANN, W., KAMPS, H., WOLFF, J. M., BARES, R., DOHMEN, B., JAKSE, G.: PET-FDG-Imaging of metastatic germ cell tumors – potential role in evaluation and management. *J. Urol.* 153 (Suppl.): 424 A (1995).
- [2] DONOHUE, J. P., ROWLAND, R. G., KOPECKY, K., STEIDLE, C. P., GEIER, G., NEY, K. G., EINHORN, I. H., WILLIAMS, S. D., LOEHRER, P. J.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J. Urol.* 137: 1176–1179 (1987).
- [3] DONOHUE, J. P., FOSTER, R. S., ROWLAND, R. G., BIHRLE, R., GEIGER, G.: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J. Urol.* 144: 287–292 (1990).

- [4] EINHORN, L. H., DONOHUE, J. P.: Cis-diamminedichloroplatinum, Vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 87: 293–298 (1977).
- [5] FOSSA, S. D., AASS, N., OUS, S., HOIE, J., STENWIG, A. E., LIEN, H. H., PAUS, E., KAAHLUS, O.: Histology of tumor residuals following chemotherapy in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. *J. Urol.* 142: 1239–1242 (1989a).
- [6] FOSSA, S. D., OUS, S., LIEN, H. H., STENWIG, A. E.: Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J. Urol.* 141: 557–559 (1989b).
- [7] FOX, E. P., WEATHERS, T. D., WILLIAMS, S. D., LOEHRER, P. J., ULBRIGHT, T. M., DONOHUE, J. P., EINHORN, L. H.: Outcome analysis for patients with persistent non-teratomatous germ cell tumor in postchemotherapy lymph node dissections. *J. Clin. Oncol.* 11: 1294–1299 (1993).
- [8] GERL, A., CLEMM, C., SCHMELLER, N., DIENEMANN, H., WEISS, M., KRIEGMAIR, M., LOHRS, U., WILMANNS, W.: Sequential resection of residual abdominal and thoracic masses after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 70: 960–965 (1994).
- [9] HENRY, W. E., A HERN, J. W., HETHERINGTON, J. W., PECKHAM, M. J., DEARNALEY, D. P., HORWICH, A.: Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours: prognostic value and therapeutic benefit. *Br. J. Urol.* 71: 208–213 (1993).
- [10] LOGOTHETIS, C. J., SAMUELS, M. L., TRINADÉ, A., JOHNSON, D. E.: The growing teratoma syndrom. *Cancer* 50: 1629–1635 (1982).
- [11] LORIGAN, J. G., EFERKHARI, E., DAVID, C. L., SHIRKHODA, A.: The growing teratoma syndrome: an unusual manifestation of treated, nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *AJR* 151: 325–329 (1988).
- [12] QVIST, H. L., FOSSA, S. D., OUS, S., HOIE, J., STENWIG, A. E., GIERCKSKY, K.-E.: Post-chemotherapy tumor residuals in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. Is it necessary to resect all residual mass? *J. Urol.* 145: 300–303 (1991).
- [13] SAXMANN, S.: Salvage therapy in recurrent testicular cancer. *Sem. Oncol.* 19: 143–147 (1992).
- [14] SCHEULEN, M. E., BIERBAUM, W., NIEDERLE, N., EICKENBERG, H. U., HOLFELD, H., SEEBER, S., SCHMIDT, C. G.: Sequentiell alternierende Chemotherapie nichtseminomatöser Hodentumoren mit Velbe/Bleomycin und Adriamycin/Cisplatin. II. Langzeit-Ergebnisse einer Studie bei 140 Patienten mit retroperitonealer Metastasierung (Stadium II). *Klin. Wochenschrift* 58: 823–828 (1980a).
- [15] SCHEULEN, M. E., HIGI, M., SCHILCHER, R. B., MEIER, C. R., SEEBER, S., SCHMIDT, C. G.: Sequentiell alternierende Chemotherapie nichtseminomatöser Hodentumoren mit Velbe/Bleomycin und Adriamycin/Cisplatin. I. Langzeit-Ergebnisse einer Rand-Studie bei 71 Patienten mit pulmonaler Metastasierung (Stadium IV). *Klin. Wochenschrift* 58: 811–821 (1980b).
- [16] STEYERBERG, E. W., KEIZER, H. J., ZWARTENDIJK, J., VAN RIJK, G. L., VAN GROENINGEN, C. J., HABBEMA, J. D. F., STOTER, G.: Prognosis after resection of residual masses following chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular cancer: a multivariate analysis. *Br. J. Urol.* 68: 195–200 (1993).
- [17] STOMPER, P. C., KALISH, L. A., GARNICK, M. B., RICHIE, J. P., KANTOFF, P. W.: CT and pathologic predictive features of residual mass histologic findings after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Can residual malignancy or teratoma be excluded? *Radiology* 180: 711–714 (1991).

- [18] TIFFANY, P., MORSE, M. J., BOSL, G., VAUGHAN, E. D. JR., SOGANI, P. C., HERR, H. W., WHITMORE, W. F. JR.: Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 57: 978-983 (1986).
- [19] VAHLENSIECK, E. W., JAEGER, N., WIDMANN, T.: Ursachen, Prävention und Behandlung von Komplikationen der Lymphadenektomie beim Hodentumorpatienten. *Urologe (A)* 24: 137-141 (1985).
- [20] WILLIAMS, S. D., BIRCH, R., EINHORN, L. H., IRWIN, L., GRECO, A. F., LOEHRER, P. J.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either Vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.* 316: 1435-1440 (1987a).
- [21] WILLIAMS, S. D., STABLEIN, D. M., EINHORN, L. H., MUGGIA, F. M., WEISS, R. B., DONOHUE, J. P., PAULSON, D. F., BRUNNER, K. W., JACOBS, E. M., SPAULDING, J. T., DE WYS, W. D., CRAWFORD, E. D.: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 317: 1433-1438 (1987b).
- [22] WOOD, D. P., HERR, H. W., HELLER, G., VLAMIS, V., SOGANI, P. C., MOTZER, R. J., FAIR, W. R., BOSL, G. J.: Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J. Urol.* 148: 1812-1816 (1992a).
- [23] WOOD, D. P., HERR, H. W., MOTZER, R. J., REUTER, V., SOGANI, P. C., MORSE, M. J., BOSL, G. J.: Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 70: 2354-2357 (1992b).

Hazai tapasztalatok salvage és second look RLA-val

Kisbenedek László–Bodrogi István–Szeldeli Péter–Baki Márta,
Tenke Péter–Horti József–Vincze Lajos

A rosszindulatú heredaganatok, bár az összdagatanatok kis részét képezik, mégis különös jelentőségűek. Elsősorban azért, mert a 20–35 év közötti fiatal férfiak leggyakoribb rosszindulatú megbetegedései.

Másodsorban azért, mert számuk egyre szaporodik, pl. az Egyesült Államokban évi 5000 fiatal férfi betegszik meg rosszindulatú heredaganatban. Stone [27] adatai szerint a hererákok előfordulási gyakorisága számos országban 2–3-szoros mértékben emelkedett az elmúlt 4 évtizedben. Klujber [21] is előfordulásuk szaporodását mutatta ki Magyarországon.

Harmadsorban azért is, mert a multidiszciplináris, komplex kezelés a rosszindulatú heredaganatok esetében érte el a legjobb eredményeket a szolid daganatok közül. Még a nagy tömegű, ún. „bulky” retroperitoneális áttétes (UICC-stádium II/B bulky), sőt a haematogén szórású esetek (UICC-stádium III) 60–85%-a is túléli daganatos betegségét.

Ez az eredmény több terület kétévtizedes fejlődésének köszönhetően alakult ki. Elsődlegesen a ciszplatin-tartalmú kombinált kemoterápiának köszönhetően, de szerepet játszottak benne a klinikai stádium meghatározásában bevezetett új képalkotó eljárások (UH, CT), a specifikus tumormarkerek (AFP, β -HCG), s nem utolsósorban a sebészi beavatkozás helyének módosítása.

A 70-es években az előrehaladott stádiumban lévő heredaganatok sebészi kezelésében a sebészi cytoreductio, az ún. „debulking” játszott főszerepet [11, 23].

Donohue [6] és Einhorn [10] bizonyították a 80-as évek elején, hogy jobb induktív kemoterápiát követően, mintsem előtte operálni, s az eredmények csaknem kétszer jobbak mind a túlélés, mind a szövődmények és a helyi kiújulás vonatkozásában. A sebészi beavatkozás elsődleges szerepe adjuváns szerepbe ment át.

Az induktív kemoterápiát követően végzett salvage RLA multidiszciplináris kezelési módnak több előnye van:

1. Az inductív kemoterápia hatására a tömeges (bulky) retroperitoneális metasztázisok regressziója jön létre [6, 14, 18].

2. A kemoterápia a retroperitoneális áttét benignus transzformációjához vezet, mintegy 40–40%-ban necrosis/fibrosis és érett teratoid-degenerátum, 20%-ban élő, aktív carcinoma marad vissza [7, 12, 17, 19, 25].

3. A salvage RLA ma az egyetlen mód a retroperitoneális daganat maradék természetének pontos megítélésére. Az UH és CT „understaging” aránya 20–40% [6, 14, 26, 28]. A markernegativitás sem zárja ki a malignitást a retroperitoneális maradékban [1, 2, 20]. Donohue [8, 9], Fossa [12] és Toner [30] több klinikai prognózist meghatározó faktor együttes alkalmazásával is csak 20%-os falsnegatív rizikóval tudták megjósolni a necrosis/fibrosis szövettani diagnózist a daganatmaradékban.

4. A posztkemoterápiás szövettan a további kemoterápia vezérfonala [3, 4]. Necrosis/fibrosis komplett reszekciója esetén kemoterápia a műtét után nem szükséges, érett teratoid-degenerátum eltávolítását követően 2–4 szériakiégés, carcinomás maradék eltávolítása után pedig salvage kemoterápia indokolt [17, 25].

5. A posztkemoterápiás szövettan döntő mértékben megszabja a prognózist. Carcinomás maradékkal a betegek 44–66%-a, necrosis/fibrosis szövettani lelettel 77–89%-a, míg érett teratoid-degenerátummal 84–93%-a marad életben [4, 17, 30].

Saját eredményeinket az alábbiakban ismertetjük.

1982-ben vezettük be a primer sebészi debulking helyett a posztkemoterápiás salvage RLA-t az előrehaladott stádiumbeli heredaganatok kezelésében, az Országos Onkológiai Intézzel együttműködve. 1993-ig 100 beteget kezeltünk, akik közül 19 retroperitoneális daganatmaradéka volt nem reszekálabilis, vagyis 81 salvage műtétet végeztünk.

A klinikai stádiumbeosztásra az UICC beosztását használtuk, előrehaladott állapotbeli, a II/B bulky (tömeges, 5 cm-nél nagyobb retroperitoneális nyirokcsomóáttétek) és a III (haematogén áttétek retroperitoneum-érintettséggel vagy anélkül) stádium. A klinikai stádium meghatározásában 1988-at követően mind a CT, mind az UH, mind pedig a markerek (AFP, béta-HCG) rendelkezésünkre álltak. Ez befolyásolta alapvetően a műtéti indikációt: előtte az inductív kemoterápiát (PVB – cisplatin–Vinblastin–bleomycin) követően minden beteget (CR és PR) megoperáltunk, azóta csak a részleges klinikai remisszióba (PR) jutottakat. Egyetlen kontraindikáció volt, a kemoterápiát követően magasan maradt markerszint.

Vizsgáltuk a műtét előtti inductív kemoterápiás kúrák számának és az elért klinikai remisszió fokának jelentőségét az egész beteganyagot (100 beteg) illetően. Az egyéb prognosztikai tényezők, pl. műtéti radikalitás esetén a salvage RLA-án átesett 81, posztkemoterápiás szövettan esetében a szövettani eredménnyel rendelkező 96 beteg adatait értékeltük.

1. táblázat. Az indukzív kemoterápiás kúrák számának összefüggése egyéb tényezőkkel

PVB-indukciók száma	Beteg-szám	Posztkem. szövettan	Beteg sorsa	Operabilitás	Marker+
1-4 PVB-kúra	40	Carcinoma 13 Érett teratoma 2 Necrosis/fibrosis 24 Szövettan nincs 1	NED 30 Tü. exit 10 Tü. él -	33 (83%)	1
5-9 PVB-kúra	38	Carcinoma 18 Érett teratoma 4 Necrosis/fibrosis 15 Szövettan nincs 2	NED 26 Tü. exit 10 Tü. él 2	33 (86%)	14
6 PVB+ second vagy third line	22	Carcinoma 10 Érett teratoma 5 Necrosis/fibrosis 5 Szövettan nincs 2	NED 13 Tü. exit 6 Tü. él 3	15 (68%)	6
	100	100	100	81%	21%

Az ideális indukzív kemoterápiás kúrák számát négynek véve [14], betegeinket 3 csoportba soroltuk, s értékeltük összefüggését a posztkemoterápiás szövettannal, a beteg sorsával, az operabilitással és a markerpozitívan maradtak számával, amit az 1. táblázatban foglaltunk össze.

Másik jelentős preoperatív tényező, amit elemeztünk, az indukzív kemoterápiával elért klinikai remisszió mértéke, komplett (CR) vagy inkomplett (PR), esetleg változatlan, stacioner retroperitoneális helyzet (SD). Adataink feldolgozását a 2. táblázat részletezi.

2. táblázat. A klinikai remisszió fokának összefüggése egyéb tényezőkkel

Kemoterápiás válasz	Posztkemoterápiás szövettan	Beteg sorsa	Túlélés (%)
Klinikai CR: 40	Carcinoma 9 Érett teratoma 3 Necrosis/fibrosis 26 Szövettan nincs 2	NED 33 Dag. halál 6 Dag. él 1	85
Klinikai PR: 45	Carcinoma 22 Érett teratoma 6 Necrosis/fibrosis 17	NED 32 Dag. halál 11 Dag. él 2	71
Klinikai SD: 15	Carcinoma 7 Érett teratoma 1 Necrosis/fibrosis 5 Szövettan nincs 2	NED 7 Dag. halál 6 Dag. él 2	35

3. táblázat. A klinikai remisszió foka és az operabilitás összefüggése

		Radikális 66	Inkomplett 15	Inoperábilis 19
CR	40	32	5	3
PR	45	27	9	9
SD	15	7	1	7
	100	66	15	19

4. táblázat. A retroperitoneális maradék mérete, szövettan-összefüggése

Maradék átmérő		Élő carcinoma	Érett teratoma	Necrosis/fibrosis	Szövettan nincs
<2 cm:	29	4	1	24	–
2–5 cm:	28	15	1	11	1
>5 cm:	43	19	8	13	3
	100	38%	10%	48%	4%

Vizsgáltuk továbbá a posztkemoterápiás remisszió és a műtéti radikalitás összefüggését is, eredményeinket a 3. táblázat ismerteti.

Értékeltek a retroperitoneális maradék méretének összefüggését a posztkemoterápiás szövettannal, s az eredményeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Vizsgáltuk 96 szövettani lelettel rendelkező betegünk anyagában a posztkemoterápiás szövettani lelet jelentőségét, prognosztikai értékét. Anyagunkban necrosis/fibrosis szövettani lelet 50%-ban, élő carcinomamaradék 39%-ban, érett teratoid-degenerátum pedig 11%-ban fordult elő. Az 5. táblázatban az egyes szövettani leletekhez tartozó túlélést adtuk meg nemzetközi összehasonlításban.

5. táblázat. A posztkemoterápiás szövettan és a kétéves túlélés (%) viszonya

Szerző	Beteg- szám	Necrosis	Érett teratoma	Carcinoma
Geldermann	24	53	88	59
Fossa	101	52	86	58
Toner	185	89	93	54
Jansen	102	53	88	59
Saját	96	84	80	50

6. táblázat. A műtét radikálisának összefüggése egyéb tényezőkkel (No. 81)

Műtét radikális	Beteg sorsa	Posztkemot. szövettan
Radikális 66 (81%)	NED 55 (84%) Daganatos halál 10 Daganattal él 1	Élő carcinoma 21 Érett teratoma 7 Necrosis 38 (58%)
Inkomplett 15 (19%)	NED 9 (60%) Daganatos halál 6 Daganattal él –	Élő carcinoma 10 Érett teratoma – Necrosis 5 (33%)
Összesen 81	81	81

További vizsgálati szempont volt a műtéti radikális (81 beteg) összefüggése a beteg sorsával és a posztkemoterápiás szövettannal (6. táblázat).

Eredményeink konklúzióját a következőkben látjuk.

A posztkemoterápiás retroperitoneális maradékban háromféle szövettani kép alakulhat ki: mintegy 40%-ban necrosis/fibrosis, 40%-ban érett teratoma, míg 20%-ban marad vissza carcinoma [7, 13]. Az utóbbi kettő malignus potenciálja ismert. Az 1. táblázatban az anyagunkban talált posztkemoterápiás szövettani megoszlást mutatjuk, a két éves túléléssel, nemzetközi adatokkal összehasonlítva. Míg a legtöbb túlélés az érett teratoma-szövettannal bíró betegek között van, de a túlélés necrosis/fibrosis esetén is csak valamelyest csökken. A carcinoma maradék túlélése átlagban 50% körüli.

Az indukzív PVB-kúrák számának összehasonlításából a posztkemoterápiás szövettannal, a beteg sorsával, az operabilitással és a markerpozitívan maradt betegek kapcsán (1. táblázat) az alábbi megfigyeléseket tettük:

1. A malignus daganatmaradék aránya a kemoterápiás indukciók számának növekedésével és főképp a váltott kemoterápia szükségességével (ezzel szignifikánsan, $p < 0,05$) párhuzamosan emelkedik (37–55–68%) a retroperitoneális maradékban, és nem szignifikáns emelkedést mutat az érett teratoid-degenerátumok száma (5%-ról 22%-ra).

2. A beteg sorsát vizsgálva megállapítható, hogy a daganatmentes állapotban élők aránya ezzel párhuzamosan csökken (75–68–59%), ennek megfelelően nő a daganatos halálozás. Az első két betegcsoport és a váltott kemoterápiás kombinációra szoruló közötti eltérések szignifikánsak ($p < 0,01$).

3. Az egyes csoportokat operabilitás szempontjából is összehasonlítva látható, hogy az élő tumormaradvány előfordulásának szaporodásával ha statisztikailag nem szignifikánsan is, de csökken a betegek műthetősége (83–76–68%).

4. Legvégül, ugyancsak a malignus daganatmaradék szaporodásával, nő a markerpozitív állapotban maradó betegek száma (3–17–28%), ami az első és a két második betegcsoport közötti szignifikáns eltérést okozza az operabilitásban ($p < 0,01$).

A fenti szignifikáns különbségekből levonható az a következtetés, hogy nem támasztható alá Donohue [6] és Fraley [14] álláspontja, hogy minél több kemoterápiás indukciót kap a beteg, annál valószínűbb, hogy kevesebb lesz az élő carcinoma a daganatmaradékban. Mi fordítottnak találtuk, az indukciók számának növekedésével párhuzamosan nő az élő carcinoma a daganatmaradékban, rontva a túlélést és az operabilitást. Vagyis ha sok, és főleg ha kemoterápiás kombinációváltásra van szükség a részleges klinikai remisszió elérésére, az véleményünk szerint rossz prognosztikai jel, a kemoterápia rezisztens daganatot jelez a retroperitoneális maradékban.

A klinikai remissziós választ elemezve megállapítható (3. táblázat), hogy a kemoterápiával elért klinikai remisszió mértékének csökkenésével párhuzamosan nő a carcinoma előfordulási gyakorisága a retroperitoneális daganatmaradékban [12 versus 28], s ezzel arányosan romlik a daganatmentes túlélés esélye (85–71–35%). A CR- és PR-betegek között a carcinoma előfordulásban a különbség szignifikáns, ahogy mindhárom csoport túlélésében is (p 0,01).

A klinikai remisszió és az operabilitás összefüggését (3. táblázat) vizsgálva megállapítható, hogy a részleges klinikai remissziós csoportban a radikálisan operáltak számának mérsékelt csökkenése mellett megduplázódik az inkompletten operálhatók és az inoperábilis betegek száma (p 0,01). Ez azt jelenti, hogy a salvage RLA radikalitása a részleges remisszióba került betegek esetében döntőbb, a megszorodott carcinomamaradék eltávolításával.

A retroperitoneális maradék méretének a posztkemoterápiás szövettannal való összefüggése (4. táblázat) is világosan arra mutat, hogy minél kisebb fokú a klinikai remisszió, annál nagyobb arányban kell a daganatmaradékban élő carcinomával és érett teratoid-degenerátummal számolni. Míg 2 cm-nél kisebb terimék esetén ez 17%, addig ennél nagyobb méretű maradékokban már 60% (p 0,01). Ezért mi nem tartjuk biztonságosnak a salvage RLA mellőzését vagy módosítását 2 cm-nél nagyobb retroperitoneális daganatmaradékok esetén.

A műtét radikalitását és összefüggéseit (6. táblázat) elemezve megállapítható volt, hogy:

1. A 81 operábilis beteg közül 66 (81%) radikális és 15 inkomplett (19%) műtét történt.

2. A radikálisan és inkompletten operálhatók között a daganatmentes betegek aránya 84%/60%, ezzel párhuzamosan a necrosis/fibrosis szövettani lelet 58%/33%-ban fordult elő. Más szóval az inkompletten operálható betegcsoportban nő, csak nem szignifikánsan a carcinomamaradék aránya (42%-ról 67%-ra), a túlélésben szignifikáns különbség alakul ki (p 0,05). Hasonló szignifikáns különbség található a reszekábilis és nem reszekábilis betegcsoport túlélésében (p 0,01). Vagyis a carcinomamaradék fő prognosz-

tikai szerepe mellett a túlélés meghatározásában a második legfontosabb tényező a műtét radikalitása.

Mindezek kiemelik a carcinomamaradék elsőrendű jelentőségét a daganatmentes túlélés meghatározásában. A salvage RLA szerepe épp ennek a carcinomás maradéknak a sikeres, maradéktalan eltávolításában van. Vizsgálataink szerint különösen döntő fontosságú és szerepe elsődlegessé válik a részleges klinikai remisszióba jutott betegek esetén, ahol nő a carcinomás komponens aránya a maradékban, a klinikai remisszió fokának csökkenésével.

Irodalom

- [1] AMI SIDI, A., REI-KWEN CHION, LANGE, P. H.: Recent reflections on tumor markers. *World J. Urol.* 21: 18 (1984).
- [2] BEHRENDT, H., RINGERT, R. H., PFEIFFER, R., HOMANN, W., HARTUNG, R.: Grenzen der tumormarkerorientierten Verlaufskontrolle beim chemotherapierten, metastasierenden, nicht-seminomatösen Hodentumor. *Urol. Int.* 117: 291 (1977).
- [3] BODROGI I.: A modern chemotherapia eredménye, helye és szerepe a férfiak germinális tumorainak ellátásában. Kandidátusi értekezés, Budapest (1990).
- [4] BODROGI I., BAKI M., HORTI J., LISZKA GY., KISBENEDEK L., BESZNYÁK I., HINDY I., SUGÁR J., ECKHARDT S.: VPB rezisztens germinális heredaganatok secunder chemoterápiája. *Magyar Onkológia* 34: 95 (1990).
- [5] BODROGI I., BAKI M., HORTI J., LISZKA GY., OTTÓ SZ., HINDY I., SUGÁR J., ECKHARDT S., KARLINGER K.: Nem-seminoma típusú metasztatikus, inoperábilis heredaganatok Vinblastin-Cisplatin-Bleomycin kezelése. *Magyar Onk.* 32: 258 (1988).
- [6] DONOHUE, J. P., EINHORN, L. H., WILLIAMS, S. D.: Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: considerations of timing and extent. *J. Urol.* 123: 876 (1980).
- [7] DONOHUE, J. P., ROTH, L. M., ZACHARY, J. M., ROWLAND, R., EINHORN, L. H., WILLIAMS, S. D.: Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy. *J. Urol.* 127: 1111 (1982).
- [8] DONOHUE, J. P., ROWLAND, R. G., KOPECZKY, K., STEIDLE, C. P., GEIER, G., NEY, K. G., EINHORN, L. H., IRWIN, C. P., GRECO, F. A., LOEHRER, P. J.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings on 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J. Urol.* 137: 1176 (1987).
- [9] DONOHUE, J. P., ROWLAND, R. G.: The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 54: 2716 (1984).
- [10] EINHORN, L. H., WILLIAMS, S. D., MANDELBAUM, I. et al.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 48: 904 (1981).
- [11] FEHÉR J. M.: A retroperitoneális lymphadenectomia értéke a heretumoros betegek gyógykezelésében. Kandidátusi értekezés, Debrecen (1992).
- [12] FOSSA, S. D., AAS, N., OUS, S., HOIE, J., STEINWIG, O. H., LIEN, H. H., PAUS, E., KAALHUS, O.: Histology of tumor residuals following chemotherapy in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. *J. Urol.* 142: 1239 (1989).
- [13] FOSSA, S. D., QUIST, H., STEINWIG, A. E., OOS, A., GIERCKSKY, K. E.: Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor mass? *J. Clin. Oncol.* 10: 569 (1992).

- [14] FRALEY, E. E.: Surgery after chemotherapy in nonseminomatous germ cell cancer of the testis. *Progress and Controversies in Oncological Urology*, ALAN R. RISS, Inc., New York (1984).
- [15] FRANG D., FARKAS L., GÖTZ F., SZÉKELY J.: Heretumoros betegek prognózisa a komplex terápiá bevezetése óta. *Orvosi Hetilap* 129: 1041 (1988).
- [16] HERR, T. W., TONER, G. C., GELLER, N. L., BOSL, G. J.: Patients selection for retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors. *Eur. Urol.* 19: 1 (1991).
- [17] JAEGER, N., WEISSBACH, L.: Indikation und Ausmass der Salvage-Lymphadenektomie (LA) beim germinalen Hodentumor. *Aktuelle Urologie* 20: 369 (1979).
- [18] KISBENEDEK L.: A heredaganatok sebészete. *Magyar Urológia* 1: 23 (1989).
- [19] KISBENEDEK L., SZELDELI P., BODROGI I., BAKI M., ECKHARDT S.: Cytoreductive surgery in bulky stage II and III testicular cancer. *Anal. Klin. Bolnice, DR. M. STOJANOVIC, Suppl.* 58: 50 (1991).
- [20] KLEIN, E. A.: Tumor markers in testis cancer. *Urol. Clin. N. A.* 20: 67 (1993).
- [21] KLUJBER V., BAKI M., BODROGI I.: Heredaganatok magyarországi epidemiológiája. *Orvosi Hetilap* 131: 975 (1990).
- [22] KORÁNYI L., FEHÉR J. M.: „Bulky” heretumoros betegek (T1–4, N3–4, M0–1) kezelési stratégiája. *Magyar Urológia* 2: 269 (1990).
- [23] MERRIN, C., TAKITA, H., BEKLEY, S., KASSIS, J.: Treatment of recurrent and widespread testicular tumor by radical reductive surgery and multiple sequential chemotherapy. *J. Urol.* 117: 291 (1977).
- [24] PINTÉR J., SZOKOLY V., BODROGI I.: A rosszindulatú heredaganatok komplex kezelése. *Orvosi Hetilap* 130: 271 (1989).
- [25] PIZZOCARO, G., SALVIONI, R., PASI, M., ZANONI, F., MILANI, A., PILOTTI, S., MONFARDINI, S.: Early resection of residual tumor during cisplatin, vinblastine, bleomycine combination chemotherapy in stage III and bulky stage II nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 56: 249 (1985).
- [26] SAGALOWSKY, A. A., EWALT, D. H., MOLBERG, K., PERETS, P. C.: Predictors of residual mass histology after chemotherapy for advanced testis cancer. *Urology* 35: 537 (1990).
- [27] STONE, J. M., CRUICKSHANK, D. G., SANDEMAN, T. F., MATTHEWS, J. P.: Trebling incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950–1985). *Cancer* 68: 211 (1991).
- [28] STOMPER, P. C., KALLISH, I. A., GARNICK, M. B., RICHIE, J. P., KANTOFF, P. W.: Radiographic and pathologic predictive features of residual mass histology after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ cell tumors: can residual malignancy or teratoma excluded? *Genitourinary Radiology* 180: 711 (1991).
- [29] TEKUL, S., ÖZEN, H. A., CELEBI, I., ÖZGU, I., ERGEN, L., DEMERCIN, M., REMZI, D.: Postchemotherapy surgery for metastatic germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology* 43: 349 (1994).
- [30] TONER, G. C., PANICEK, D. M., KEELAN, R. T., GELLER, N. L., KIN, S., BAJORIN, D., MOTZER, R. J., SCHER, H. W., MORSEN, M. J., FAIR, W. R., SOGANI, P. C., WHITMORE, W. F., MCCORMACK, P. M., BAINS, M. S., GOSL, G. J.: Adjunctive surgery for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J. Clin. Oncol.* 8: 1683 (1990).
- [31] WOOD, D. P., HERR, H. W., HELLER, G., VLAMIS, V., SOGANI, P. C., MOTZER, R. J., FAIR, W. R., GOSL, G. J.: Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J. Urol.* 148: 1812 (1992).

I. stádiumú, malignus csírasejt típusú heredaganatok terápiája

Bodrogi István

Seminoma

A leggyakoribb monokomponensű malignus, csírasejt típusú heredaganat. A daganat relatíve lassan nő, elsősorban a nyirokút révén metasztatizál. Negatív CT vagy MRI és hasi UH esetén csak 10–20%-ban várható okkult retroperitoneális nyirokcsomó-áttétből a későbbiekben relapsus. Inguinalis kasztráció előtti szérum AFP-negatív, a β HCG pedig 200 mIU/ml alatti értéket mutathat, de a műtét után az utóbbi esetben is fiziológiás értékre kell csökkennie. A tumor jellemzője az extrém radio- és kemoterápia-érzékenység. Ennek megfelel az inguinalis kasztráció utáni kezelési stratégia is.

Standard terápia

Adjuváns radioterápia 25–40 Gy a PAO–PIL (paraaorticus–paraillacalis (fordított Y) mezőkre, napi 1,5–2 Gy frakcióban. Az eredmények kitűnőek. Thomas hét nagy betegszámú tanulmányban [1–7] 1444 adjuváns irradiációban részesült beteg közül 40-ben (3%) mutatott ki relapsust. A relapsusok haematogen szórás eredményei voltak, leggyakrabban a tüdőben jelentek meg, de a májban, csontban és a lágy részekben is előfordultak, és ciszplatin alapú kemoterápiával rendezhetőek voltak. Az 5 éves túlélés 99% volt. Az I. stádiumú seminomában szenvedő betegek meggyógyulása után fontossá vált a késői toxicitás és annak elkerülése. Retrospektív analízis során profilaktikus mediastinalis irradiáció után szignifikáns cardiopulmonáris toxicitást mutattak ki. 15 év után 5,5–13,5% kardiális eredetű elhalálozást találtak a mediastinalis irradiáció után, ezt a kezelést nem kapó 1–2,5%-kal szemben [8, 9, 10] ulcus pepticum 6,5%-ban, krónikus diarrhoea 2,6%-ban jelent meg. A második malignus tumor kockázata az irradiált területen (gastrointestinalis tractusban, húgyhólyagban) 0,1–4,0 növekedést mutatott

[11, 12]. Az előbb leírt késői toxicitást a 3–4000 Gy közötti összdózis után észlelték, de a jelenleg ajánlott és alkalmazott kisebb dózis után még nem telt el hasonló követési idő, ezért megfelelő számú pontos adat még nem áll rendelkezésre. Várhatólag és remélhetőleg lényeges késői toxicitás csökkenéssel számolhatunk. Az I. stádiumú seminomák relatíve kis relapsus kockázata, valamint a radioterápia említett késői toxicitása ösztönözte a kutatókat a surveillance-stratégia megvizsgálására.

Annak ellenére, hogy a tiszta seminoma nem termel AFP-t, a kontrollok során mégis meg kell határoznunk, mert a seminoma áttétei lehetnek nem-seminoma komponensűek is.

Surveillance-t arra alkalmas tumor és beteg esetén is csak akkor ajánlott vállalni, ha a markerek 1 héten belül elkészülnek és a hasi UH-, valamint a CT- vagy MRI-vizsgálat is megfelelő ütemben szervezhető, valamint rendelkezésre áll a megfelelő sugárterápiás eszköz (lineáris akcelerator). Az előbbi feltételek azért szükségesek, hogy a várható relapsust időben – amikor még kis volumenűek az áttétek – felfedezzük és késedelem nélkül ellássuk. A standard radioterápia és a surveillance eredménye csak ebben az esetben azonos.

Surveillance (wait and see, watch and wait)

A magas kasztráció után csak szoros követést végzünk. Sajnos a korai stádiumú seminomának nincs markere, sem a PLAP (placenta-alkalikus foszfatáz), sem az LDH₁ nem bizonyult annak. A torontói Margaret Princess Hospital (MPH) [13, 14], a Royal Marsden Hospital (RMH) [15] és a Dán Cooperative Group (DATECA) [16] nagy surveillance-vizsgálatában a relapsust elemezték. Univariáns analízis során a szövettani típus, a tumor nagysága, a necrosis jelenléte, a rete testis involvációja, valamint a nyirokerek érintettsége mutatott szignifikáns összefüggést a relapsussal. Multivariáns analízis során csak a primer tumor nagysága mutatott független kapcsolatot a relapsussal a következőképpen:

Tumornagyság	Relapsus
>6 cm	36%
5,9–3 cm	18%
<3 cm	6%

583 beteg 30–47 hónap közötti követése során három centrumban relapsusos 12–15 hónap középidővel jelentek meg 19%, 15,5% és 13,4%-ban, 90 beteg közül 81-ben csak a retroperitoneumban, 5-ben inguinalisan. A relapsusba került betegek 94%-át infradiaphragmaticus irradiációval siker-

rült meggyógyítani, viszont az 583 beteg közül 493-nál a radioterápia esetleges késői toxicitását is el lehetett kerülni. A túlélés itt is 99% volt. Hazai körülmények között seminómában a surveillance a beteg felvilágosítása és teljes együttműködése esetén is az alábbi körülmények mellett ajánlható és végezhető: T₁ stádium, a tumor a rete testist nem infiltrálja, a tumor nagysága <3 cm (normális nagyságú herében), a heretumor egygócú, nincs benne necrosis, az ér és nyirokér nem involvált. Magas kasztráció után a markerek (β-HCG, PLAP, LDH) fiziológiásak.

Adjuváns kemoterápia

Az eljárás experimentális vizsgálati szakaszban van. Korlátozott, egy vagy két ciklus carboplatin- vagy ciszplatin-monoterápia [17, 18]. Hosszabb követés és nagy betegszámú kontrollált klinikai vizsgálat szükséges a kérdés eldöntéséhez.

1. táblázat. A vizsgálatok és a követések rendje

	Első vizsgálat t	1–2 év		3–4 év		5–10 év	
		2 havonta	4 havonta	4 havonta	6 havonta	6 havonta	Évente
Anamnézis és fizikális vizsgálat	x	x		x		x	
β-HCG, AFP, LDH	x	x		x		x	
Mellkasi rtg.-felvétel	x	x			x		x
Hasi UH	x	x		x		x	
CT Scan	x		x		x		x (szükség esetén)
Vérkép, kreatinin	x						
ALP, SGOT, SGPT	x						

Nem-seminoma

Szorosan vett I/B stádiumba csak a T₂₋₄, N₀M₀ stádiumú betegek tartoznak. Azonos módon kezeljük – magas kasztráció, unilaterális vagy nerve sparing RLA és 2 ciklus PVB – a magas relapsuskockázatú I/A stádiumú betegeket is. Az I/A stádium (T₁, N₀M₀) kedvezőtlen prognosztikai tényezői:

- tumornagyság >2 cm,
- érinvázio,
- nyirokér-invázio,

- rete testisre való terjedés,
- a T₁ tumor stádiumon belül a tumor multifokális jellege,
- embrionális carcinoma és/vagy choriocarcinoma.

Az I. stádiumú nem-seminomás betegek kezelési elvei

Retroperitoneális lymphadenectomy (RLA ma is „gold standard”-nek számít, mely után csak ellenőrzést végzünk. Előnye a pontos patológiai stádium. Hátránya a lumbális postganglionaris szimpatikus idegek sérülése miatt az ejakulációs zavar (dry vagy retrográd) kialakulása, valamint esetleges korai és késői műtéti szövődmények. Az 1980-as évek első felében hazánkban főleg bilaterális RLA-t végeztek. Ennél az ejakulációs zavar 75–80% volt. Az 1980-as évek közepétől negatív fagyasztott intraoperatív sentinel nyirokcsomó-biopsia esetén csak a daganatos here oldalának megfelelő nyirokcsomókat távolítják el, módosított egyoldali RLA-t végeznek. Ennél a technikánál az ejakulációs zavar csak 25–38%-ban jelentkezett. Az 1980-as évek végén, a 90-es évek elején az egyoldali vagy kis áttétek esetén bilaterális RLA esetén is a sebészi technika további finomítása eredményeként hazánkban is alkalmazták az idegkímélő (nerve sparing) műtéti technikát, az RLA-t, mely után csak 5–10%-ban észlelnek ejakulációs zavart. Főleg az utóbbi műtéti eljárás megjelenésével az I/A stádiumú betegek életminősége jelentősen javult. Ebben a csoportban a betegek relapsuskockázata kicsi, így 90%-ukat főlegesen kezelnék kemoterápiával. Nagyon fontos a relapsus korai felismerése és megjelenésétől függően azonnali sebészi és/vagy kemoterápiás kezelése. Az RLA után patológiailag I. stádiumúnak bizonyult betegekben csak 11,5%-nál alakult ki 2 éven belül (első évben 90%-ukban) metasztázis [16], de az utóbbi esetekben a ciszplatín bázisú kemoterápia alkalmazásával a betegek 98%-a [17] 5 év után is tumormentes volt. Az előbbieken ismertetett lehetséges ejakulációs zavarok miatt az RLA-ra került betegek esetében nagyon fontos a sperma bankolása. A betegeket az első évben havonta, a második évben kéthavonta kell kontrollálnunk. Minimálisan minden kontroll során az AFP-t, a β -HCG-t, mellkasi röntgenfelvételt és három-négyhavonta hasi UH-t kell csináltatnunk.

Surveillance (wait and see, watch and wait), vagyis az ellenőrzés és a megfigyelés módszere

A magas kasztráció után csak kontrollvizsgálat történik. A negatív hasi UH, hasi CT vagy MRI, mellkasi röntgenfelvétel, és AFP, β -HCG ellenére 27–30% körüli understagingre számíthatunk. Éppen ezért a hazai körülmények

között ezt a terápiás lehetőséget csak várhatóan jól együttműködő betegeknek ajánljuk fel, akik a kockázat és az előny teljes ismeretében vállalják a szoros és szigorú kontrollt. A feltételek szigorításával a 30% körüli relapsus 10% körülire csökkenthető [18].

Feltételek:

- tumornagyság < 2 cm (normális nagyságú herében),
- unifokális tumor,
- T₁, N₀M₀ stádium (tunica albuginea, mellékhere, funiculus nem involvált),
- a tumor a rete testist nem infiltrálja,
- nincs ér- és/vagy nyirokér-invázió,
- AFP, β -HCG, LDH a kasztráció után, figyelembe véve a felezési időt is, normális.

A módszer előnye: azon betegeknél, akik nem kerülnek relapsusba vagy akik relapsusban haematogen szórás következtében és/vagy kemoterápiára teljesen meggyógyulnak, nem kell RLA-t végezni, tehát nem lehet ejakulációs zavaruk.

Hátránya: a vizsgálótechnikáknak (CT, MRI, UH) 1 cm alatti retroperitonealis metasztázisok esetén rossz a specificitásuk és a szenzitivitásuk, ami miatt magas százaléku az understaging. A relapsusok 50%-a várhatóan a retroperitoneumban jelenik meg.

Hasonlóan az RLA+ellenőrzés-módszerhez, a szoros követéssel, korai relapsus-felismeréssel, az időben végzett megfelelő sebészi + kemoterápiával, vagy kemoterápiával, a betegség nélküli 5–10 éves túlélés (NED = no evidence of disease) 98–100% [19].

Ellenőrzés és megfigyelés esetén szükséges vizsgálatok

	1. év		2. év	
	havonta	3 havonta	2 havonta	6 havonta
Mellkasi rtg.-felv.	x		x	
Hasi UH	x		x	
CT		x		x
AFP	x		x	
LDH	x		x	
Vérkép	x		x	
CN, Se. creatinin	x		x	

A harmadik évben 3 havonta, a negyedik évben 4 havonta, 5–10 év között 6 havonta, 10 év után évente kontrollvizsgálatokat végzünk, melyek a biológiai markereket, LDH-t, mellkasi röntgenfelvételt, 5 évig évi 2, ezután

évi 1 hasi UH-t jelentenek; ha szükséges, kiegészítésként hasi CT- vagy MRI-vizsgálatot is végzünk. Relapsus esetén azonnal sebészi vagy kemoterápiát kezdünk. Arra törekszünk, hogy a relapsust kis vagy közepes kiterjedésű állapotban szűrjük ki, mert ilyenkor a leghatékósebb a kemo- és/vagy a sebészi terápia. Az együttes kezelés eredménye itt is 98–100%-os, 5–10 éves NED-et mutat. Ezen módszer szintén olyan helyeken ajánlott, ahol a biológiai markervizsgálatokat legalább egy héten belül el tudják végezni és relapsus esetén a beteget sürgősen sebészi és/vagy kemoterápiás kezelésben tudják részesíteni.

Kemoterápia

Experimentális terápia. Az EORTC keretén belül számos ország részvételével folyik olyan vizsgálat, hogy a különlegesen rossz prognózisú csoportokban (érinvázió), amikor a relapsusveszély 48–86%-ra ugrik, magas kasztrációt és 2 ciklus BEP-kezelést végeznek. A jelenleg folyó randomvizsgálat lezárása 10 év múlva ad végleges választ arra a kérdésre, hogy a túlélést illetően azonos-e az eredmény a magas kasztráció + unilaterális RLA, 2 ciklus PVB- vagy BEP-terápiáival. Érinvázió esetén a 2 BEP-ciklus után a korai eredmények jók, csak <5% relapsust észleltek, és a 3 éves NED itt is 98% volt.

Irodalom

- [1] SCHULTZ, H. P., VON DER MAASE, A., ROTH, M. et al.: Testicular seminoma in Denmark 1976–1980. *Acta Radio. Oncol.* 23: 263–270 (1984).
- [2] HAMILTON, C., HORWICH, A., EASTON, D., PECKHAM, M. J.: Radiotherapy for stage I seminoma testis: results of treatment and complications. *Radiother. Oncol.* 6: 115–120 (1986).
- [3] THOMAS, G. M.: Controversies in the management of testicular seminoma. *Cancer* 55: 2296–2302 (1985).
- [4] ZAGARS, G. K., BABAIAN, R. J.: Stage I testicular seminoma: rationale for postorchidectomy radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 155–162 (1987).
- [5] FOSSA, S. D., AASS, N., KAALHUS, O.: Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 383–388 (1989).
- [6] LAI, P. P., BERNSTEIN, M. J., KIM, H. et al.: Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28: 373–379 (1994).
- [7] LESTER, S. G., MORPHIS, J. G., HORNBACK, N. B.: Testicular seminoma: analysis of treatment results and failures. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 353–358 (1986).
- [8] HANKS, G. E., PETERS, T., OWEN, J.: Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24: 1913–1919 (1992).
- [9] PECKHAM, M. J., MCElWAIN, T. J.: Radiotherapy of testicular tumors. *Proc. R. Soc. Med.* 67: 300–303 (1974).

- [10] LEDERMAN, G. S., SHELDON, T. A., CHAFEY, J. T. et al.: Cardiac disease after mediastinal radiation for seminoma. *Cancer* 60: 772–776 (1987).
- [11] HAHN, E. W., FEINGOLD, S. M., NISCE, L.: Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment. A progress report. *Radiology* 119: 223–225 (1976).
- [12] KLEINERMAN, R. A., LIEBERMANN, J. V., LI, F. P.: Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut, 1935–1982. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 68: 139–147 (1985).
- [13] VON DER MAASE, H., SPECHT, L., JACOBSEN, G. K. et al.: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur. J. Cancer* 29A: 1931–1934 (1993).
- [14] BERTHELSON, J. G., SHAKKEBAEK, N. E.: Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil. Steril.* 39: 68–75 (1983).
- [15] OLIVER, R. T. D., EDMOND, P. M., ONG, J. Y. H. et al.: Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29: 3–8 (1994).
- [16] RORTH, M., DAUGARD, G.: Observation and Expectant Management for low-stage seminoma and nonseminoma. In: *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Ed.: VOGELZANG, N. J., SCARDINO, P. T., SHIPLEY, W. U., COFFEY, D. S. WILLIAMS & WILKINS 1016–1021 (1996).
- [17] MCLEOD, D. G., WEISS, R. B., STABLEIN, D. M. et al.: Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: A report from the testicular cancer intergroup study. *J. Urol.* 146: 1178 (1991).
- [18] RAGHAVAN, D., COLLS, B., LEVI, J. et al.: Surveillance for stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: The optimal protocol has not yet been defined. *Br. J. Urol.* 61: 522 (1988).
- [19] SCHMOLL, H. J.: Biology and treatment of testicular cancer. Schmoll, H. J. Gardiner-Caldwell Communications Ltd. 17–33 (1993).
- [20] OLIVER, R. T. D., LORE, S. H., ONG, J.: Alternatives to radiotherapy in the management of seminoma. *Br. Jour. Urol.* 65: 61–67 (1990).
- [21] SCHMOLL, H. J.: Management of early stages of testicular carcinoma. In: *Malignancies of the genitourinary tract*, R. ACKERMANN, V. DIEHL (eds): *Recent Results in Cancer Research*, Springer-Verlag, Berlin 126: 237–255 (1993).
- [22] DONOHUE, J. P., FOSTER, R. S., ROWLAND, R. G. et al.: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J. Urol.* 144: 287–291 (1990).

Nagy dózisú kemoterápiás kezelés és autológ őssejt-transzplantáció rossz prognózisú non-seminomás germinális sejt daganatok kezelésében

G. Somlo

A heredaganatok 10%-a áttétes a diagnózis megállapítása idején. A figyelmeztető tünetek – hátfájás, köhögés, hasi fájdalom, csontfájdalom, fejfájás, emlők megduzzadása a choriogonadotropin hormon (HCG) produkciójának következtében – előrehaladott betegséget jeleznek. A legtöbb heredaganat non-seminomás germinális (60%). A germinális daganatok 10%-a extragonadális, nem a herékben, hanem a retroperitoneumban vagy a mediastinumban található. A heretumorok 40%-a seminoma. A non-seminomás heredaganatok 95%-a gyógyítható. A gyógyulás valószínűsége megfelelő kemoterápiával (cisplatin, VP-16 és bleomycin) 65–70% között van azon betegek között is, akik a III. stádiumban – pl. tüdőáttétel – kerülnek kórismézésre. Kevesebb a gyógyulás esélye, ha máj-, agyi vagy egyéb visceralis áttét található a diagnózis során. A III. stádiumú betegek 3 kategóriába sorolhatók az Indianai Egyetemen kifejlesztett osztályozás szerint, a legrosszabb kategória („előrehaladott stádium”) azokat a heredaganatos betegeket foglalja magában, akiknek

1. extragonadális eredetű tumoruk van (heredaganat nélkül),
2. a tüdőáttétek elfoglalják a mellkas térfogatának több, mint 50%-át,
3. a tüdőben több mint 10 tüdőáttét látható, vagy több tüdőáttét mérete nagyobb, mint 3 cm,
4. tapintható hasi daganatuk és tüdőáttéteik vannak,
5. máj-, csont- vagy agyi áttéteik vannak.

Az Indianai Egyetem osztályozásának megfelelő, előrehaladott stádiumú betegek 58%-a részleges vagy teljes remisszióba kerül, attól függően, hogy hány patológiás tumormarkerük van (1, 2 vagy 3). A remisszió aránya 73, 65 és 45%, attól függően, hogy 1, 2 vagy 3 tumormarker (HCG, LDH és alfa-foetoprotein) emelkedett szintű.

Az előrehaladott stádiumú betegek kevesebb, mint a fele gyógyítható hagyományos kemoterápiával (cisplatin, VP-16 és bleomycin vagy cisplatin, Vinblastin és bleomycin hármas kombinációval) [1]. A visszaeső betegek-

nek körülbelül 20%-a gyógyítható második kemoterápiás kombinációval (ifosfamid, Vinblastin, cisplatin) [2]. Azok a betegek, akiknek a rosszindulatú germinális heredaganata nem került remisszióba, annak ellenére, hogy egy cisplatintartalmú kombinációval kezelték őket, vagy akiknek a daganata 4 héttel a cisplatintartalmú kemoterápiás kombináció befejezése után tovább terjedt (kifejlődött a cisplatin-rezisztencia), nem gyógyíthatók további hagyományos kemoterápiás kombinációkkal.

Egyik nemzetközi osztályozás azokat a non-seminomás heredaganatos betegeket tekinti rossz prognózisúaknak, akikben

1. az alfa-foetoprotein szintje 10 000 ng/ml,
2. a HCG 50 000 nemzetközi egység/l,
3. a laktát-dehidrogenáz (LDH) tízszer magasabb, mint a normális szint,
4. a tumor primeren extragonadális, a mediastinumból ered,
5. lágyrész-áttét van a tüdőn kívül egyéb másik szervben [3].

A Memorial Sloan Kettering Cancer Center beosztásának megfelelően azok a betegek tartoznak az előrehaladott, rossz prognózisú kategóriába, akik daganata

1. mediastinum-eredetű,
2. visceralis áttéttel kerültek diagnosztizálásra,
3. HCG-szintjük tízszer magasabb a normális szintnél,
4. LDH-juk tízszer magasabb a normális értéknél.

Ezeknek a betegeknek mindössze 30–40%-a marad remisszióban a hagyományos kemoterápia kezdetétől számított egy év után [4]. Laboratóriumi kísérletek alapján ismert, hogy bizonyos kemoterápiás gyógyszerek (főleg alkilálók: cisplatin, Alkeran, BCNU, cyclophosphamid) dózisának megduplázása logaritmikusan növeli a daganatsejtek pusztulási arányát és semlegesíti a gyógyszer-rezisztenciát. Az ilyen jellegű klinikai bizonyítékok kevésbé meggyőzőek, de a kezelési eredmények emlőrák, hererák és petefészekrák esetében hasonló tendenciát mutatnak. Miután a cisplatin-rezisztens vagy több fajta kemoterápia ellenére ismételten recidiváló heretumороk gyógyíthatatlanoknak tekinthetők, több kutatócsoport olyan kemoterápiás kombinációkat kezdett kipróbálni, amelyek magasabb dózisban alkalmazták a heretumороk kezelésében leghatásosabb gyógyszereket. Droz és munkatársai 17 rossz prognózisú recidiváló és cisplatin-rezisztens beteget kezeltek kétszeres dózist tartalmazó cisplatin ($40 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ nap}$), etopozid és cyclophosphamid kombinációval és autológ csontvelőátültetéssel. Négy betegük a részleges remisszióból a csontvelő-transzplantációt követően teljes remisszióba került. Ezek a betegek remisszióban maradtak több mint öt évvel a magas dózisú kemoterápia és az autológ csontvelő-transzplantáció után és gyakorlatilag gyógyultnak tekinthetők. A 11 cisplatin-rezisztens betegségben szenvedő közül öt beteg teljes remissziót ért el, de 2–8 hónapon belül mindegyikük recidivált [5].

Nichols és munkatársa az Indianai Egyetem tapasztalatait írják le a magas dózisú kemoterápia és az autológ csontvelőátültetés szerepéről cisplatin-rezisztens heretumokok kezelésében. 33 cisplatin-rezisztens beteg (állapotuk 4 héttel a cisplatin-tartalmú kemoterápiás kezelés után, vagy legalább 2 cisplatin-tartalmú kemoterápia után rosszabbodott) a következő kezelést kapta: 2×10^8 mononukleáris sejtet aspiráltak kg-ként a csontvelőből. 1200 mg/m² etoposid- és 900–200 mg/m² carboplatinciklus-kezelésben részesültek a következő napokon: -7, -5, -3 és 1×10^8 /kg sejtet transzplantáltak csontvelőből a nulladik napon. Az értékelhető betegek 44%-ában (14 beteg) csökkent a daganat mérete, és 4 beteg teljes remissziót ért el. Három beteg remissziója meghaladta az 1 évet a publikáció idején. A mellékhatások súlyosak voltak: gyomor-bélrendszeri vérzés, gyulladás és hasmenés főleg a magasabb carboplatin-dózissal kezeltéknél fordult elő. Minden egyes kezelési ciklus 4-es fokozatú fehérvérsejt-csökkenést és lázat okozott. ($0,5 \times 10^9$ fehérvérsejtszám átlagosan 24 nap [11–13].) A betegek 7%-a meghalt az első (4 beteg) vagy a második (3 beteg) kezelési ciklusától számított 3 héten belül: májvéna-occlusio, fertőzőes szövődmények (streptococcus és candida albicans) és gyomor-bélrendszeri vérzés volt a halálozás oka [6]. Ugyanezt a kezelési tervet második fázisú protokoll keretében (etoposid 1200 mg/m², carboplatin 1500 mg/m²) recidiváló heredaganatos betegeknél is elvégezték. A betegek 45 százalékában 50%-os tumorcsökkenés történt, és 9 beteg teljes remissziót ért el. Öt beteg daganata remisszióban maradt 1 év után, a betegek 13%-a kezelés okozta fertőzés, vérzés vagy májelégtelenség következtében meghalt [7].

A Memorial Sloan Kettering Cancer Centerben 30, előzőleg kemoterápiával kezelt és cisplatin-rezisztens beteg kapott carboplatin-etoposid-cyclophosphamid-kombinációt és autológ csontvelőátültetést. A betegek 27%-a remisszióba került [8]. Egy összefoglaló cikk közel 200 nagy dózisú kemoterápiával (carboplatin, etoposid és cyclophosphamid vagy ifosfamid) és autológ csontvelőátültetéssel kezelt előrehaladott, rossz prognózisú beteg elemzése alapján 19%-ra becsülte a remisszió esélyét [9]. A cisplatin-rezisztens vagy többszörösen kezelt visszaeső betegeknél mindössze 10–20%-a ér el hosszan tartó remissziót nagy dózisú kemoterápiával és autológ csontvelőátültetéssel.

Broun és munkatársai 23 olyan betegről írták beszámolójukat, akik visszaesésük után először 2 hagyományos ciklusból álló kezeléssel mentek keresztül (Vinblastin, ifosfamid vagy cisplatin, Vinblastin és bleomycin), majd 2 nagy dózisú kezelést kaptak (etoposid 1200–2250 mg/m² és carboplatin 1500–2100 mg/m²) autológ csontvelőátültetéssel. Egy betegük meghalt a hagyományos dózisú kezelés mellékhatásától, 18 beteg befejezte mindkét nagy dózisú kezelési ciklust (39%); 9 beteg teljes, 6 beteg részleges remissziót ért el. 7 beteg remisszióban maradt 26 hónappal a kezelés elkezdése

után is. Egyetlen beteg sem halt meg a transzplantáció komplikációitól. Miután a G-CSF (granulocyte-cell stimulating factor) elérhetővé vált, a betegeket a csontvelőátültetést követően ezzel is kezelték mindaddig, amíg a fehérvérsejtszám nem normalizálódott. Talán ezzel és a betegek jobb általános egészségi állapotával (kevesebb megelőző kemoterápiának voltak kitéve, mint a korábbi, első fázisú klinikai felmérés betegei) magyarázható, hogy a kezeléssel kapcsolatos mortalitás ennyire lecsökkent. Hasonlóan a korábbiakhoz, hányás, hasmenés, csökkent thrombocytaszám, fehérvérsejtszám-csökkenéssel kapcsolatos láz, fertőzés és hosszú távú paraesthesia, valamint enyhe magasfrekvenciás halláscsökkenés volt a leggyakoribb szövődmény [10].

Linkesh és munkatársai 42 beteget kezeltek rezisztens vagy recidív non-seminomás heredaganatok miatt. A betegek 63%-a az Indiana Egyetem szerinti osztályozás legrosszabb kategóriájába tartozott. A kemoterápiás ciklusok carboplatin 200 mg/m² és cyclophosphamid 120 mg/kg kombinációjából álltak.

A betegeket autológ csontvelő- vagy perifériás vér progenitor sejtátültetéssel kezelték. Azok a betegek, akiket non-seminomás extragonadális primer daganattal (7 beteg) vagy ciszplatin-rezisztens tumor miatt kezeltek, nem érték el remissziót. A többi kezelt beteg közül kilencen érték el a hosszú távú remissziót [11]. Rodenhuis és munkatársai 18 recidív vagy ciszplatin-rezisztenciát mutató beteget kezeltek 1–2 ciklus intenzív dózisú carboplatin, cyclophosphamid és thiotepa kombinációval és perifériás vér progenitor sejtranszplantációval. A betegek 50%-a ért el remissziót. Azok közül a betegek közül, akik csak részleges remisszióban voltak a transzplantációt megelőzően, csak egy beteg ért el remissziót. Ezzel szemben 8 olyan beteg, aki már remisszióban volt a transzplantációt megelőzően, hosszú távú remisszióban maradt [12].

A City of Hope National Cancer Centerben 1989 júniusa és 1995 márciusa között 20 olyan non-seminomás germinális sejt daganatos beteget kezeltünk magas dózisú kemoterápiával és autológ csontvelő-, valamint perifériás vér progenitor sejtátültetéssel, akik recidiváltak vagy előrehaladott stádiumban (Indiana Egyetem osztályozása szerint) voltak. 18 férfibeteget – 8 közülük extragonadális tumorról jelentkezett és részleges remisszióban volt – és 2 nő beteget (egyiküket embrionális petefészek-daganattal, a másik mediastinumbeli choriocarcinomával) kezeltünk. A 20 beteg közül ketőnek agyi metasztázisa volt és sugárkezelést is kaptak a transzplantációt megelőzően. A betegek csontvelő- és perifériás vér progenitor sejt gyűjtése után a következő kezelést kapták a transzplantáció előtti 6., 5. és 4. napon: ifosfamid 2 g/m², carboplatin 400 mg/m² és etoposid 20 mg/kg, a nulladik napon került sor az autológ transzplantációra, és a betegek 10 µg/kg G-CSF-t kaptak a fehérvérsejtek számának normalizálódásáig. A kezelés két ilyen

ciklusból állt (2 beteg csak egy kezelési ciklust kapott vesefunkció-romlás és hepatitis kialakulása miatt), de a második ciklus során a 3. és 2. napon is kaptak a betegek ifosfamidot. A kezelés után átlagosan 45 hónappal a betegek 45%-a (9 beteg) remisszióban van, egyikükből műtétileg tüdőrecidívát távolítottak el 3 hónappal a transzplantáció után. A transzplantációtól számított 63 hónap után ez a beteg remisszióban van, az agyi áttéttel diagnosztizált 2 beteg úgyszintén. Egyetlen beteg sem halt meg a kezelésből adódó mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások (hasmenés, hányás, fehérvérsejtszám-csökkenéssel járó lázas állapot) minden hosszú távú szövődmény nélkül megoldódtak. Az autológ transzplantáció napjától számítva (nulladik nap) 11 nap múlva (9–35 nap) az első ciklus és 13 nap múlva (9–19) a második ciklus során tértek vissza a neutrophilsejtek ($0,5 \times 10^9/l$). A thrombocytaszám elérte a $25\,000/\mu l$ -t (9–22 nap) és 13 (11–34 nap) nappal a transzplantáció után [13]. Összefoglalva az ismertetett eredményeket, a következő konklúziókat vonhatjuk le a magas dózisú kemoterápia és az autológ transzplantáció szerepéről a non-seminomás germinális sejtes daganatok kezelésében.

1. A nagy dózisú kemoterápia és az autológ transzplantáció olyan intézetben, ahol a megfelelő szakmai feltételek megvannak, biztonságosan végezhető, és tolerálható mellékhatásokkal jár. A perifériás vér progenitor sejt transzplantációjával és G-CSF alkalmazásával a fehérvérsejt- és thrombocytaszám sokkal hamarabb normalizálódik, mint amikor csak autológ csontvelő kerül transzplantációra [14].

2. Az előrehaladott – de nem cisplatin-rezisztens – daganattal diagnosztizált betegek 30–40%-a gyógyíthatónak tekinthető nagy dózisú kemoterápia és őssejt-transzplantáció segítségével (a tumor legalább részleges remisszióba kerül az első recidívát követően a konvencionális kemoterápiával, a remisszió csak részleges az első konvenció dózisú kemoterápiát követően, a daganat nagyon előrehaladott a diagnózis megállapítása idején).

3. Azoknak a betegeknek, akiknek a tumora cisplatin-rezisztens, vagy akik extragonádalis daganattal (főleg ha a daganat a mediastinumban található) kerülnek kezelésre, legjobb esetben 10–20%-os esélyük van a remisszió elérésére.

A fent ismertetett dolgozatok betegek heterogének a betegség stádiumát és a nagy dózisú kemoterápiát megelőző kezelésüket illetően. A különböző klinikai protokollok nem azonos kemoterápiás gyógyszereket és dózisokat alkalmaznak. A transzplantációt követő remissziók arányát eddig csak retrospektíve lehetett összehasonlítani a konvencionális kezelési kombinációkkal elért eredményekkel. Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg olyan randomizált prospektív klinikai protokoll van folyamatban, amely a Memorial Sloan Kettering Cancer Center osztályozása szerint előrehaladott stádiumú betegeket kezeli (1. mediastinum eredetű extragonádalis tumor,

2. visceralis áttétellel diagnosztizált tumor, 3. a HCG-szint 1000-szer magasabb a normális szintnél, 4. az LDH tízszer magasabb a normális értéknél). A betegek egyik csoportja 4 konvencionális kezelési ciklust kap (cisplatin, etoposid, bleomycin: PEB), a másik 2 ciklust, és csontvelő- vagy perifériás vér progenitor sejt gyűjtése után nagy dózisú kezelésben részesül (carboplatin 600 mg/m², etoposid 600 mg/m² és cyclophosphamid 50 mg/m² a transzplantációt megelőző 4. és 3. napon, transzplantáció a nulladik napon). Kétszáz beteg elemzésére (és több évre) lesz szükség ahhoz, hogy a két kezelési terv között statisztikailag kimutatható különbség észrevehető legyen. Amíg nem ismert a fenti vizsgálat eredménye, nagy dózisú kemoterápia és autológ őssejt-transzplantáció azoknak a betegeknek javasolható, akik előrehaladott, rossz prognózisú csoportba tartoznak a diagnózis megállapításakor, vagy akiknek a tumora nem reagál az elvárásnak megfelelően a hagyományos dózisokat alkalmazó kemoterápiára.

Irodalom

- [1] BIRCH, R., WILLIAM, S., CONE, A., EINHORN, L., ROARK, P., TURNER, S., GRECO, F. A.: Prognostic factors of favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 4: 400–4078 (1986).
- [2] LOEHRER, P. J., EINHORN, L. H., WILLIAMS, S. D.: VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 4: 528–536 (1986).
- [3] MEAD, G. M.: International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumours treated with platinum based chemotherapy; final report of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 14: 235 (1995).
- [4] GELLER, N. L., BOSL, G. J., CHAN, E. Y. W.: Prognostic factors for relapse after complete response in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 63: 441–445 (1989).
- [5] DROZ, J. P., PICO, J. L., GHOSN, M., GOUYETTE, A., BAUME, D., PIOT, G., OSTRONOFF, M., THEODORE, C., BEAUJEAN, E., HAYAT, M.: Long-term survivors after salvage high dose chemotherapy with bone marrow rescue in refractory germ cell cancer. *Eur. J. Cancer* 27: 831–835 (1991).
- [6] NICHOLS, C. R., TRICOT, G., WILLIAMS, S. D., VAN BESIE, K., LOEHRER, P. J., ROTH, B. J., AKARD, L., HOFFMAN, R., GOULET, R., WOLFF, S. N., GIANNONE, L., GREER, J., EINHORN, L. H., JANSEN, J.: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – A phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation.
- [7] NICHOLS, C. R., ANDERSEN, J., LAZARUS, H. M., FISCHER, H., GREER, J., STADTMAUER, E. A., LOEHRER, P. J., TRUMP, D. L.: High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J. Clin. Oncol.* 10: 558–563 (1992).
- [8] MOTZER, R. J., GULATI, S. C., TONG, W. P., MENENDEZ-BOTET, C., LYN, P., MAZUMDAR, M., VLAMIS, V., LIN, S., BOSL, G. J.: Phase I trial with pharmacokinetic analyses of high-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in patients with refractory germ cell tumors. *Cancer Res.* 53: 3730–3725 (1993).

- [9] MOTZER, R. J., BOSL, G. J.: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors. Recent advances and future directions. *J. Natl. Ca. Inst.* 84: 1703–1709 (1992).
- [10] BROWN, E. R., NICHOLS, C. R., TURNS, M., WILLIAMS, S. D., LOEHRER, P. J., ROTH, B. J., LAZARUS, H. M., EINHORN, L. H.: Early salvage therapy for germ cell cancer using high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 73: 1716–1720 (1994).
- [11] LINKESCH, W., GREINIX, H. T., HÖCKER, KRAINER, M., WAGNER, A.: Longterm follow up of phase I/II trial of ultra-high carboplatin, VP16, cyclophosphamide with ABMT in refractory or relapsed NSGCT. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12: 232 (1993).
- [12] RODENHUIS, S., VAN DER WALL, E., TEN BOKKEL HUININK, W. W., SCHORNAGEL, J. H., RICHEL, D. J., VLASVELD, L. T.: Pilot study of a high-dose carboplatin-based salvage strategy for relapsing or refractory germ cell cancer. *Cancer Investigation* 13 (4): 355–362 (1995).
- [13] MARGOLIN, K., DOROSHOW, J. H., AHN, C., HAMASAKI, V., LEONG, L., MORGAN, R., RASCHKO, J., SHIBATA, S., SOMLO, G., TETEF, M.: Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous stem cell support. *J. Clin. Oncol.*, in press.
- [14] SOMLO, G., SNIKINSKI, I., ODOM-MARYON, T., NOWICKI, B., CHOW, W., HAMASAKI, V., LEONG, L., MARGOLIN, K., MORGAN, R. JR., RASCHKO, J., SHIBATA, S., TETEF, M., MOLINA, A., BERENSON, R. J., FORMAN, S. J., DOROSHOW, J. H.: The effect of CD34⁺ selection and various schedules of stem cell reinfusion and G-CSF priming on hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy for breast cancer. Manuscript submitted.

A heredaganatok sugárterápiája

Németh György

A heredaganatok komplex kezelésének első eleme a sebészi kezelés. A komplex terápia részeként a sugárterápia elsősorban az igen sugárérzékeny seminomáknál játszik meghatározó szerepet. A sugárkezelés kevés kivételtől eltekintve a műtét után történik. A sugárterápiás indikáció felállításához feltétlenül szükség van a szövettani leletre, a műtéti leírásra és a stagingvizsgálatok eredményére. Igen fontos a sugárminőség meghatározása is. Lehetőség szerint mindig nagy energiájú fotonbesugárzást kell alkalmazni [7]. A sugárkezelés a-p és p-a mezőkből történik. Mindkét mezőt naponta kezelni kell. A non-seminoma típusú daganatok kevésbé sugárérzékenyek, ezért ez esetben az indikáció csak egyedi.

Seminoma

I. stádium

Korai stádiumokban az orchidectomiát követő adjuváns sugárterápia elengedhetetlen. A besugárzandó céltérfogat a nyirokutakat foglalja magába. Ezen komplex kezelésben részesült betegek 95–98%-ánál teljes gyógyulás várható [2]. Amennyiben a sugárkezelést követően recidíva lépne fel, úgy salvage-terápiával (sugárterápia vagy kemoterápia) a recidívák többsége ugyancsak gyógyítható.

A sugárterápia kétoldali paraaortalis és paracavalis nyirokcsomók, valamint az ipsilateralis magas iliacalis nyirokutak irradiációját jelenti (Hockey-ütő mező) elülső és hátsó opponáló mezőkből. Amennyiben a tumor a tunica albugineaát áttörte (T₂ stádium), vagy a műtét során az inguinalis csatorna, illetve scrotum is sérült (orchiopechia, transscrotalis biopsia, sérvműtét stb.), úgy az ipsilateralis inguinalis és kontralaterális iliacalis és inguinalis nyirokutakat is be kell sugározni. Azon igen ritka esetekben, amikor a scrotum is

tumorosan beszűrt volt (T_4 stádium) vagy transscrotalis biopsia történt, a hemiscrotumot is besugarazzuk. Egyes szerzők szerint a paraaortalis és paracavalis nyirokutak besugárzása elégséges, és az eredmények nem rosszabbak a kiterjesztett mezőknél elérhetőknél, míg az intestinalis mellékhatások lényegesen ritkábbak [3].

A paraaortális (PAO) és az azonos oldali parailiacalis (PIL) mezők sugárkezelésénél a mezőhatárok a következők: felső határ a D. XI. csigolya felső zárólemeze, alsó határnak az os pubis ramus superior margo inferiorját tekintjük.

A vesehilusi nyirokcsomók mindkét oldalon bentfoglaltatnak a mezőkben. A mező egyúttal magába foglalja az azonos oldali medencei régiót is. Ezáltal a canalis inguinalis belső nyílásától, a műtéti heg kezdetétől medialisán fut a mezőszél.

A kiszolgáltatott dózis függ egyrészt az N státustól, valamint az esetlegesen előzőleg már kapott kemoterápiától.

Rekesz alatti sugárkezelésnél azon esetekben, amikor előzőleg kemoterápia nem történt, a dozírozás az N státustól függően a következő: N_0 – 26 Gy, N_1 – 30 Gy, N_2 – 36 Gy, N_3 – 40 Gy. A gerincvelő takarása 30 Gy-t meghaladó összegdózisú irradiáció esetében feltétlen szükséges.

Kemoterápiát követő rekesz alatti nyirokcsomók besugárzásánál dózisdukciót kell végrehajtani: N_0 és N_1 – 26 Gy, N_2 – 30 Gy, N_3 – 36 Gy.

Minden betegnél, akinél az iliacalis régió besugárzásra kerül, az ép here ólomvédelméről gondoskodni kell.

A nagy energiájú fotonbesugárzás hetente az egymást követő 5 napon át történik, 2 Gy gócfrakciókkal.

A „wait and see”-stratégiát számos intézet alkalmazza a seminoma I. stádiumánál. A beteget szigorúan obszerválják és csak a recidíva esetében végzik a posztoperatív sugárkezelést. Ezen felfogás ellen számos tény szól. Egyrészt a képkövető eljárásoknak van felbontási határa, és a már kimutatható recidíváknál sokszor intenzívebb terápiára kényszerülünk. Másrészt problémát okoz világszerte a betegek „szigorú obszervációja”, mivel az előírt kontrollvizsgálatokon gyakran nem jelennek meg. Nem hanyagolható el a betegek pszichés állapota sem, mivel a felvilágosítást követően tudják, hogy a posztoperatív kezelés csak a recidíva fellépése esetén fog elkezdődni. Finanziálisan nézve is kedvezőtlen ez a stratégia, mivel a gyakori kontrollok lényegesen költségesebbek, mint az adjuváns sugárkezelés. További problémát jelent, hogy seminománál nem áll rendelkezésünkre olyan megbízható tumormarker, mely már igen korán jelezné a recidíva jelenlétét.

A szigorú obszervációt legalább 5 évig kell folytatni, mivel a seminomák gyakrabban képeznek késői recidívát, mint a non-seminomás here-tumorkok.

II. stádium

Mint már a fentiekben említettük, számos szerző a paraaortalis és ipsilateralis iliacalis nyirokutak elülső és hátsó opponáló mezőkből történő nagy energiájú fotonbesugárzását elégségesnek tartja. A sugárterápia eredményessége nagymértékben függ a tumoros nyirokcsomók nagyságától. II/A stádiumnál 9%-ban, II/B stádiumnál 18%-ban és II/C stádiumnál 39%-ban figyeltek meg recidívát.

Az egyedüli sugárkezelés II. stádiumban kedvezőtlenebb eredménnyel jár, mint a kombinált terápia. A mezőnagyság növelésének nincs értelme, mivel egyrészt a mellékhatások száma lényegesen emelkedik, másrészt olyan mértékű csontvelő-károsodás lép fel, mely a későbbiekben szóba jövő kemoterápiát lehetetlenné teszi.

II. stádiumú seminomáknál egyes intézetekben elsődleges kemoterápiát végeznek monoterápia formájában (pl. carboplatin), melynek eredményessége az elsődlegesen érintett nyirokrégió sugárterápiájával fokozható. Ezen esetekben a sugárterápia 30 Gy összegócdózissal végzendő [6].

Recidív tumor sugárkezelése. A kemoterápia után fellépő recidíváknál a tervezett összegócdózist tekintve figyelemmel kell lenni a recidíva nagyságára. A 3 cm átmérőjűnél nagyobb retroperitoneális seminoma-recidíva esetében a sugárterápia 30 Gy összegócdózissal végzendő.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az operált I. stádiumú seminománál a posztoperatív sugárkezelést szükségesnek tartjuk. A II/A–B stádiumoknál egyedi mérlegelés alapján jöhet egyedül szóba, míg a II/C–III–IV. stádiumoknál első lépésként minden esetben a kemoterápia indokolt, és csak maradéktumornál, illetve ennek recidívájánál jön szóba a sugárterápia.

TIN-tumorerok sugárterápiája

A heretumorerok operációjánál a kontralaterális heréből vett biopsia igazolta, hogy az esetek 5%-ában a kontralaterális herében is in situ carcinoma mutatható ki. Ezeket a testicularis-intraepithelialis-neoplasmákat TIN-tumorként rövidítik. A kontralaterális TIN-es here besugárzással gyógyítható, a szükséges összegócdózis 20 Gy/10 frakció. A sugárkezelést elektronbesugárzás formájában végezzük 14–18 MeV energiával a here átmérőjétől függően. A sugárkezelést követően Sertoli-cell-only-syndroma alakul ki [4, 8]. Egyes intézetekben polikemoterápiát is alkalmaztak a TIN-tumorerok visszafejlésztésére, azonban a gyakori késői recidívák miatt a TIN-tumorerok kezelésénél a sugárterápiát preferáljuk.

Non-seminoma

A non-seminomatózus tumorok (embrionális carcinoma, polyembryoma, teratoma, choriocarcinoma, endodermalis sinus tumor, kombinált tumor stb.) mind sugárérzéketlenek. Operábilis esetekben standard terápiaként a retroperitonealis lymphadenectomia végzendő (RLA). A műtéti preparátum szövettani leletétől függően jönnek szóba a különböző kemoterápiás kombinációk.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a sugárterápiától egyik stádiumban sem várható lényeges eredmény.

Mellékhatások

A mellékhatásokat korai, akut, illetve későiekre oszthatjuk fel. Az akut mellékhatások legtöbbször *gastrointestinálisak*. Leggyakoribb az émelygés (45%), gyakori székelési inger (10%), ritkább a hányás és hasmenés.

A késői mellékhatások között a bélstenosis, illetve a nyombélfekély említendő meg. Mindezek gyakorisága a leadott összegőcdózistól, valamint az alkalmazott frakciók nagyságától függ.

Fertilitási és szexuális zavarok is felléphetnek a sugárterápiát követően. Ezek mértéke is dózisfüggő. A herének 1 Gy-vel történő sugárterhelése a spermatogenezis zavarához vezethet, mely azonban reverzibilis. 1,5 Gy feletti sugárterhelést követően azozoospermia léphet fel, mely maradandó lehet. Ezért kell ismételten hangsúlyozni a posztoperatív sugárterápiánál a herevédelem szükségességét.

A *második tumor* incidenciájának növekedését többen megfigyelték [5]. 15–20 évvel a sugárterápiát követően infradiafragmális sugárterápia után jelentkezhetnek gastrointestinalis és urogenitalis tumorok.

Betegkövetés

A sugárkezelést követően a betegkövetés (fizikális, laboratóriumi, marker-, mellkasröntgen, hasi UH-, hasi CT-vizsgálatok stb.) meghatározott gyakorisággal kötelező.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a sugárkezelt beteg kontrolljának gyakoriságát módosítja az eltávolított tumor szövettani szerkezete, tekintettel arra, hogy a seminomás betegeknél a betegkövetést öt éven túl is szükséges végezni, mivel a késői recidívák ezen tumorféleségnél nem ritkák.

A non-seminomás betegeknél a recidíva szinte minden esetben az első három évben jelentkezik, ezért a gondozási intervallumokat rövidebbre kell venni.

Irodalom

- [1] BALL, D., BARRETT, A., PECKHAM, M. J.: The management of metastatic seminoma testis. *Cancer* 50: 2289–2294 (1982).
- [2] BAMBERG, M., SAUERWEIN, W., BUDACH, V., SACK, H.: Gegenwärtiger Stand der Radiotherapie bei Seminomen. In: HÖFFKEN, K.: Hodentumoren. Enke, Stuttgart, pp. 55–66 (1988).
- [3] BRUNT, A. M., SCOBLE, J. E.: Paraaortic nodal irradiation for early stage testicular seminoma. *Clin. Oncol.* 4: 165–170 (1992).
- [4] DIECKMANN, K. P., BESSERER, A., LOY, V.: Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119: 355–359 (1993).
- [5] HAY, J. H., DUNCAN, W., KERR, G. R.: Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. *Br. J. Radiol.* 57: 597–602 (1984).
- [6] HORWICH, A., DEARNLEY, D. P., HERN, R. A., MASON, M., THOMAS, G., JAY, G., NICHOLLS, J.: The activity of single agent carboplatin in advanced seminoma. *Eur. J. Cancer* 28: 1307–1310 (1992).
- [7] NÉMETH G., KUTTIG H.: Isodose Atlas. Martinus Nijhoff. The Hague–Boston–London (1981).
- [8] VON DER MAASE, H.: Diagnosis and management of carcinoma in situ of the testis. In: HORWICH, A. Testicular cancer, investigation and management. Chapman-Hall, London, 319–330 (1991).

Interleukin-2 (IL-2) terápia a metasztatizáló veserák kezelésében

Lovász Sándor–Romics Imre

A vesesejtes veserák (vese-adenocarcinomának, hypernephromának vagy Crawitz-tumornak is nevezik) a vese leggyakoribb rosszindulatú tumora. Ez a felnőttkori rákok kb. 3%-a. Európában mintegy 30 000 vesesejtes veserákot (RCC) diagnosztizálnak évente. A betegek egyharmadának már a jelentkezés időpontjában tumoros metasztázisai vannak. Ezen betegek 2 éves túlélése mintegy 20%, átlagos túlélési idő 8 hónap.

Kiterjesztett nyirokcsomó-dissectio során átlagban 24%-ban észleltek nyirokcsomó-érintettséget. Ez a tumorstádiumtól függően a szervre lokalizált esetekben észlelt 13%-tól a T3 és T4-es tumorok mellett talált 36%-ig terjedt [1]. A várható ötéves túlélés a tumorstádiumtól függő, azzal fordított arányban változik.

A lokális kezelést (nephrectomiát) követő 1 éven belül 50%-ban alakul ki metasztázis. Ez általában multifokális, s csak 1–5%-ban észlelünk szoliter áttétet. A szoliter metasztázis eltávolítása után is csak 25%-os az ötéves túlélés [2, 3].

A hagyományos kezelési módok nem hatásosak a metasztatizáló veserák eseteiben, a tumor kemoterápia-rezisztens.

A ritkán észlelhető spontán vesedaganat-remissziók, ill. az ezen betegek szérumában felfedezett cirkuláló humorális és celluláris elemek, a metasztázisok elhúzódó növekedése és a változó tumor kétszereződési idő az immunrendszer szerepére utal, így ennek manipulációja vonzó lehetőséget nyújt a metasztatizáló vesetumorkok kezelésére [4].

Az egyik alapcitokin, az elsőként izolált interleukin (IL-2) azonosítása és molekuláris klónozása alapvetően megváltoztatta a metasztatizáló vesesejtes veserák kezelését [5]. Az IL-2 133 aminosavból álló protein. A T lymphocyták növekedési faktoraként fedezték fel, de a természetes killersejtek (NK) monocyta- és tumorelleses cytotoxicus aktivitását fokozó hatása is van [ún. limfokin-aktivált killer (LAK) fenomén]. In vivo befolyásolja az immunrendszer válaszát a rákos sejtekre [6]. Bár nincs közvetlen tumorelleses ha-

tása, az interleukin javítja a lymphocyták funkcióját, fokozza a T és B lymphocyták, valamint a LAK-sejtek képződését és aktivitását, és stimulálja más citokinek (IFN) képződését és ezeken keresztül indirekt módon fejti ki tumorellenes hatását [7]. A természetes IL-2 glükolizált, az Escherichia coli által termelt rekombináns IL-2 nem, biológiai aktivitásukban azonban sem in vitro, sem in vivo nincs különbség [8]. A biológiai immunmodulátorok alkalmazása elfogadott kezelési módszerré vált az elmúlt években a metasztatizáló veserákok terápiájában [9].

Néhány humán tumor ún. immunogén, azaz különféle immunológiai manipulációkra pozitívan reagál. A két legismertebb immunogén tumor a vesesejtes veserák (RCC) és a melanoma malignum. Több adat támasztja alá ezen daganatok pozitív reagálását interleukin-2 adására. Különösen figyelemre méltó az a tény, hogy RCC esetén komplett remissziót is megfigyeltek, bár ennek aránya viszonylag alacsony, mintegy 5–10% [9]. Sok beteg közülük tartós remissziót mutat, így számukra egyértelműen előnyös a kezelés.

Az interleukin-kezelés várható hatásossága nem kizárólag a tumorsejtek biológiai tulajdonságán múlik, hanem a beteg immunstátusza is befolyásolja. Pozitív prognosztikai faktor a lymphocytosis, a T lymphocyták vagy aktivált lymphocyták számának növekedése. Még fontosabb jel a natural killersejtek (NK) és a limfokin-aktivált killersejtek (LAK) számának és aktivitásának fokozódása, ami az IL-2 indukálta tumorregresszió jele. Eosinophilia hasonlóan előnyös változás a tumornövekedés kontrollja szempontjából. Ezzel szemben a TH2 lymphocyták és a macrophagok fokozott aktivitása az immunoterápiával szembeni rezisztenciát jelzi. Ezen sejtek fokozott aktivitására utal az emelkedett serum IL-2R-, neopterin-, IL-6- és IL-10-szint. Előzetes klinikai tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy a beteg immunstátusza előnyösen manipulálható IL-12 egyidejű adásával, ami neutralizálja az IL-2-terápiára létrejövő fokozott IL-10-termelést, valamint IL-3 adásával, amivel a macrophag aktivitása szabályozható [10, 11] (1. táblázat).

Klinikai megfigyelések szerint a kezelés előtti C-reaktív protein (CRP) magas szérumszintje megakadályozza az IL-2 hatásának kialakulását. 121

1. táblázat. Az IL-2 immunterápia prognosztikai markerei

	Pozitív prognosztikai faktorok	Negatív prognosztikai faktorok
Kezelés előtti paraméterek	magas lymphocytaszám	magas IL-6-szint magas IL-10-szint magas neopterinszint magas IGF-1-szint
Markerek a kezelés alatt	lymphocytosis NK- és LAK-növekedés eosinophilia	sIL-2-növekedés neopterin-növekedés

metasztatizáló vesetumoros beteg adatai alapján a $CRP < 50 \text{ mg l}^{-1}$ csoportban az objektív válasz 24%, progrediál 38%, míg a $CRP > 50 \text{ mg l}^{-1}$ csoportban 3%-os objektív válasz és 78% progresszió volt megfigyelhető [12].

Eddigi adatok arra mutatnak, hogy a metasztatizáló vesetumoros, de kis tumortömegű, jó általános állapotú betegek profitálnak leginkább az interleukin-kezelésből. Ugyanolyan jelentőséggel bír, hogy megfelelő kiválasztással a nem ide sorolható betegek számára megspórolható a toxikus, megterhelő (és drága) kezelés.

Az interleukint intravénás vagy subcutan úton, egymagában vagy alfa-interferonnal és cytostaticus szerekkel kombinálva alkalmazzák.

IL-2 intravénás alkalmazása

Az intravénás bolus és a folyamatos intravénás infúziós alkalmazás utáni clearance azonos, mintegy 120 ml/min . A National Cancer Institute Biological Response Modifiers Program jelentése szerint a folyamatos intravénás infúziós kezelés szignifikánsan magasabb reaktív lymphocytosist és LAK-sejtszámot eredményezett [13], jóllehet a toxicitás mindkét alkalmazási módnál azonos volt [14]. Az intravénás interleukin kezelési módok egyik fő hátránya, hogy csak kórházi kezelésként alkalmazhatók.

Nagy dózisú interleukin-2 i.v. adásával több szerző mutatott ki pozitív eredményeket. Ezek alapján az objektív válaszarány 12–32% között változott, átlagban 20% körül volt, és mintegy két évig tartott [15] (2. táblázat).

Az interleukinnak számottevő mellékhatásai vannak, melyek közül a legjelentősebb a prerenalis azotaemia (következményes hypotensióval, pulmonalis oedemával, veseelégtelenséggel és folyadékretenciával), a myocardialis infarctus, gastrointestinális vérzés és perforáció és 1–4%-ban a halálos

2. táblázat. Interleukin-2-kezelés hatásossága metasztatizáló vesesejtes veserák kezelésében (fázis II)

Szerző	Év	Betegszám	Válaszarány (%)
West és mtsai	1987	40	32
Fisher és mtsai	1988	35	16
Rosenberg és mtsai	1989	54	22
Bukowski és mtsai	1990	41	12
Geertsen és mtsai	1992	30	20
Weiss és mtsai	1992	94	18
Rosenberg és mtsai	1992	60	18
Atkins és mtsai	1993	71	17
Rosenberg és mtsai	1994	143	20
Összesen		568	19,4

kimenet. Az intravénásan adott interleukin súlyos mellékhatásai dóziszfüggők és a fokozott membrán-permeabilitásból adódó folyadék- és kolloid-veszteség következményei [16]. Egyéb mellékhatások, mint láz, borzongás, anorexia, gastrointestinális tünetek, a mentális állapot változásai és tachyarrhythmia általában reverzibilisek, és a terápia felfüggesztése után 72 órán belül spontán megszűnnek [4]. Krónikus morfin-fájdalomcsillapításon lévő betegekben alkalmazott nagy dózisú intravénás IL-2-kezelés fokozza az akut morfin-intoxikáció veszélyét és előfordulását, ezért interleukin-kezelés alatt egyéb fájdalomcsillapítási módokra kell törekedni (pl. epiduralis vagy intrathecalis érzéstelenítés) [17].

Állatkísérleti adatok alapján a mellékhatások nagy részében szerepet játszó vascularis permeabilitásfokozódásért, a májkárosodásért és halálos szövődményekért a természetes killersejtek a felelősek [18]. Bár a kortikoszteroidok az IL-2-kezeléssel kapcsolatos toxicitást mérséklék, egyúttal a terápiás effektust is csökkenthetik [19].

A szervezetet jelentősen megterhelő i.v.-alkalmazást e mellékhatások a szigorúan csak megfelelő cardiovascularis, pulmonaris és vesefunkcióval rendelkező betegekre korlátozzák.

Nagy dózisú intravénás IL-2 és ennek 10%-os adagjában adott kis dózisú intravénás IL-2 hatásait hasonlították össze 125 betegnél randomizált vizsgálatban. A megközelítőleg hasonló objektív válaszarány mellett (20% vs. 15%) a csökkentett adagtól szignifikánsan kevesebb komplikációt észleltek (vasopressor-igény: 52% vs. 3%) [20].

Nagy dózisú IL-2 i.v. heti 2 napos intermittáló adásától a mellékhatások csökkenését, jobb toleranciát észleltek. Az objektív válasz 19%, az átlagos túlélés 13 hónap volt. Megfigyelés szerint a legfőbb mellékhatás a mintegy 58%-ban észlelt hypotensio volt. A 20 mm/h-nál kisebb vvt-süllyedést pozitív prognosztikai faktornak találták [21].

IL-2 subcutan injekciós alkalmazása

Az intravénásan folyamatos infúzióban és subcutan azonos nagy adagban adott interleukin hatását hasonlították össze metasztatizáló RCC-s betegek-nél, s a tanulmány megállapítása szerint a két alkalmazási mód nagyjából hasonló eredményeket adott (18% objektív+komplett remisszió, 44% stabilizálódott maradt és 38% progresszió, 65% 1 éves és 39% 2 éves túlélés). Csak a betegek 18%-ánál kellett az adagot csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni toxikus tünetek miatt. A subcutan kezelés azonos hatásosság mellett kisebb toxicitást mutatott [22]. A subcutan injekció helyén erythema és induratio jelentkezik az injekciót követően 12–24 órával, és általában 5 napig áll fenn, de a tömörség néha még 3–6 hónapig is észlelhető [23].

Mivel sok beteg egyéb kísérőbetegsége vagy általános állapota miatt nem alkalmas az i.v. interleukin-kezelésre, subcután adott kis dóziszú interleukin hatásosságát és toxicitását mérték fázis II vizsgálatban. A 77 beteg 12% ösztíválszarányt mutatott. A válsz időtartama átlagban 25 hónap volt: Az össtíválélés 12 hónap, a válszt adóknál átlag 35 hónap, a nem reagálóknál 10 hónap volt. Jelentősebb toxikus tünetet nem észleltek, de mérsékelt mellékhatások (influenzaszerű tünetek, láz, borzongás, hányinger, étvágytalanság, az injekció helyén átmeneti gyulladás) az esetek mintegy 70%-ában jelentkeztek [24].

Más szerzők kis dóziszú IL-2 subcutan adásától 29%-ban objektív válszt észleltek, s ez szignifikánsan magasabb volt nephrectomia után, mint nem nephrectomizált betegeken. A májmetasztázissal járó esetek jelentősen alacsonyabb válszadást mutattak, mint egyéb szervek metasztázisa esetén [25].

Interleukin-kezelés során részleges válszt adó betegek újabb IL-2-kezelése során a limfokin-aktivált natural killersejtek (LANAK) egyúttadásával a hatásosság fokozását, így néhány esetben komplett remissziót sikerült elérni. Ezen ígérates kiegesztítő kombinációs kezelés pontos megítélésére még randomizált vizsgálatokra van szükség [26].

Kombinált kezelés

Interleukin-2 s.c. és alfa-interferon s.c. kombinált adása lehetővé tette a szükséges adagok lényeges csökkentését, egyúttal nőtt a biotolerabilitás, csökkentek a mellékhatások a folyamatos infúziós vagy lökéskezeléshez képest, és otthoni adás is lehetségessé vált [27, 28]. 3 év publikációinak eredményeit több mint 300 beteg adatai alapján összegezve az átlagos objektív válsz 27% (3. táblázat). A válsz átlagos tartóssága 23 hónap és az átlagos túlélési idő 34 hónap volt [29].

Az interleukin, alfa-interferon és cytotoxicus anyagok kombinált adása előnyös a kemoterápia-indukálta daganatsejtelhalást eredményező apoptózis folyamatának aktiválása miatt. Az IL-2 és a kemoterápia szinergista hatása azon alapszik, hogy az IL-2-aktiválta cytotoxicus lymphocyták megakadályozzák apoptózis-rezisztencia kialakulását. A kemoterápiás szerek közül az adriamycin (ADM), cyclophosphamid (CTX), cisplatin (CP) és az 5-fluorouracil (5-FU) képes szinergista hatásra az IL-2-vel. Az ADM az IL-2-nek macrophag közvetítette hatásgátlását blokkolja, a CTX a T szuppresszor lymphocyták szelektív befolyásolása útján hat, a CP és 5-FU pedig érzékenyebbé teszi a daganatsejteket az IL-2-aktiválta cytotoxicus lymphocyták hatása íránt [11].

3. táblázat. Kombinált citokin- (interleukin-2 + interferon- α) kezelés hatásossága metasztatizáló vesesejtes veserákban (fázis II)

Szerző	Év	Betegszám	Válaszarány (%)
Mittleman és mtsai	1990	18	22
Kirchner és mtsai	1990	17	29
Atzpodien és mtsai	1990	17	36
Hirsch és mtsai	1990	15	40
Figlin és mtsai	1992	52	25
Rosenberg és mtsai	1992	41	34
Ilson és mtsai	1992	34	12
Lipton és mtsai	1993	39	33
Bergmann és mtsai	1993	30	30
Vogelzang és mtsai	1993	42	12
Összesen		305	27,3

Interleukin-2 s.c., alfa-interferon s.c. és 5-fluorouracil i.v. hármas kombináció alkalmazása során a mintegy 2–7%-ban fellépő súlyos mellékhatások miatt az interleukin és az interferon adagjának mintegy 50%-os csökkentése volt szükséges. A 120 beteg adatai alapján az objektív válasz 39%, 11% CR (15+ hónap), 28% PR (11+ hónap) [30].

Más szerzők azonos kombináció alkalmazása során jelentős, 11–31%-ban észleltek toxikus mellékhatásokat (stomatitis, neutropenia, bacteraemia, a bőr- és a központi idegrendszer toxikus tünetei, 1 hirtelen szívhalál). S bár magas, 47%-os objektív választ észleltek, a válasz átlagos időtartama mindössze 4–6 hónap volt [31]. A hármas kombináció pontos értékét, helyét a terápiás palettán további multicentrikus, prospektív, randomizált felméréseknek kell megadniuk.

Lokális kezelés

Kísérlet történt metasztatizáló vesesejtes rák tüdőmetasztázisainak lokális IL-2 inhalációs kezelésére a szisztémás kezelés súlyos toxikus mellékhatásainak és az intenzív kórházi kezelés időtartamának csökkentése céljából. 36 beteg részesült kombinált szisztémás és inhalációs IL-2-kezelésben, 1 beteg kizárólag inhalációsban. A betegek 9,4%-ában részleges válasz (PR) átlagban 9,0 hónapig, 62,5%-ában a betegség stabilitása (SD) átlagban 6,4 hónapig volt észlelhető. A kizárólag IL-2-inhalációval kezelt beteg tüdőmetasztázisa 25%-kal csökkent és a stabil betegség csoportjába sorolható. Jelentős szempont az egymagában vagy szisztémás kezeléssel kombináltan alkalmazott lokális kezelés csökkent toxicitása és a kezelés alatti jobb életminőség, ami a magas rizikójú betegeknek is lehetővé teszi a kezelést.

Egyéb távoli metasztázisok, mint pl. csontáttétek esetén e kezelési mód nem alkalmas [32].

Az interleukin-2-terápia hatásosságának pontosabb megítélésére folyamatban van egy multicentrikus prospektív randomizált klinikai kísérlet Franciaországban, ahol N+M0 stádiumú vesetumoros betegeknél három karban vizsgálják az 5 éves túlélést. Összehasonlítják a műtét után 45 nappal bevezetett interleukin- vagy interferon-kezelés és a kontrollcsoport eredményeit [33].

Egy új EORTC klinikai felmérés fogja az adjuváns kezelésként adott hármas kombináció (IL-2, IFN- α és 5-FU) hatásosságát lemérni T3b, T3c, T4 és N+ vagy mikroszkóposan pozitív tok, vagy vascularis invázió jelei esetén. Ahhoz, hogy a kezeletlen csoport 50%-os túlélési arányának várható 15%-os javulását 90%-os valószínűséggel lehessen bizonyítani, 500 betegre van szükség [34].

Adagolási sémák

1. Intravénás adagolás

- Az első ciklus 5 napon keresztül tart, megszakítás nélkül 18 MIU/m²/nap IL-2-t kell adagolni folyamatos infúzióban, majd 6 nap szünet. Ezt követi újabb 5 napos infúziós bevétel azonos 18 MIU/m²/nap adagban, majd 3 gyógyszermentes hét. Ezt követően már minden 5 napos infúziós kúra után 3 hét szünetet kell tartani. A reakciót vagy stabilizációt mutató betegek összesen 6 ciklust kaphatnak [35].
- Folyamatos infúzió 48 órán keresztül napi 24MIU/m² IL-2 egymást követő 5 héten keresztül. Ezt követően csak a javulást vagy az állapot stabilizálását mutató betegeknél azonos adagú fenntartó kezelés folytatása [21].
- Naponta 3× (8 óránként) 72 000 IU/kg IL-2 i.v. legfeljebb 15 alkalommal, majd 7–10 nap szünet után egy második azonos ciklus [20].

2. Subcutan-adagolás

A subcutan alkalmazott interleukin-2 adagja tekintetében nincs egységes álláspont. Néhány adagolási sémát ismertetünk, egyik sem tekinthető bizonyítottan előnyösebbnek.

- Heti 5 napon át s.c. 2 nap szünettel, 8 héten keresztül. Az 1. és 6. héten 90 MIU IL-2 s.c., a 2., 3., 4., 7., 8. és 9. héten 63 MIU IL-2 s.c. 4 hét után 1 hét szünet. [22]

- 6 hétig tartó s.c.-adagolás heti ötszöri alkalmazással, 2 napig tartó megszakításokkal. Az első 5 napban 18 MIU/nap. A második héttől 2 napig 9 MIU/nap, majd 3 napig 18 MIU/nap. 3 hét szünet után ez a ciklus ismételhető [24].
- Napi 6 MIU IL-2 subcutan heti 5 napon át 6 héten keresztül [25].

3. Kombinációban

- Napi 2×10 MIU/m² IL-2 s.c. az 1. és 4. hét 3., 4. és 5. napján és 5 MIU/m² IL-2 s.c. a 2., 3., 5. és 6. hét 1., 3. és 5. napján alfa-interferonnal kombinálva (6 MIU/m² rIFN- α_2 s.c. az 1. és 4. hét 1. napján és a 2., 3., 5. és 6. hét 1., 3. és 5. napján) [28].
- 1 ciklus 7 heti kezelésből áll. 1 hétig 4–5 napon át 9 MIU/m² interleukin-2 s.c. 12 óránként, majd 6 hétig heti 5 napon át 1,8 MIU/m² interleukin-2 s.c. 12 óránként és 1., 3. és 5. napon 5 MIU/m² interferon-alfa s.c. Stabil állapot vagy jobb eredmény esetén legalább 2 ciklust kell adni [27].
- Hetente 2×20 MIU/m² IL-2 s.c. az 1. és 4. héten és hetente 3×5 MIU/m² IL-2 s.c. a 2. és 3. héten interferonnal és 5-fluorouracillal kombinálva. [36]

Összefoglalás

A vesesejtes veserák immunterápiájában elért jelentős fejlődés és ígéretes eredmények ellenére tisztán kell látni, hogy a daganat nem gyógyul meg, mindössze a tumoros progresszió lelassítását, átmeneti javulást érhetünk el.

A közeljövő feladatai kétirányúak: egyrészt ki kell dolgozni olyan kezelési protokollokat, amelyek a rossz prognózisú betegek számára is előnyöket jelentenek, másrészt alkalmasak a jó prognózisú betegek különböző immunterápiái (interferon vs. interleukin-2, vagy interferon és interleukin-2) és egyes immuno-kemoterápiás „cocktailok” hatásainak pontos összehasonlítására, vagy az egyes immunmodulánsok optimális adagolási protokolljainak meghatározására randomizált klinikai vizsgálatok formájában.

Irodalom

- [1] GIULIANI, L., GILBERTI, C., MORTORANA, G.: Atlas of surgery for renal cancer. Eds. Zambelletti S.p.A., pp. 42–70 (1989).
- [2] DE KERNION, J. B., RAMMING, K. P., SMITH, R. B.: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J. Urol. 120: 148–152 (1978).

- [3] BELLEDEGRUN, A., KOO, A. S., BOCHNER, B. és mtsai: Immunotherapy for advanced renal cell cancer: The role of radical nephrectomy. *Eur. Urol.* 18 (Suppl. 2): 42–45 (1990).
- [4] SOKOLOFF, M. H., DE KERNION, J. B., FIGLIN, R. A. és mtsai: Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 46: 284–302 (1996).
- [5] MORGAN, D. A., RUSCETTI, F. W., GALLO, R. és mtsai: Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 193: 1007–1008 (1976).
- [6] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., MUUL, L. M. és mtsai: Observation on the systemic administration of autologous lymphokine-activate killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 313: 1485–1492 (1985).
- [7] SMITH, K. A.: Interleukin-2: Inception, impact and implications. *Science* 240: 1169–1176 (1988).
- [8] DOYLE, M. P., LEE, M. T., FONG, S.: Comparison of the biological activities of human recombinant interleukin-2 and native interleukin-2. *J. Biol. Response Mod.* 4: 96–109 (1985).
- [9] BELLEDEGRUN, A., ABI-AAD, A. S., FIGLIN, R. A. és mtsai: Renal cell carcinoma: Basic biology and current approaches to therapy. *Semin. Oncol.* 18: 96–101 (1991).
- [10] LISSONI, P.: Prognostic Markers in Interleukin-2 Therapy. Előadás: Immunotherapy in hematology and oncology. "State of the Art" International Expert Meeting Hannover (1995).
- [11] LISSONI, P.: Importance of interleukin-2 in cancer biotherapy. Editorial. *Adv. Can. Ther.* 8: 1–4 (1995).
- [12] BLAY, J. Y., NÉGRIER, S., PHILIP, T. és mtsai: Letter to the editor: Pretreatment serum CRP and response to interleukin-2. *J. Cancer* 69: 200 (1994).
- [13] CLARK, J. W., SMITH, J. W., STEIS, R. G. és mtsai: Interleukin-2 and lymphokine activated killer cell therapy, analysis of a bolus interleukin-2 and a continuous infusion interleukin-2 regimen. *Cancer Res.* 50: 7343–7350 (1990).
- [14] WEISS, G. R., MARGOLIN, K. A., ARONSON, F. R. és mtsai: A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10: 275–281 (1992).
- [15] FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee Hearings, Washington, DC (1992).
- [16] ROSENBERG, S. A., YANG, J. C., TOPALIAN, S. L. és mtsai: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA* 271: 907–913 (1994).
- [17] BORTOLUSSI, R., FABIAN, E., SAVRON, E. és mtsai: Acute morphine intoxication during high-dose recombinant interleukin-2 treatment for metastatic renal cell cancer. *Eur. J. Cancer* 30A: 1905 (1994).
- [18] ANDERSON, T. D., HAYES, T. J., GATELY, M. K. és mtsai: Toxicity of human recombinant interleukin-2 in the mouse is mediated by interleukin-activated lymphocytes. *Lab. Invest.* 59: 598–612 (1988).
- [19] VETTO, J. T., PAPA, M. Z., LOTZE, M. T. és mtsai: Reduction of toxicity of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells in human by the administration of corticosteroids. *J. Clin. Oncol.* 5: 496–503, 1987.
- [20] YANG, J. C., TOPALIAN, S. L., PARKINSON, D. és mtsai: Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report. *J. Clin. Oncol.* 12: 1572 (1994).
- [21] ESCUDIER, E., RAVAUD, A., FABBRO, M. és mtsai: High-dose interleukin-2 two days a week for metastatic renal cell carcinoma: a FNCLCC multicenter study. *J. Immunotherapy* 16: 306 (1994).

- [22] TOURANI, J. M.: Subcutaneous Interleukin-2 in outpatients with metastatic renal cell carcinoma. (Results of the SCAPP 1 Trial). Előadás: Immunotherapy in hematology and oncology. "State of the Art" International Expert Meeting, Hannover (1995).
- [23] STEIN, R. C., MALKOVSKA, V., MORGAN, S. és mtsai: The clinical effects of prolonged treatment of patients with advanced cancer with low-dose subcutaneous interleukin-2. *Br. J. Cancer* 63: 275–278 (1991).
- [24] BUTER, J., SLEIJFER, D. T. H., VAN DER GRAAF, W. T. A. és mtsai: A progress report on the outpatient treatment of patients with advanced renal cell carcinoma using subcutaneous interleukin-2. *Semin. Oncol.* 6: 16–21 (1993).
- [25] LISSONI, P., BARNI, S., ARDIZZOIA, A. és mtsai: Prognostic factors of the clinical response to subcutaneous immunotherapy with interleukin-2 alone in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncology* 51: 59 (1994).
- [26] ESCUDIER, E., FARACE, F., ANGEVIN, E.: Immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated natural killer cells: improvement of clinical responses in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with IL-2. *Eur. J. Cancer* 30A: 1078 (1994).
- [27] ATZPODIEN, J., KÖRFER, A., FRANKS, C. és mtsai: Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon alpha-2 in advanced human malignances. *Lancet* 336: 1509–1512 (1990).
- [28] ATZPODIEN, J., LOPEZ HÄNNINEN, E., KIRCHNER, H. és mtsai: Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alpha-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 13: 497–501 (1995).
- [29] FIGLIN, R. A., BELLDEGRUN, A., MOLDAWER, N. és mtsai: Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon-alpha-2a: An active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10: 414–421 (1992).
- [30] ATZPODIEN, J., KIRCHNER, H., LOPEZ HÄNNINEN, E. és mtsai: European studies of interleukin-2 in renal cell carcinoma. *Semin. Oncol.* 6: 22–26 (1993).
- [31] RUSBRIDGE, N. M.: Chemo-immunotherapy of cancer (current developments involving IL-2). *Adv. Can. Ther.* 8: 8–12 (1995).
- [32] HULAND, E., HULAND, H., HEINZER, H.: Interleukin-2 by inhalation: local therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 147: 344–348 (1992).
- [33] SORET, J. Y., ESCUDIER, B.: Adjuvant Treatment with IL-2 or Interferon in Renal Cell Carcinoma: (A French Multicentric Study) Előadás: Immunotherapy in hematology and oncology. "State of the Art" International Expert Meeting, Hannover (1995).
- [34] DE MULDER, P. H. M.: Bio-chemotherapy in the Adjuvant Setting: (The EORTC Concept). Előadás: Immunotherapy in hematology and oncology. "State of the Art" International Expert Meeting, Hannover (1995).
- [35] Proleukin® Aldesleukin (Chiron) használati leirata OGYI eng. sz.: 10213/41/95
- [36] JOFFE, J., SELBY, P.: Interferon- α , Interleukin-2 and 5-Fluorouracil: (British Results). Előadás: Immunotherapy in hematology and oncology. "State of the Art" International Expert Meeting, Hannover (1995).

A vesedaganatok interferon-terápiája

Romics Imre–Buzogány István

A vesedaganat vagy metasztázisának ritkán előforduló spontán regressziója hívta fel a figyelmet arra, hogy a veserák gyengén immunogén és a gazdaszervezetben tumorspecifikus celluláris immunválaszt indukál.

A legutóbbi időkig kevés gyógyulási lehetősége volt a metasztatikus vesedaganatos betegeknek. A betegek negyedének van már metasztázisa, amikor először orvoshoz kerül, az átlagos túlélés 6–12 hónap. A spontán metasztázis-visszafejlődés nephrectomia után nem éri el az 1%-ot. Hormonkezelésre objektív remisszió 0–10% között figyelhető meg, és csak rövid ideig tart.

Kemoterápia hatására mérhető javulást nem észleltek.

A vesetumor, illetve (főleg tüdő) metasztázisának spontán visszafejlődése alapján a gazdaszervezet és a tumor közötti speciális reakciót feltételeznek, ami az immunterápia lehetőségét felvetette, és annak több variációját is a klinikumban alkalmazta. Azok a terápiás lehetőségek kerültek a gyakorlatba, ahol a gazda immuneffektor-rendszerének stimulálása volt a cél.

A citokinek azok a természetesen képződő fehérjék, melyeknek immunmoduláló tulajdonságuk van. Időközben DNA-technológiával nagy mennyiségben előállíthatók lettek.

Interferonok váltak a metasztázisos vesedaganatok kezelésében a leggyakrabban alkalmazott citokinekké.

Az interferonok a szervezetben természetesen létrejövő makroproteinek, amelyeket vírusellenes, antiproliferatív és immunmoduláns hatások alapján különböző csoportokba lehet osztani: alfa-, béta- és gamma-interferon, amelyeket strukturálisan, biokémiailag és antigének segítségével lehet egymástól megkülönböztetni (1. táblázat).

Az alfa-interferont monociták és transzformált B-sejtvonalak termelik vírusokra és antigénstimulusokra adott válaszként. A proteinekben 165–166 aminosav van. Az alfa-interferonok 2 alcsoportra oszlanak, melyek mind-egyikét az ember 9-es kromoszómájában lokalizálták. Az alfa-interferon 23 ismert génje közül úgy tűnik, kb. 15-nek van funkcionális jelentősége.

A leggyakrabban alkalmazott interferonok humán leukocytá INF, lymphoblast IFN (N1), rekombinált IFN 2a–2b és 2c.

A béta-interferont a fibroblasztok képzik és az emberben a 9-es kromoszóma egy génjének a terméke. A béta-interferon sok induktora alfa-interferont is indukál. Főként a Poly(rl):poly(rc) indukál béta-interferont, míg a vírusfertőzések alatt mind alfa-, mind béta-interferont.

Hasonlóság mutatkozik a különböző alfa-interferonok génjei (85–89 %) és az alfa- és béta-interferonok génjei (45 %) között, de a gének és a gamma-interferon génjei között nem.

1. táblázat. Humán interferonok jellemzői

	Interferon		
	alfa	béta	gamma
Gének száma	23	1	1
Gén helye	9	9	12
Molekulasúly (kD)	kb. 20	23	17–25
Aminosavak	165–166	166	143
pH-stabilitás	stabil	stabil	stabil
Sejtszármazás	monociták B-sejtek	fibroblasztok dsRNS	T-sejtek

Feltételezik, hogy az interferonok tumorelles hatása a következő mechanizmusok egyikén vagy ezek közül többen alapul:

1. antiproliferatív hatás, azaz a tumorsejtszótódás közvetlen gátlása;
2. vírusellenes hatás;
3. az onkogének expressziójának gátlása;
4. immunmoduláló hatás, mely a szervezet saját védekező mechanizmusát befolyásolja;
5. fenotípusos reverzió indukciója.

Az interferonok mind aktiváló, mind gátló immunológiai hatást fejtenek ki (2. táblázat).

2. táblázat. Az alfa interferon immunmoduláló hatásai

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

(–) nincs hatás, (+) gyenge hatás, (++) erős hatás

Az interferonok stimuláló effektusaihoz tartozik a makrofágok és az NK-sejtek aktivizálása, valamint a HLA-antigének és Fc-receptorok megnövekedett expressziója. Gátlóan hatnak az interferonok a B-sejtek aktivitására és a mitogének által stimulált T-sejt proliferációra.

Az interferonok befolyásolhatják továbbá a sejtek differenciálódását. Ismert, hogy az interferonok a rákos gének (onkogének) expresszióját redukálni tudják, bizonyos körülmények között a rosszindulatú sejtek fenotípusát módosítják és a tumorsejteknél hiányzó kontaktusgátlást újra hatékonyá teszik. Sok tumorsejtnél hiányzik 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-interferonok in vitro és in vivo legjobban vizsgált anyagok. Legnagyobb klinikai jelentőségük manapság a rekombinánsan nyert alfa-interferonoknak van. Az alfa-interferonok több rosszindulatú megbetegedés esetében mutattak antineoplasztikus hatást. Ezeket a betegségeket a 3. táblázatban soroljuk fel.

3. táblázat. Alfa-interferon hatékonysága különböző rosszindulatú daganatokban

Aktív:	hajas sejtés leukémia
	krónikus myeloid leukémia
	Non-Hodgkin-lymphoma
	mycosis fungoides
	Kaposi-szarkóma
	myeloma multiplex
	melanoma malignum
	vesesejt-karcinóma
	hólyagkarcinóma (intravesicalis kezelés)

Az alfa-interferonok az alábbi urológiai betegségben indikáltak:

- metasztatikus vesetumor,
- felületes hólyagcarcinoma,
- előrehaladott hólyagcarcinoma,
- condyloma acuminatum,
- prosztatatarák.

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

Különböző dózisokat alkalmaztak veserákban, a leghatásosabbnak a $3-10 \times 10^6$ IU/nap/hét tűnt. Sem a $< 3 \times 10^6$, sem a $> 10 \times 10^6$ IU/nap/hét dózis nem javított a válaszadók arányán.

Az eddig ismert citosztatikumokkal összehasonlítva az interferonok sejtbiológiai hatásmódja nagyon különböző. Ezért in vitro és klinikai vizsgálata-

tokat is végeztek, amelyeknek a citosztatikumokkal való lehetséges modulációt, illetőleg szinergizmust kellett tisztázniuk. Szinergizmusra utaló jelek mutatkoztak az alfa-2b-interferonnak Vinblastinnal, methotrexattal és bleomycinnel való kombinálásánál. Klinikumban a Vinblastinnal való kombinálás terjedt el.

A 4. táblázatban az alfa-interferon és a citosztatikumok in vitro kombinációjának hatását mutatjuk be szolid tumorok esetében.

4. táblázat. Alfa-interferon kombinációja citosztatikumokkal

Szerző	Anyag	Eredmény
Welander	INF-alfa-2b + Doxorubicin vagy Epidoxorubicin	szinergizmus
Hirabayashi	INF-alfa	szinergizmus
Alberts	+ Mitomycin C	additív hatás
Logothetis	INF-alfa	szinergizmus
Lamm	+ 5 Fluorouracil	additív hatás
Grups	INF-alfa + BCG	additív hatás
Rajana	INF-alfa + Doxorubicin	additív hatás
	INF-alfa + BCG	additív hatás

Az interferon klinikai alkalmazása

A propagációk spontán remissziójának valószínűsége kizárólag a primerdaganat műtéti eltávolítását követően 1–4% [42]. A nephrectomiát követő kiegészítő kezelések közül a sugárkezelés és a hormonterápia nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, miután randomizált prospektív tanulmányokban igazoltan egyikük eredményessége sem haladta meg a 4–5%-ot [9, 14, 35, 43]. Ugyancsak szerénynek mondható az a remissziós arány, amelyet a citosztatikus kezelésekkel sikerült elérni objektivizált körülmények között [12, 18, 19]. A biológiai válaszmódosítók megjelenése szemléletváltást jelentett az előrehaladott vesedaganat kezelésében. A korábbi terápiás próbálkozások figyelmen kívül hagyták a szervezet tumorellenes védekezőképességét és a daganatos sejtek elpusztítására kizárólag a citosztatikus hatást használták fel. A biológiai válaszmódosítók hatásmechanizmusa inkább a daganatellenes immunfolyamatok gerjesztésén alapszik, bár nagy dózisban közvetlen citosztatikus hatásuk is van. A kísérletes, majd klinikai körülmények között hatásosnak bizonyult szerek közül a citokinek csoportjába tartozó alfa-interferon (interferon-alfa-2a, -2b) és a lymphokinek csoportjába tartozó interleukin-2 (IL-2) vált általánosságban elérhetővé hazánkban [10, 39].

Monoterápia

Az immunstimuláció történhet monoterápia formájában is, bár az eredményesség szempontjából az interferon interleukinnal és/vagy kemoterapikumokkal való kombinációja előnyösebb. A citokinek és a lymphokinek egyaránt alkalmazhatók monoterápiaként. Az alfa-interferonok közül a humán leukocyta-interferon alkalmazásával van a legszerényebb hazai tapasztalat. A rekombináns technikával készült interferon-alfa-2 és interferon-alfa-2b terjedt el leginkább a klinikai gyakorlatban. Alkalmazásukkal átlagosan 16%-os (15–18) objektív remissziót lehet elérni (5. táblázat) [56].

Kriegmair és Hofstetter 20 különböző szerző INF-kezelés eredményét hasonlította össze. A betegek száma 11–108 volt csoportonként. A parciális + komplett remisszió aránya 5 és 27 között váltakozott.

A Vinblastinnal kombinált betegekben öt munkacsoport eseteiben (betegszám 18–21) a komplett és a parciális remisszió aránya 11 és 43% között volt.

Általában nem javasolják csontmetasztázisban.

5. táblázat. Természetes és rekombináns (alfa-) interferon-kezelés eredményessége metasztatizáló vesedaganat esetén

Anyag	Esetszám	Objektív remisszió			Összesen (%)
		CR*	+	PR**	
Leukocyta-interferon	141	6	+	20	18
Lymphoblastoid-interferon	398	4	+	57	15
Rekombinált interferon-alfa	656	12	+	90	16
Összesen	1195	22	+	167	16

Gyógyszerek adagolása

Interferon-monoterápia esetén interferon-alfa-2b napi adagja $5-10 \times 10^6$ IU sc. vagy im., míg az interferon-alfa-2a napi $9-18 \times 10^6$ IU sc. vagy im. dózisban adandó, heti 3 alkalommal (hétfő, kedd, szerda vagy hétfő szerda, péntek) a délutáni órákban.

Kiegészítő kezelés: a napi folyadékbevitel minimum 2–3 liter kell legyen!

Prednisolon (5 mg): 10 mg/die (2 tbl.) az immunkezelések napjának reggelén. Paracetamol (500): terápiamentes napokon is, amennyiben a testhőmérséklet magasabb mint 38°C , 1500–2500 mg/die. Metoclopramid: hányinger esetén 3×20 csepp naponta, étkezés előtt. Panthenol-hab erős bőrpír esetén az arcon vagy az injekció helyén.

Kombinációs kezelés

A kombinációs terápia közül a hormonkezeléssel való kiegészítés nem jelentett előrelépést az eredményességben [15, 21, 23, 25]. A rendelkezésre álló különböző biológiai válaszmódosítók együttes adása is elképzelhető, hiszen ezek a lymphokinek és citokinek egymás hatását kiegészíthetik vagy akár erősíthetik is. Ennek megfelelően az interferon-alfa (IFN-alfa-2a-b) és az interleukin-2 (IL-2) kombinációja jön szóba. Az így elérhető remisziós arány átlagosan 21% (11–35) [2, 6, 7, 20, 32, 33, 37].

6. táblázat. Interferon-alfa és interleukin-2 kombinációjával elért terápiás eredmények előrehaladott vesedaganatok kezelésében

Szerző	Év	Terápia	Eset-szám	Eredményesség		%
				CR*	PR**	
Atkins és mtsai	1993	IFN-alfa-2a + IL-2	28	3	0	11
Bergmann és mtsai	1993	IFN-alfa-2b + IL-2	36	2	7	25
Besana és mtsai	1994	IFN-alfa-2a + IL-2	17	1	5	35
Figlin és mtsai	1992	IFN-alfa-2a + IL-2	30	2	9	30
Ilson és mtsai	1992	IFN-alfa-2a + IL-2	28	1	3	14,2
Jurincic-Winkler és mtsai	1993	IFN-alfa-2a + IL-2	14	2	1	21
Lipton és mtsai	1993	IFN-alfa-2a + IL-2	39	6	7	33
Vogelzang és mtsai	1993	IFN-alfa-2a + IL-2	42	2	3	12
Vuoristo és mtsai	1994	IFN-alfa-2b + IL-2	17	1	1	11
Összesen			251	20	36	21

Fontosnak bizonyult annak a felismerése, hogy a citokinek szinergista módon hatnak bizonyos citosztatikumokkal. Ennek a szinergista hatásnak a bizonyítása hozta meg a citokinek és citosztatikumok, úgymint az interferon (IFN), Vinblastin (VBL), 5-Fluorouracil (5-FU) kombinációk alkalmazásának lehetőségét. Az IFN-VBL-kombinációval átlagosan 27,5%-os (14–40) remiszió érhető el az irodalmi tapasztalatok szerint.

7. táblázat. Interferon + Vinblastin-kombináció alkalmazásának eredményessége előrehaladott vesedaganat kezelésében

Szerzők	Év	Immunkemoterápia	Eset-szám	Eredményesség		%
				CR*	PR**	
Dal Rai P. és mtsai	1990	rIFN-alfa-2a + VBL	32	5	8	40
Kellokompu-Lektinen és mtsai	1990	rIFN-alfa-2a + VBL	20	3	3	30
Labianca és mtsai	1990	rIFN-alfa-2b + VBL	13	2	2	31
Labianca és mtsai	1990	rIFN-alfa-2b + VBL	26	0	9	36
Massidda és mtsai	1991	rIFN-alfa-2a + VBL	42	1	5	14
Pellegrini és mtsai.	1990	rIFN-alfa-2a + VBL	30	1	4	17
Fossa és mtsai	1992	rIFN-alfa-2a + VBL	42	1	5	24
Pizzocaro és mtsai	1993	rIFN-alfa-2a + VBL	14	1	3	28
Fehér és mtsai	1995	rIFN-alfa-2a + VBL	12	–	3	25
Buzogány és mtsai	1995	rIFN-alfa-2b + VBL	31	4	5	29
Összesen			262	18	46	27,5

Gyógyszerek adagolása

Interferon–Vinblastin-kombináció alkalmával az interferon dózisa megegyezik a monoterápiáéval. Ez kerül kiegészítésre 3 hetente alkalmazott Vinblastin 0,1 mg/tskg vagy 5–6 mg/m² iv. infúzióval.

Interferon-5–Fluorouracil-kombinációban az interferon dózisa szintén nem változik a korábbiakhoz képest, amit 1–2–3 hetente alkalmazott lassú cseppinfúzió formájában adott 1000 mg/m² iv., inf. 5-Fluorouracillal kell kiegészíteni.

A legkedvezőbb eredményeket ez idáig a citokinek, lymphokinek és valamilyen citosztatikum kombinációjával sikerült elérni. Erre vonatkozólag még viszonylag kevés kontrollált stúdium jelentkezett eredményekkel, de a rendelkezésre álló adatok alapján az átlagos remissziós arány 37% (8. táblázat) [3, 4, 29, 38, 39].

8. táblázat. Interferon-alfa, interleukin-2 és 5-Fluorouracil kombinációjával elért terápiás eredmények előrehaladott vesedaganatok kezelésében [29]

Szerző	Év	Terápia	Eset-szám	Eredményesség		%
				CR*	PR**	
Sella és mtsai	1992	IFN, 5-FU, IL-2	49	0	17	35
Hanninen és mtsai	1996	IFN, 5-FU, IL-2	120	13	34	39
Összesen			169	13	51	37

Gyógyszerek adagolása

Interferon, interleukin, citosztatikumos kombinációban az interferondózis és az 5-Fluorouracil változatlan dózisban kerül kiegészítésre $5-30 \times 10^6$ IU/m² hetente ($5-10 \times 10^6$ IU/m²/dos.) sc. vagy iv. hetente 3–5 alkalommal alkalmazott proleukin [interleukin-2 (IL-2)] injekcióval. (4–6 hét kezelés után 2–3 hét szünet javasolt – ez jelent egy ciklust. Általában minimum 4–6 ciklus adása szükséges. A kezelés leállítása vagy további folytatása ezután az elért eredmény függvényében történik.)

A kezelések javasolt időtartama

Gyakran felmerülő kérdés, hogy meddig tartson az immunterápia, meddig kell és érdemes kezelni a betegeket? Robson III. klinikai stádiumban valamennyi immunterápiás séma esetében a kezelés ajánlott ideje maximálisan 1,5 év, a kezelés történhet folyamatosan és szakaszosan is, de leggyakrabban 3 vagy 6 hónapot javasolnak, és ha regresszió jele nem észlelhető, a további kezelésnek nincs értelme. Amennyiben szakaszos felépítésű a terápia, úgy optimális, ha a 8 hetes kezelési szakaszt 4 hetes pihenés követi. A Robson IV. klinikai stádiumba tartozó betegeken szintén végezhető folyamatos és ciklusos kezelés. A terápia időtartamát itt is elsősorban az eredményesség határozza meg. Parciális remisszió (PR) esetén és stabilizációs fázisban (NC) a kezelés folyamatosan történik. Amennyiben komplett remisszió (CR) alakul ki, úgy a kezelés vagy azonnal leáll, vagy választható módon még fél évig folytatódhat. Amennyiben a beteg PD-stádiumba kerül, a kezelés felfüggesztése mérlegelendő, vagy a beteg más terápiás séma szerint kezelendő tovább. A korábban CR miatt leállított kezelést progresszió észlelésekor újra lehet indítani.

A kezelést a következő esetekben kell leállítani: 1. Ha a folyamatos kezelés ellenére progresszió alakul ki, és ez a progresszió az általános állapot romlásával jár együtt, ECOG P.S. 3–4, K.I. 40–20%. 2. CR esetén miután 3 egymást követő kontroll (4 hetente) bizonyítja a remissziót, a kezelés még hat hónapig folytatandó 3. Súlyos fokú (WHO Gr. 3–4) toxicitás esetén. 4. A beteg kérésére [10].

Gyakorlati útmutató a beteg kiválasztáshoz, a kezelésből való kizáráshoz és a gondozáshoz

Az immunterápiás kezelési csoportba való beválasztás követelményei

1. III–IV. stádiumú vesecarcinoma a műtét előtt kimutatott, mérhető metasztázis, és részben avagy teljesen eltávolított, már a műtétkor meglévő vagy ezt követően a szövettani feldolgozáskor észlelt nyirokcsomó, mellékvese-propagáció, ill. érbetörés. 2. Inoperabilitás esetén biopsiával szövettanilag igazolt vesecarcinoma metasztázissal vagy anélkül (biopsia történhet a propagációból is). 3. Megelőzően nephrectomizált beteg nem eltávolítható lokálrecidívával, metasztázissal vagy anélkül (szövettani v. citológiai bizonyíték) – (biopsia történhet a propagációból is) 4. Az ECOG performance-status kritériumai szerint 0–2 és a Karnofsky-index 60–100% között legyen. 5. A vérkémiiai vizsgálatok normális határon belül legyenek: vércukor – 4–6 mmol/l, kreatinin – 59–98 $\mu\text{mol/l}$, transzaminázok (GOT, GPT, ALP stb.) nincsenek 50%-kal a normális határ felett, fehérvérsejtszám (magasabb mint 3000) thrombocita 100 000 fölött [10].

Az immunterápiás kezelési csoportból kizáró feltételek

1. Agyi metasztázis. 2. Második daganatos betegség. 3. Súlyos szívbetegség. 4. Súlyos rendellenesség a vese, a hemopoeticus rendszer, a máj és az idegrendszer működésében. 5. Terhesség. 6. Kardiotoxikus szerrel való kezelés (pl. adriamycin) a megelőző 6 hónapban. 7. Interferon-túlérzékenység [10].

A kezelés hatékonyságának objektív értékelése

A kezelések során elért eredményeket objektív paraméterek alapján kell kiértékelni.

CR Teljes vagy komplett remisszió. A betegség minden tünete megszűnt.

PR Részleges vagy parciális remisszió. A daganat nagyságának 50%-os mértékű csökkenése, nincs progresszió más helyen.

NC Stabilizációs fázis, vagy nincs reakció. A mérhető és értékelhető lézió(k)ban nincs változás, más helyen nincs progresszió.

PD-progresszió. Új lézió(k) megjelenése, bármely mérhető és értékelhető elváltozás 25%-os mértékű növekedése [10].

A terápia eredményességének egységes mutatói

Remissziós arány: a komplett és parciális remissziós esetek és az összesen kezelt betegek számának százalékos aránya.

Remissziós idő: a javulás kezdetétől az első progresszió megjelenéséig eltelt idő [10].

A betegek gondozása

A betegeknél a gyógyszeres kezelés ideje alatt 4 hetente teljes fizikális vizsgálat történik, különös tekintettel az operációs terület, a tüdő, a csontok és a gerinc vizsgálatára. Ugyancsak meg kell történnjen bizonyos laborparaméterek (Na, K, Ca, CN, GGT, GOT, GPT, ALP, We) vizsgálata is. A kezelés ideje alatt és az ezt követő első 5 évben mellkasfelvétel, hasi UH 12 havonta. Csontszcintigráfia egységesen évente elegendő. Agyszcintigráfia, koponya-CT csak neurológiai kórjelek megjelenése esetén szükséges [10].

A biológiai válaszmódosítókkal történő kezelések során a betegek legtöbbje nem elhanyagolható számú és intenzitású mellékhatással kell szembenézzen. A toxicitás objektív megítélésére a WHO által definiált súlyossági grádusrendszer szolgál (9. táblázat). A gondozás alkalmával minden viziten szükséges és elengedhetetlenül fontos a 9. táblázatban foglaltak szerint a mellékhatások korrekt regisztrálása és kezelése. A kezelés objektív értékelése és a tolerálhatóság, valamint a betegek állagváltozásának nyomon követésére szükséges a mellékhatások mellett az általános állapot (ECOG performance status, Karnofsky-index) pontos regisztrálása is (10. táblázat).

A mellékhatások közül a leggyakoribb a rendszeresen jelentkező magas láz és az igen kínzó influenzaszerű tünetegyüttes. Csaknem minden esetben előfordul a kellemetlen hányinger, hányás mellett az étvágytalanság, testsúlycsökkenés, valamint szerényebb arányban centrális és perifériás idegrendszeri károsodás, cardiovascularis tünetek, bőrtünetek és túlérzékenységi reakciók (11. táblázat) [5, 41].

9. táblázat. A biológiai válaszmódosítókkal történő kezelés mellékhatásai WHO-grádus szerint csoportosítva [10, 41]

Paraméter	G1	G2	G3	G4
1. láz	39,4 °C 30'	≥39,4 °C ≤24 h ≤60'	≥39,4 °C ≥24 h ≤180'	≥40,5 °C ≥180'
2. hidegrázás	enyhe tünetek	≤50% ágyhoz kötött	≥50% ágyhoz kötött	hospitalizáció
3. ált. állapot	anorexia	súlycsökkenés ≤5%	≤10%	≤10%
4. étvágy/fogyás	hányinger	hányás ≤5x/hap	≤10x/hap	csillapíthatatlan
5. hányinger, hányás	kevesebb mint 4x/hap	≤7x/hap	≥7x/hap	véres
6. hasmenés	erythema	holcagok, hámlás, szárazság	ulceratio desq. nedves	necrosis
7. bőrtünetek	sebesedéssel	ulceratio szilárd tápl.	ulceratio folyékony tápl.	parenterális tápl.
8. nyálkahártya	jelentéktelen	méhető mennyiség	komplett alopecia	irreverzibilis alopecia
9. hajhullás	enyhe tünetek	terheléses dyspnoe	nyugalmai dyspnoe	orthopnoe
10. tüdő/fuulladás	nincs EKG-elvált.	igen, ismert	igen, új megjelenés	terápiarezisztens
11. szív. EKG-elvált.	kevesebb mint 20%	≤30%	bronchospasmus inj.+ mellíri foly. ascites	≥40%
12. vérnyomásesés	ödéma	bronchospasmus		anafilaxia
13. allergia	perifériás ödéma	ödéma testszerte		terápiarezisztens
14. folyadékretenció				
15. perifériás neurológiai tünetek	pareziziák	mot./sens. kiesés enyhe	közepes	súlyos
16. centrális neurológiai tünetek	enyhe koncentrációs károsodás	súlyos min. vérzés	dezorientált erős vérzés	kómatózus vényomásmegingás
17. vérzékenység	petechiás	közepes gyógyszer igénylő	feszes has subileus alvadékos haematuria	hányás, ileus obstruktív uropathiát okozó haematuria
18. obstipáció	könnyű, gyógyszer nem igénylő mikrohaematuria	igénylő makrohaematuria		elviselhetetlen 1000–1900
19. haematuria				25 000–49 000
20. conjunctivitis	enyhe	közepes	erős	65–79 g/l
21. Fvs	kevesebb mint 4000	3000–3900	2000–2900	
22. Tct	100 000	75 000–99 000	50 000–74 000	
23. Hgb	nagyobb mint 110 g/l	95–109 g/l	80–94 g/l	
N a normál értéket jelenti. Minden N esetben a normál érték x-szerese értendő				
24. Kreatinin	≤1,25 N	1,26–2,5 N	2,5–5,0 N	5,1–10 N
25. Se.bi. 21–28 mmol/l	≤1,25 N	1,26–2,5 N	2,5–5,0 N	5,1–10 N
26. GOT/3,8–15,8 NE/l	≤1,25 N	1,26–2,5 N	2,5–5,0 N	5,1–10 N
27. GPT 0,48–17,3 NE/l	≤1,25 N	1,26–2,5 N	2,5–5,0 N	5,1–10 N
28. ALP 45 mE/l	≤1,25 N	1,26–2,5 N	2,5–5,0 N	5,1–10 N

C0: nincs mellékhatás; G1: könnyű, terápiát nem igénylő mellékhatás; G2: mérsékelt, közepes, sz.sz. gyógyszeres beavatkozást igénylő mellékhatás; G3: súlyos, orvosi beavatkozást igénylő mellékhatás; G4: nagyon súlyos, az életet veszélyeztető mellékhatás

10. táblázat. Az általános állapot megítélése [10]

Karnofsky-index		ECOG-WHO performance status		
Normális aktivitás panasz nélkül, tumoros károsodásra utaló jel nélkül	100%	0	Normális testi aktivitás	
Minimálisan csökkent aktivitás és teherbíró képesség	90%	1	Tumortünetek Korlátozott testi teljesítőképesség Ambulanter gondozás lehetséges, könnyű fizikai munka végzésére alkalmas	
Normál aktivitás fáradtsággal, egyidejűleg csökkent aktivitással	80%		2	Önállóan látja el magát A napi idő kevesebb mint 50%-át tölti ágyban
Aktivitása jelentősen csökkent, fáradékony, de önmagát ellátni még képes	70%			Fizikai munka végzésére alkalmatlan
Alkalmoszerű segítséget, ápolást igényel, de önmagát ellátja	60%	Speciális orvosi segítséget igényel Behatárolt helyzetben képes önmagát ellátni		
Folyamatos segítségre, ápolásra szorul, gyakori orvosi beavatkozást igényel	50%	3	Az átlagos napi időszak több mint 50%-át ágyban tölti	
Ágyban fekvő	40%		4	Súlyos beteg Önmagát ellátni nem képes Folyamatos ágybanfekvő
Folyamatos, speciális segítséget igényel	30%			Folyamatos orvosi és szakellátást igénylő
Tartósan ágyban fekvő	4	0		Halott
Folyamatos szakápolást igényel			20%	
Súlyos beteg, kórházi ápolást igényel aktív alapterápiával	10%	0	Halott	
Moribund	0%			
Halott				

A panaszok legtöbbje általában a kezelés első napján a legkínzóbb és a második-harmadik napon egyre enyhébb lefolyású. Ezeknek a mellékhatásoknak az erőssége csökkenthető az injekció beadását megelőzően 1 órával alkalmazott 500–2500 mg Paracetamol adásával. Jótékony hatású ilyen szempontból a kezelés napján alkalmazott Prednisolon-kúra (5–10 mg/die), ha az injekciót a beteg a délutáni órákban kapja meg. A hányinger, étvágytalanság esetén kedvező a tapasztalat a naponta 3× az étkezés előtt adott 20 csepp Metoclopramidral. Amennyiben erős bőrpír alakul ki akár az injekció helyének megfelelően, vagy az arcon, ajánlott a lokális Panthenol-hab alkalmazása. Amennyiben a panaszok hevesége indokolja, úgy a dózis mérséklése, esetlegesen átmeneti felfüggesztése is szóba jöhet. A kezelés idejének előrehaladtával a mellékhatások gyakorisága és súlyossága mérséklődik. Bár a betegek számára nem kis megterhelést jelentő mellékhatásokról van szó, a probléma számukra szubjektíve mégsem elviselhetetlen. A kezeltek az idő előrehaladtával egyre jobban tolerálják ezeket a kellenetlen tüneteket és a kezdeti étvágytalanságuk, émelygésük fokozatosan

11. táblázat. A főbb mellékhatások és előfordulásuk interferonnal kezelt betegekben

Fő kategóriák	Valamennyi grádusú mellékhatások		3–4. grádusú mellékhatások	
	beteg-szám	%	beteg-szám	%
Influenzaszerű tünetegyüttes	849	96	375	43
Hányinger	396	46	50	6
Hányás	251	29	30	3
Centrális/perifériás idegrendszeri károsodás	297	34	73	8
Egyéb gastrointestinális tünetek	238	27	16	2
Cardiovascularis tünetek	123	14	22	3
Bőrtünetek	101	12	1	≤1
Infekciók	61	7	10	1
Az autonóm idegrendszer sérülése	60	7	4	≤1
Légzőszervi károsodás/fulladás	57	7	18	2
Alopecia	39	4	1	≤1
Fogyás/cachexia	36	4	12	1
Az alkalmazkodási rendszer károsodása	33	4	2	≤1
Vérzési és alvadási zavarok	25	3	3	≤1
Stomatitis	25	3	2	≤1
Vizeletkiválasztó és -ürítő rendszer károsodása	20	2	2	≤1
Anyagcsere- és endokrinológiai zavarok	19	2	5	1
Syncope	7	1	2	≤1
Égész testre vonatkozó általános megbetegedés	6	1	–	–
Dehidráció	3	≤1	–	–
Emlékezetkiesés, pszichés zavarok	1	≤1	–	–
Egyéb	96	11	11	1
Össz. betegszám	867			

csökken, aktivitásuk normalizálódhat, testsúlyuk gyarapodhat [5, 25, 32, 34]. A legkevesebb mellékhatást az alacsony dóziszú interferon-kezeléstől várhatjuk. A dózis emelésével arányosan nő a mellékhatások száma is, amire magyarázat lehet egy részről, hogy a 10×10^6 IU/nap dózis esetén az interferon hatásspektrumából inkább a citosztatikus és nem az immunstimulatív hatás érvényesül. Más részről az interferont interleukinnal vagy valamilyen citosztatikummal kombinálva a két szer toxicitása összegződik [22, 41]. Az interferon alkalmazása rendkívül heves túlérzékenységi reakciót is okozhat, ezért a teszt dózisok beadásakor a betegek intézeti megfigyelése minden esetben indokolt legalább 3–4 órán keresztül.

Irodalom

- [1] ACKERMANN, R.: Immunologische Aspekte in der Behandlung des Nierenkarzinoms. In: Staehler, G. (Hrsg): Das Nierenkarzinom, aktuelle Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. S: 104–113 (1988).
- [2] ATKINS, M. B., SPARANO, J., FISCHER, R. I., WEISS, G. R., Margolin et al.: Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 11 (4): 661–670 (1993).
- [3] ATZPODIEN, J., KIRCHNER, H., DUENSING, S., LOPEZ-HANNINEN, E., FRANZKE, A., BUER, J., POLIWODA, H. et al.: Bio-chemotherapy of advanced metastatic renal cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-2a-interferon, 5-Fluorouracil, Vinblastine and 13-cis-retinoc acid. *Word Journal of Urology* 13: 174–177 (1995).
- [4] ATZPODIEN, J., KÖRFER, A., FRANKS, C. R., POLIWODA, H., KIRCHNER, H.: Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 13: 497–501 (1995).
- [5] BERGERAT, J. B., HERBRECHT, R., DUFOR, P. és mtsai: Combination of recombinant interferon alpha and Vinblastine in advanced renal cell cancer. *Cancer* 62: 2320–2324 (1988).
- [6] BERGMANN, L., FENCHEL, K., WEIDMANN, E., ENZINGER, H. M. et al.: Daily alternating administration of high-dose alpha-2b-interferon and interleukin-2 bolus infusion in metastatic renal cell cancer. A phase II study. *Cancer* 72 (5): 1733–1742 (1993).
- [7] BESANA, C., BORRI, A., BUCCI, E., CITTERIO, G., DI LUCCA, G. et al.: Treatment of advanced renal cell cancer with sequential intravenous recombinant interleukin-2 and subcutaneous alpha-interferon. *Eur. J. Cancer* 30A (9): 1292–1298 (1994).
- [8] BRADLEY, Symposium: "Immunology of Renal Cell Cancer" Cleveland/Ohio, Nov. (1989).
- [9] BUZAID, A. C., TODD, M. B.: Therapeutic options in renal cell carcinoma. *Semin. Oncol.* 16, 1 (Suppl. 1): 12–19 (1989).
- [10] BUZOGÁNY I., CZVALINGA I., GÖTZ E.: Ambulanter végzett interferon mono- és kombinációs terápia eredménye előrehaladott vesedaganat esetén. *Orv. Hetil.* 138 (2): 9–12 (1997).
- [11] DE KERNION, J. B.: Renal tumors. In: Campbell's Urology, 5th ed., vol. 2. Saunders, Philadelphia, pp. 1297–1342 (1986).
- [12] DE VERE WHITE, R., DEITCH, A. D., HONG, W. K., OLSSON, C. A.: The influence of cytoreductive surgery on the response to chemotherapy of arat renal cancer. *Urol. Res.* 13: 35–38 (1985).
- [13] DIEDRICH, H., FREUND, M., SCHMOLL, H. J., WOLKE, H., VON WASSOW, P.: Phase II-trial of a combination therapy with Vinblastine, alpha-human-leukocyte-interferon and Tamoxifen in advanced renal cell carcinoma (RCC). ECCO, 4th European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Madrid, November 1–4, 1987, meeting, abstract, p. 61.
- [14] DROZ, J. P., THEODORE, C., GHOSN, M., LUPERA, H., PIOT, G., DE FORGES, A., KLINIK, M., ROUESSE, J., AMIEL, J. L.: Twelve-year experience with chemotherapy in adult metastatic renal cell carcinoma at the Institut Gustave-Roussy. *Semin. Surg. Oncol.* 4: 97–99 (1988).
- [15] ELSON, P. J., KVOLS, L. K., VOGL, S. E., HAHN, G. R., TRUMP, D. L., CARBONE, P. P., EARLE, J. D., DAVIS, T. E.: Phase II trials of 5-day Vinblastine infusion (NSC49842), L-alanose (NSC 153353), acivicin (NSC 163501), and aminothiadiaazole (NSC 4728) in patients with recurrence of metastatic renal cell carcinoma. *Invest. New Drugs* 6: 97–103 (1988).

- [16] FIGLIN, R. A.: BELLDEGRUN, A., MOLDAWER, N., ZEFFREN, J., DE KERNION, J.: Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alfa-2A: an active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10 (3): 414–421 (1992).
- [17] FIGLIN, R. A., DE KERNION, J. B., MALDAZYS, J., SARNA, G.: Treatment of renal cell carcinoma with alpha (human leukocyte) interferon and Vinblastine in combination: a phase I–II trial. *Cancer Treat. Rep.* 69: 263–267 (1985).
- [18] FISCHER, C., WEIDNER, W., HEINZL, R. és mtsai: Ambulante Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Klinische und experimentelle Urologie* W. Zuckschwerdt Verlag, München, 42–47 (1992).
- [19] FOSSA, S. D.: Is interferon with or without Vinblastine the 'treatment of choice' in metastatic renal cell carcinoma? The Norwegian Radium Hospital's experience 1983–1986. *Semin. Surg. Oncol.* 4: 178–183 (1988).
- [20] FOSSA, S. D.: Recombinant interferon-alfa in metastatic renal cell carcinoma. In: New trends in diagnosis and treatment of renal cell cancer. 2nd Int. symposium on Advances in Urologic Oncology, San Remo, March, 1989, Acta Medica: 80.
- [21] FOSSA, S. D., DE GARIS, S. T.: Further experience with recombinant interferon alfa-2a Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: a progress report. *Int. J. Cancer (Suppl.)* 1: 36–40 (1987).
- [22] FOSSA, S. D., DE GARIS, S. T., HEIER, M. S., FLOKMMN, A., LIEN, H. H., SALVESON, A.: Recombinant interferon alfa-2a with or without Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 57: 1700–1704 (1986).
- [23] HANKE, P., SCMELZ, S., KRAMER, W., JONAS, D.: Lohnt die Chirurgie der soliteren Metastase beim Nierenzellkarzinom? *Verh. Ber. Ges. f. Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S 257–260 (1987).
- [24] HANNINEN, E. L., LOPEZ, KIRCHNER, H., ATZPODIEN, J.: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J. Urol.* 155 (1): 19–25 (1996).
- [25] ILSON, D. H., MOTZER, R. J., KRADIN, R. L., VOGELZANG, N. J. et al.: A phase II trial of interleukin-2 and interferon alfa-2a in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10 (7): 1124–1130 (1992).
- [26] JURINCIC-WINKLER, C., HORLBECK, R., KLIPPEL, K. F.: Combination therapy with recombinant interferon alpha-21 (rIFN alpha 2a) and recombinant interleukin-2 (rIL-2) in metastatic renal cell cancer. *Wien Klin. Wochenschr.* 105 (10): 271–276 (1993).
- [27] KIRCHNER, H., ATZPODIEN, J.: Entwicklung, aktueller Stand und Perspektiven der Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms. *Klinische und experimentelle Urologie*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 35–41 (1992).
- [28] KJAER, M., IVERSEN, P., HVIDT BRUUN, E., SKAARUP, P., BECHHANSEN, J., FREDERIKSEN, P. L.: A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observations stage II and III renal adenocarcinoma. Study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *J. Urol. Nephrol.* 21: 285–289 (1987).
- [29] LIPTON, A., HARVEY, H., GIVANT, E., HOPPER, K., LAWLER, J. et al.: Interleukin-2 and interferon alpha-2a outpatient therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J. Immunother.* 13 (2): 122–129 (1993).
- [30] LUMMEL, G., GOEPEL, M., MOLLHOFF, S., HINKE, A., OTTO, T., RÜBBEN, H.: Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 155 (2): 455–458 (1996).
- [31] FEHÉR M., KORÁNYI L., FLASKÓ T., SZÜCS M.: Roferon-A és Vinblastin-terápiával szerezett tapasztalataink vesetumoros betegeknél. *Magyar Urológia* VII. 1: 5–10 (1995).
- [32] Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C. és mtsai: Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649–655 (1982).

- [33] OLIVER, R. T. D.: Unexplained 'spontaneous' regression and its relevance to the clinical behavior of renal cell carcinoma and its response to interferon. *Proc. Am. Soc. Oncol.* 6: 98 (1987).
- [34] ONUFREY, V., MOHIUDDIN, M.: Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 2007–2009 (1985).
- [35] PORZSOLT, F., MESSERER, D., HAUTMANN, R., GOTTWALD, A., SPARWASSER, H., STOCKAMP, K., AULITZKY, W., MOORMANN, J. G., SCHUMACHER, K., RASCHE, H. et al.: Treatment of advanced renal cell cancer with recombinant interferon alpha as a single agent and in combination with medroxyprogesterone acetate. A randomized multicenter trial. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 114: 95–100 (1988).
- [36] PRICHETT, T. R., LIESKOWSKY, G., SKINNER, D. G.: Clinical management and treatment of renal parenchymal tumors. In: Skinner, Dg., Lieskovsky, G. (eds): *Diagnosis and management of genitourinary cancer*. Saunders, Philadelphia, pp. 337–361 (1988).
- [37] RITCHIE, A. W. S., LAYFIELD, L. J., DE KERNION, J. B.: Spontaneous regression of liver metastasis from renal cancer. *J. Urol.* 140: 596–597 (1988).
- [38] SELLA, A., LOGOTHETIS, C. J., FITZ, K., DEXEUS, F. H., AMATO, R. et al.: Phase II study of interferon-alpha and chemotherapy (5-Fluorouracil and Vitomycin C) in metastatic renal cell cancer. *J. Urol.* 147 (3): 573–577 (1992).
- [39] SPIEGEL, R. J.: Dosage and Toxicity. Alpha Interferon: Dosage, Toxicity and Antibody Formation. In: Silver, H. K. B. (ed.): *Interferons in Cancer Treatment*. MES Medical Education Services, Toronto 1986, 17–27.
- [40] TANNOCK, I. F., EVANS, W. K.: Failure of Vinblastine infusion in the treatment of patient with renal cell carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 69: 227–228 (1985).
- [41] VAETH, J. M.: Cancer of the kidney: radiation therapy and its indication in non-Wilms tumors. *Proc. Natl. Conf. Urol. Cancer* 32: 1053–1055 (1973).
- [42] VOGELZANG, N. J., LIPTON, A., FIGLING, R. A.: Subcutaneous interleukin-2 plus interferon alfa-2a in metastatic renal cancer: an outpatient multicenter trial. *J. Clin. Oncol.* 11 (9): 1809–1816 (1993).
- [43] VUORISTO, M., JANTUNEN, I., PYRHONEN, S., NUHONEN, T., KELLOKUMPU-LEHTINEN, P.: A combination of subcutaneous recombinant interleukin-2 and recombinant interferon-alpha in the treatment of advanced renal cell carcinoma or melanoma. *Eur. J. Cancer* 30A (4): 530–532 (1994).
- [44] W. DE REISE, E., ALLHOFF, J., SUTH, U. JONAS: *Das metastasierte Nierenzellkarzinom*, Springer Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest, S 31–41 (1991).

A vesedaganatok ultrahang-diagnosztikája

Jakab Zsuzsa

A vese radiológiai vizsgálatában a nem invazív módszerek elterjedése megváltoztatta a hagyományos gyakorlatot, a nagy felbontású real-time ultrahang-berendezések elterjedésével a kivizsgálási taktika első helyére került az ultrahangvizsgálat, megelőzve az iv. urográfiát. Ma már a vese vizsgálatára különböző ultrahangmódszereket alkalmazhatunk, az alapvizsgálat, a kétdimenziós real-time technika mellett egyre inkább tért hódítanak a duplex Doppler- és color Doppler-vizsgálatok, az intervenciós ultrahangmódszerek, az endoszonográfia különböző fajtái (endoszkópos és endoluminalis ultrahangvizsgálat), a laparoszkópos és intraoperatív ultrahangvizsgálatok.

Az ultrahangvizsgálat kifejezetten „vizsgálófüggő”, az orvos tapasztalata, gyakorlata, alapossága dönti el, hogy milyen eredményességet érhet el a vizsgálattal.

Az ultrahangvizsgáló a térszűkítő vesefolyamatokkal általában három módon találkozhat: 1. a beteg specifikus tünetekkel (haematuria, deréktáji fájdalom stb.) kerül vizsgálatra térfoglaló folyamat kizárására vagy igazolására, 2. a körülírt képletet véletlenül fedezi fel a nem urológiai panaszokkal orvoshoz forduló betegben, 3. egyéb képalkotó módszerrel látott elváltozás karakterizálása a cél.

A vizsgáló feladata, hogy eldöntse, tisztázható-e egyértelműen a vesében látott képlet benignus vagy malignus természete az ultrahangvizsgálattal, vagy egyéb képalkotó módszerekre (CT, MR, izotóp) is szükség van a biztos diagnózis kialakításához.

A normális vese ultrahangképe

A vesék ultrahangvizsgálatához speciális előkészítés nem szükséges. Azonban a nagyfokú meteorismus, az adipositas nehezítheti a vizsgálatot. Fontos a beteg együttműködése, légzési kooperációja. Térfoglaló folyamat gyanúja

esetén lényeges a vesekapu, a retroperitoneum, a hasi nagyerek, a kismedence, a máj vizsgálata is, szekunder elváltozások kimutatása céljából (metasztázis, nyirokcsomó, thrombus). A vesekapu és a retroperitoneum vizsgálata fontos hogy éhgyomorra történjen, hogy minél inkább kiküszöbölhető legyen a béltartalom, a bélgázok zavaró hatása.

A normális vesekontúr sima, éles határú. A vese echoképén egy centrális, erősebben reflektáló területet, valamint az azt körülvevő echoszegényebb parenchymát különíthetjük el. A centrális echocsoportot a vesemedence, a kelyhek, a peripelvicus kötő- és zsírszövet, valamint az itt futó érképletek alkotják. Maga a vesemedence és a kelyhek csak tágulat esetén ábrázolódnak kisebb-nagyobb cystosus képletek formájában. Az uréterek szintén csak tágulat esetén láthatók. Jó beállítással, nem kövér betegen a veseparenchymán belül a kéreg- és a velőállomány elkülöníthető. A medulla vagy más néven pyramisok kerek, echoszegény szolid képletekként láthatók és nem keveredők össze corticalis cisztákkal. Maga a cortex a medullához képest kissé fokozottabb echogenitású. A cortex nyúlványai a centrális echocsoport irányába a columnák. Ezek lehetnek kifejezetten vaskosak (Bertini-columna), megjelenésükkor tumort utánozhatnak [18] (1. kép).

Az újszülöttek veseképe eltér a nagyobb gyermekek és a felnőttek veséjének képétől, mivel a glomerulusok száma és szerkezete más, mint az érett vesében. A kéreg reflektivitása fokozott, a centrális echocsoport nem különül el olyan élesen, a pyramisok csaknem cystosus szerkezetet mutatnak (policisztás vesével nem összekeverendő morfológiai kép!). Féléves kor után a vese szerkezete fokozatosan hasonló lesz a felnőttekéhez.



1. kép. Bertini-columna: a vese középső harmadában 2 cm széles Bertini-columna látható, a parenchyma reflektivitása azonos az elváltozás reflektivitásával

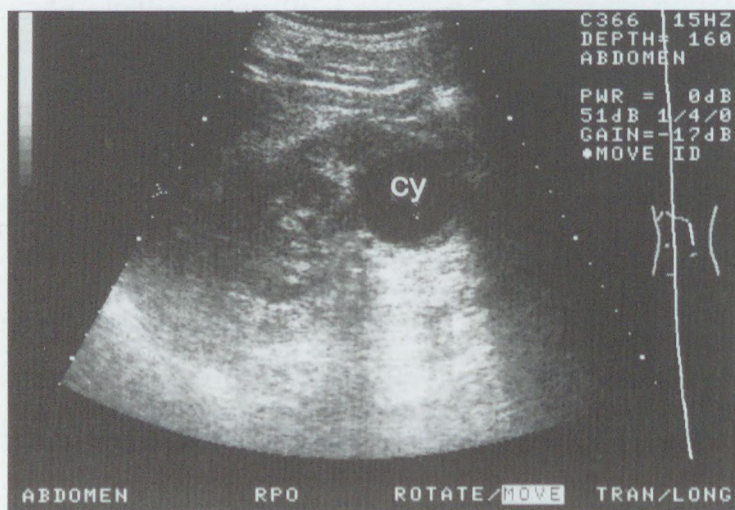
A vese körüli zsírszövetet a renalis fascia perirenalis és pararenalis részekre osztja. Maga a fascia vékony, reflektáló, vonalszerű képletként ábrázolódhat a vesekontúrral párhuzamosan. Sovány betegekben, mivel a perirenalis zsírszövet igen vékony, általában nem látható.

A vese leggyakoribb térfoglaló folyamatai: simplex és komplikált ciszták, vesesejtes rák, angiomyolipoma, transitionalis sejtes carcinoma, multilocularis cysticus nephroma, lymphoma, metasztázis, mesenchymalis tumorok, oncocyoma, adenoma, abscessus, infarctus, haematoma, pseudotumorok.

Ciszták

A vese térfoglaló folyamatainak legnagyobb részét a jóindulatú, corticalis ciszták alkotják. Az 50 éven felüli betegek kb. 50%-ában előfordulnak veseciszták, és gyakoriságuk az életkorral nő. A *simplex ciszták* leggyakrabban még nagy méret esetén is tünetmentesek, véletlenül kerülnek felfedezésre az ultrahangvizsgálatkor [18]. Az ultrahangvizsgálat igen szenzitív a vese cystosus elváltozásainak detektálásában, mivel e képletek akusztikailag kifejezetten eltérő viselkedésűek a környezetükhöz képest, az apró, néhány mm-es ciszták is kimutathatók. Az ultrahangvizsgálat alapvető jelentőségű a szolid, valamint a cystosus képletek elkülönítésében. A találati biztonság a típusos ciszták és a szolid képletek közötti differenciálásban 93–100% [16].

A típusos megjelenésű veseciszta kerek, éles határú, echomentes képlet, fala vékony, mögötte fokozott hangvezetés látható (2. kép). A nagyon kicsi,



2. kép. Típusos veseciszta: a vese alsó harmadában éles kontúrú, echomentes cystosus képlet látható, mögötte fokozott hangvezetés figyelhető meg

néhány mm-es ciszták mögött sokszor nem tudunk hangfelerősödést kimutatni. A simplex ciszták lehetnek szoliterek és multiplexek. Ha a ciszta nem a veseparenchymára lokalizálódik, hanem centrálisan helyezkedik el, parapelvicus cisztának nevezzük. Számos esetben nehézséget jelent a tágabb üregrendszer és a multiplex parapelvicus ciszták elkülönítése. Ilyenkor urográfiát végzünk. Egyébként ha az ultrahangvizsgálattal egyértelműen felállítható a simplex veseciszta diagnózisa, egyéb képalkotó eljárásra nincs szükség további bizonyításként.

A multicisztás vese általában egyoldali, a vesében ilyenkor egymástól részben vagy egészben elhatárolódó ciszták láthatók. Ritkán kétoldali multicisztás vese is előfordul.

A bevérzett vagy gyulladásosan infiltrált veseciszta az ún. atípusos vagy komplikált ciszta morfológiai képét adja. A *komplikált ciszta* jellemzői: vastag, egyenetlen fal, szabálytalan alak, belső echók, kalcifikáció, belső septumok (3. kép). A komplikált ciszta és a malignus folyamat elkülönítése



3. kép. Komplikált ciszta: a vese felső pólusán cystosus képlet látható, melynek falával összefüggésben apró fali növedékek figyelhetők meg

sokszor nehézséget okoz. Annál is inkább, mivel a vesesejtes carcinoma is mutathat cystosus morfológiai képet: 1. belseje necrosis következtében cystosus jellegű lehet, 2. a ciszta falában is kialakulhat tumor.

Bosniak a vese cystosus elváltozásait 4 kategóriába sorolta: az első két csoportba azok az elváltozások tartoznak, melyek sebészeti beavatkozást nem igényelnek, a másik két csoportban lévők esetében műtéti megoldás szükséges [4].

I. kategória: egyszerű, jóindulatú ciszták: a leggyakoribbak, definitíve diagnosztizálhatók ultrahanggal. Teendőt nem igényelnek.

II. kategória: benignus cystosus elváltozások, melyek enyhe atípiát mutatnak: vékony septumokat tartalmazhatnak, falukban apró meszes gócok láthatók, kevés elszórt echo belsejükben kimutatható. Ebbe a csoportba tartoznak a CT-vizsgálat során látott kis hyperdens ciszták is. Szokásostól eltérő morfológiai képüket vérzés, magasabb protein-, kolloidtartalom okozhatja. Ultrahangvizsgálattal e képletek nagy része a típusos ciszta morfológiai képét mutatja, így könnyen diagnosztizálható. Az e kategóriába tartozó ciszták esetében törekedni kell a sebészi beavatkozás elkerülésére. A képalkotó eljárások ésszerű kombinációjával (ultrahang, CT, biopsia) a benignitás az esetek többségében igazolható.

III. kategória: cystosus elváltozások, melyek malignitásra gyanús morfológiai jegyeket is mutatnak: ezek közül sok a benignus (multilocularis cysticus nephroma, többszörös ciszta, bevérzett ciszta, krónikusan gyulladt, meszes-falú ciszta), de vannak köztük malignus folyamatok is, pl. cystosus vesecarcinoma. Mivel ezeknél a képalkotó módszerek nem tudják egyértelműen eldönteni a dignitást, műtetre kerül sor.

IV. kategória: cystosus elváltozások, melyek egyértelműen malignusak. Ezek carcinomák, melyek nagy cystosus elemeket tartalmaznak, kifejezetten egyenetlen kontúrúak és kiterjedt szolid részleteket tartalmaznak.

Calcificatio. A vese térfoglaló folyamataiban látott meszesedés mindig malignitás gyanúját kelti, azonban a veseciszták falában látott apró meszes gócok az esetek többségében jelentőség nélküliek. A veseciszták kb. 2%-ának falában figyelhető meg kalcifikáció [11]. Fontos a meszes gócok mérete és kiterjedése. Ha a ciszta az ultrahangvizsgálat és/vagy a CT-vizsgálat során egyébként típusos morfológiai jegyeket mutat, a második csoportba tartozik és ultrahang-ellenőrzésen kívül más teendőt nem igényel. Ha azonban a meszesedés kiterjedt, fali megvastagodással és irregularitással jár, a laesio a harmadik csoportba kerül és sebészi beavatkozást tesz szükségessé.

Septumok. Sokszor látunk a cisztákban septumokat. Ha vékonyak (1 mm vagy ennél vékonyabb), sima felszínűek, szolid felrakódásokat nem tartalmaznak, számuk kevés, a ciszta a második csoportba tartozik. Ha ettől eltérő morfológiai képet mutatnak, a malignitás biztonsággal nem zárható ki. Morfológiai értékelésükhöz nagy tapasztalatra van szükség. A diagnózis kialakításában az aspiráció általában nem segít, mert az elváltozások többrekeszűek, sok szűrésra van szükség, és nem lehetünk benne biztosak, hogy magát a malignus részletet nem kerültük-e el.

Fali egyenetlenség, szolid elemek. Bármilyen fokú fali megvastagodás, kontúregyenetlenség, fali növedék felveti malignitás gyanúját. Az elváltozás mértéke szerint tartoznak a képletek a III. vagy a IV. csoportba.

A II. és a III. kategória elkülönítése igen nagy tapasztalatot igényel. Minél több egy képleten belül a nem cisztás jellegű alkotórész aránya, annál valószínűbb, hogy malignus elváltozásról van szó.

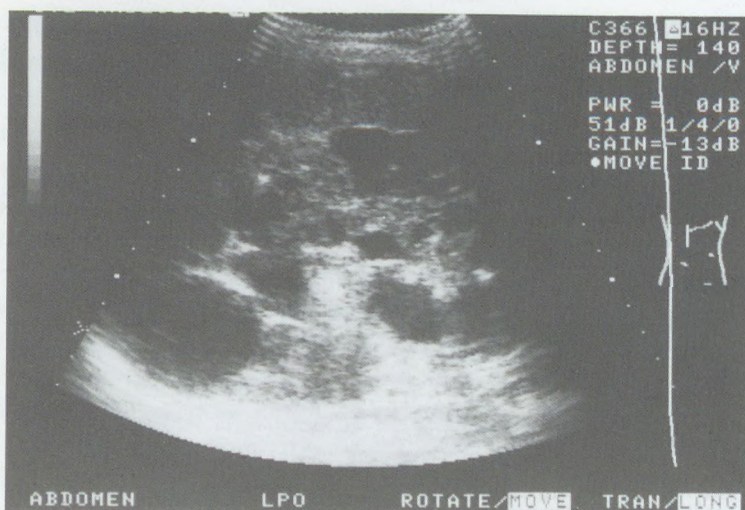
Egyéb cystosus elváltozások

A multicisztás dysplasiás vese újszülöttkorban diagnosztizálható, egyoldali, normális veseállomány sokszor nem ábrázolható, a vesében kisebb-nagyobb ciszták halmaza látható. Nehézséget okozhat hydronephrosistól való elkülönítése (4. kép).

A polycisztás vesebetegség infantilis típusa autosomalis recesszív öröklésmenetű kétoldali elváltozás. Mindkét vese nagyobb, a parenchyma fokozott reflexiójú. Körülírt ciszták újszülöttkorban még nem mutathatók ki. Idősebb csecsemőkben a ciszták mérete már eléri a kimutathatóság határát. A centrális echocsoport nem különíthető el. A máj reflektivitása fokozott lehet a társuló fibrosis következtében. A policisztás betegség felnőttkori típusa autosomalis domináns öröklésmenetű, tüneteket ritkán ad gyermekkorban. A későbbiekben echoképe jellegzetes, mindkét vese megnagyobbodik (a megnagyobbodás időnként extrém méretű), a veséket számos kisebb-nagyobb ciszta tölti ki (5. kép). A parenchyma az előrehaladott formánál alig ismerhető fel, a ciszták közötti határ sokszor elmosódott. A sok határfelület miatt számtalan kis hiperreflektív echo figyelhető meg a ciszták között, a centrális echocsoport sokszor nem különíthető el. Kétoldali multicisztás



4. kép. Multicisztás dysplasiás vese: az újszülött veséjében egymással összefolyó cystosus képletek halmaza látható



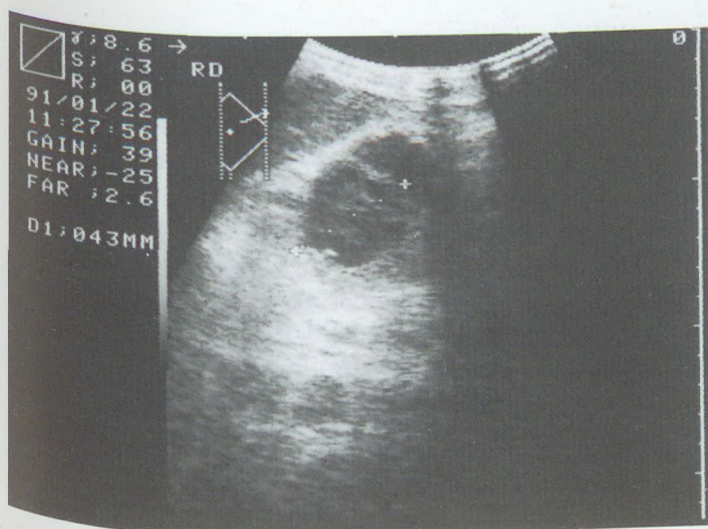
5. kép. Polycisztás vese: a vese jelentősen nagyobb, benne számos kisebb-nagyobb ciszta látszik, a parenchyma csak helyenként ismerhető fel

vesénél a parenchyma általában jól felismerhető, a ciszták jobban elkülönülnek egymástól. Polycisztás betegekben számos esetben látunk a májban, ritkábban a pancreasban és a lépben is cisztákat. Gyakori szövődmény a vesekövesség, vesetályog, haematuria. A ciszták bevérézhetnek, fertőződhetnek, ilyenkor bennük belső echok mutathatók ki. Nehéz a tumor felismerése a ciszták halmaza között. Fontos a polycisztás családok ultrahangos szűrése [18].

Krónikus vesebetegségek esetén, különösen dializált betegekben gyakran láthatók a vesékben apró degeneratív ciszták, ún. „cystosus transformatio” alakulhat ki. Ezek a ciszták is bevéréznek, sokszor mutathatók ki bennük belső echok.

A *multilocularis cysticus nephroma* jóindulatú benignus tumorféleség, igen ritkán fordul elő. Multiplex, nem kommunikáló ciszták halmazából áll, melyeket jól körülhatárolt tok vesz körül. Hajlamos a vesemedencébe való herniálódásra. Nagyon nehéz a cystosus adenocarcinomától való elkülönítése. Képalkotó eljárásokkal egyértelmű diagnózisa nem állítható fel [16].

Az ultrahangvizsgálat során problémát okozhat a tályog és a ciszta elkülönítése. A vesetályog beolvadás után cystosus echoképet ad, fala vastagabb, belső echokat tartalmaz a benne lévő genny következtében (6. kép). Nagyon fontosak a vizsgáló számára a klinikai adatok, és ha tályogra utalnak, az ultrahangvezérelt percutan aspiráció segít a diagnózis felállításában. A nem beolvadt tályog a szolid tumorok morfológiai képét utánozhatja, a kontroll-ultrahangvizsgálatok során azonban a kiindulási kép változik, ami a gyulladásos folyamat diagnózisát támasztja alá.



6. kép. Vesetályog: a vese felső pólusában ovális alakú cystosus képlet látszik, mely sűrű belső echokat tartalmaz

Tuberculosus folyamat is jelentkezhet cystosus képlet formájában, az üreg fala gyakran egyenetlen, meszesedéseket tartalmazhat.

A *vascularis malformatiók*, az aneurysmák szintén cystosus képletként ábrázolódhatnak, felismerésükben a Doppler-vizsgálat segít.

Pseudotumороk

A vese tumort utánzó elváltozásai, melyek lehetnek veleszületettek vagy szerzettek. Felismerésük fontos, mert a hamis pozitív ultrahanglelet invazív beavatkozások sokaságát zúdíthatja a betegre. A leggyakoribb közülük a normális vese ultrahangképénél leírt Bertini-columna, mely a centrális echocsoport felé nyomulva tumor gyanúját keltheti. A Bertini-columna reflektivitása és szerkezete azonos a szomszédos veseparenchymáéval. A parenchymahidak, az ébrényi lebenyezettség, a supra- és infrahilaris ajak, a máj és a lép benyomata okozhatnak még diagnosztikai problémát. Különösen a bal vesén láthatók gyakorta különböző variációk, melyek nehezen különíthetők el tumoroktól. Legtöbbször a bal oldalon ábrázolódik a dromedár vese, púpos vese. Ezekre az elváltozásokra is jellemző, hogy echoszerkezetük nem tér el a környező veseparenchymától.

A szerzett *pseudotumorousus elváltozások* leginkább gyulladásos eredetűek, mint például a xanthogranulomatosus pyelonephritis, tuberculosis stb. Ezekben az esetekben a lokális parenchyma-elvékonyodás és a mellette lévő regenerációs folyamatok adják a megtévesztő képet [18].

A *fokális infarktus* is okozhat pseudotumorosus képet, ha körülírt elváltozás formájában jelentkezik. Echogenitása nem jellegzetes. A későbbiekben corticalis heg figyelhető meg a helyén, a vesekontúrón behúzódás látható. A morfológiai kép infarktus esetén nem típusos, változik az eltelt időtől függően, befolyásolja a kiterjedése, a vese egyéb betegségei, a kezelés módja. Felismerésében segíthet a color Doppler-vizsgálat, ugyanis eltérő vascularisációjú (hypo- vagy avascularis) területként ábrázolódik.

Nagy gyakorlattal, a klinikai adatok ismeretében a pseudotumoros elváltozások felismerhetők és elkülöníthetők az igazi tumoroktól. A kétséges esetekben CT- vagy izotópvizsgálatra, ritkán ultrahangvezérelt biopsziára kerülhet sor.

Haematoma

A vese traumás sérülései következtében vagy vesebiopsia után kialakuló perirenalis haematoma, parenchymavérzés ultrahangvizsgálattal kimutatható és az anamnézis birtokában nem okoz diagnosztikus problémát (7. kép). A haematomák morfológiai képe nagymértékben függ az elváltozás korától, mutatkozhatnak cystosus képlet, de echodús szolid elváltozás formájában is. Fontosak az ellenőrző vizsgálatok.



7. kép. Perirenalis haematoma: a vese felső pólusát félkör alakban cystosus képlet veszi körül, mely a vesebiopsia után alakult ki

A vese szolid tumorai

A vesében előforduló szolid elváltozások általában eltérő echostruktúrájuk a normális parenchymához viszonyítva. A nagy felbontású készülékekkel már néhány mm-es elváltozások is kimutathatók, főleg ha echoszerkezetük jelentősen különbözik a veseparenchymáétól. Az irodalmi adatok szerint van bizonyos összefüggés az echomorfológiai megjelenés és a tumor hisztológiai típusa között, pl. az echoszegény és isoechogén tumorok szolid alveolaris, míg az echodúsak papillaris, tubularis, multilocularis cysticus hisztológiai szerkezetet mutatnak, azonban az ultrahangvizsgálattól szövettani diagnózis nem várható [47].

Angiomyolipoma

A vese viszonylag gyakori jóindulatú tumora, zsírt, simaizmot, ereket tartalmaz. Sclerosis tuberosában sokszor előfordul, nem ritkán multiplex. Ultrahangvizsálat során típusos esetben kis (3 cm alatti), kerek, echodús, jól körülhatárolt góc formájában mutatkozik (8. kép). A nagyobb tumorban csökkent reflektivitású területek jelenhetnek meg bevérzés következtében. Az ultrahangkép főleg a kis elváltozások esetében jellegzetes, de a diagnózis alátámasztásához CT-vizsgálatra mindenképpen szükség van [13]. A megfelelő technikával végzett CT-vizsgálat segítségével a zsírtartalom az



8. kép. Angiomyolipoma: a vese felső pólusában kicsi, jól körülhatárolt echodús szolid képlet látható

angiomyolipomák nagy részében kimutatható. Nehézséget okoz a vizsgálat értékelésében, ha a képlet zsírtartalma alacsony. Sajnos a zsír jelenléte nem pathognomicus az angiomyolipomára, néhány irodalmi közlés szerint ritka esetekben vesesejtes carcinomákban is kimutatható [21, 43]. Tartalmazhat zsírt az oncocytoma és a Wilms-tumor is [8]. A vesetokból kiinduló malignus folyamatok is lehetnek echodúsak és tartalmazhatnak zsírt, de alakjuk szabálytalan, kontúrjuk elmosódott. Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jön még a liposarcoma, lipoma, haemanioma, infarktusz, lymphoma. Ritkán az ultrahangvezérelt vékonytű-biopsiát is igénybe kell vennünk a diagnózis felállításához. Az 1 cm alatti elváltozások biopsiája igen nehéz a kicsiny méret miatt.

A kis típusos elváltozások esetén, ha a CT-vizsgálat is alátámasztja a diagnózist, csupán ultrahang-ellenőrzésre van szükség. Általában a kontrollvizsgálatok során nem változik a góc mérete. A nagyobb, panaszokat okozó elváltozások esetén reszekció vagy embolisatio jön szóba.

Benignus mesenchymalis tumorok

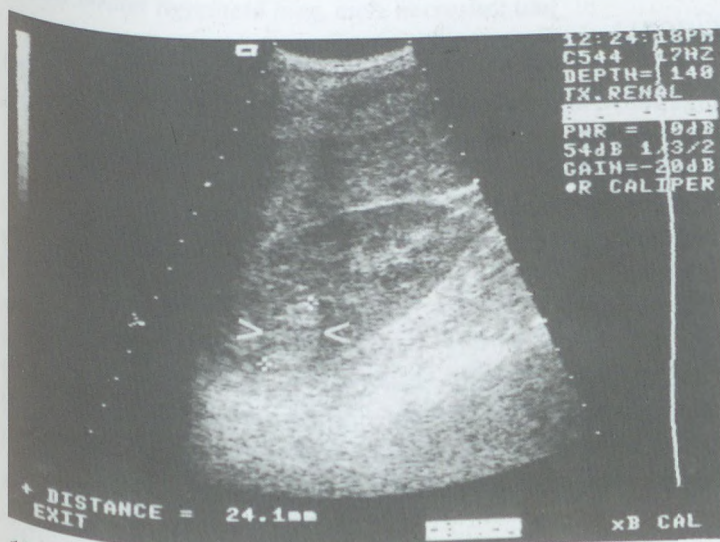
Ritkán előforduló képletek. A leiomyoma, lipoma, fibroma, kevert mesenchymalis gócok általában kicsi (kisebb, mint 1 cm) elváltozások, a boncolási anyagok 8–20%-ában fordulnak elő. Morfológiai képük nem specifikus, csak hisztológiai vizsgálat során diagnosztizálhatók [39, 46].

Oncocytoma

A proximalis tubularis-sejtekből kiinduló ritka jóindulatú tumor. Általában szoliter. Echogenitása alig tér el a környező parenchymáétól (9. kép). Ritkán echoszegény és hasonlít a vesesejtes rákra. Kerek, jól körülhatárolt, mérete 1–20 cm között változik. Belsejében időnként megfigyelhető az ún. „centrális heg”, mint fényes echogén csík. Az ultrahang-morfológiai kép alapján malignus folyamatoktól biztonsággal nem különíthető el. Az ultrahangvezérelt biopsia sem alkalmas a legtöbb esetben a biztos szövettani diagnózis felállítására, ehhez általában az egész tumor eltávolítása és szövettani feldolgoása szükséges.



9. kép. Oncocytoma: a vese felső pólusában kicsi, a normális veseparenchymától alig különböző reflektivitású, kerek szolid képlet látszik



10. kép. Adenoma: a jobb vese felső pólusában kis, enyhén hyperreflektív szolid képlet figyelhető meg

Adenoma

Nem eldöntött kérdés, hogy a 3 cm-nél kisebb corticalis glandularis tumrok benignus adenomák vagy ún. „low-grade”-malignomák. Nincs olyan képalkotó módszer, morfológiai, hisztológiai jellegzetesség, mely alapján egymástól biztosan elkülöníthetők lennének. E képletek biopsiája sem visz előbbre, általában a műtét szükséges [2] (10. kép). Ugyanígy nem különíthetők el a kicsi, de metasztatizáló tumorok az alacsony malignitású társaiktól.

Reninoma

Ritka, renintermelő tumor, amely a juxtaglomerularis sejtekből indul ki. Általában 2–3 cm-es, echodús [16].

Vesesejtes carcinoma

A malignus vesedaganatok közül a legnagyobb jelentőségű és a leggyakoribb (85%-ban fordul elő) a vesesejtes rák. A veseparenchymához viszonyítva lehet echoszegény, de echodús is, általában inhomogén szerkezetű. A nagyobb tumorokon belül cystosus területek láthatók necrosisnak megfelelően, 8–18%-ban meszes gócot is tartalmazhatnak [15]. A nagyobb meszesedések mögött hangárnyék is látható. A kisebb tumorok viszonylag jól körülhatároltak, echodúsak, a jóindulatú elváltozásoktól (adenoma, oncocytoma) nehéz lehet elkülöníteni őket. A nagyobb elváltozások kontúrja elmosódott, környezetük felé infiltratív módon terjednek. A nagy, necroticus centrumú tumorokat tályogtól kell differenciálni, fontos a klinikum, esetenként a célzott biopsia segít. A döntően cystosus szerkezetű tumorok és komplex ciszták elkülönítése szintén okozhat problémát (11. kép).

Staging

Ha az ultrahangvizsgálat során vesesejtes rákra gyanús elváltozást találunk, fontos, hogy minél pontosabb képet szerezzünk kiterjedéséről, egyéb szervekkel való összefüggéséről, a lehetséges metasztázisokról, érinvázióról (12a–b kép). Át kell tekinteni az egész hasat, különös tekintettel a májra, a retroperitoneumra, a vesekapura, a nagyerekre (13. kép). A veserák az esetek 2–7%-ában kétoldali lehet, ezért lényeges a másik vese alapos vizsgálá-



11. kép. *Necroticus vesesejtes rák: a vese felső pólusán hatalmas, 7×8 cm-es szolid massa helyezkedik el; ennek ventralis részében ystosus terület figyelhető meg, mely necrosisra utal*

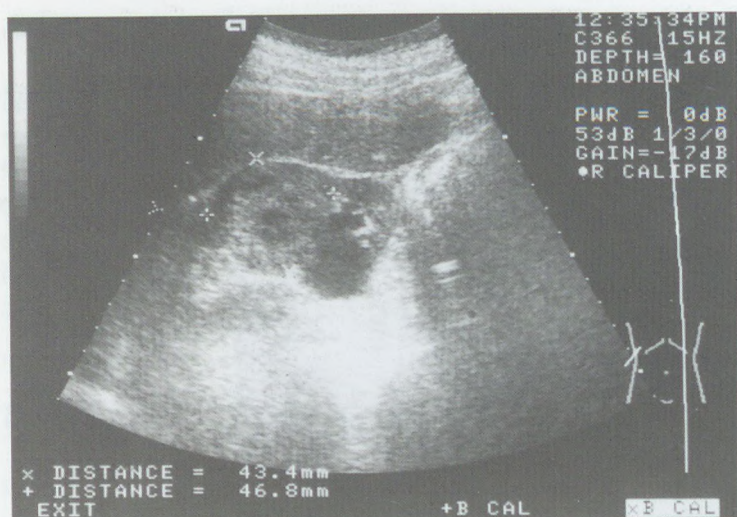
lata is. Az ultrahang pontossága a T-stádium megállapításában 50–78% [14, 28, 48].

A vénás érintettség megítélése preoperatív alapvető fontosságú. A betegek 20–25%-ában tumorextenzió figyelhető meg a vena renalis felé, a vena cava inferior érintettsége 5–10%-ban fordul elő. A cava thrombus kétszer gyakoribb a jobb vesében elhelyezkedő tumorok esetén. A thrombus 20%-ban a jobb szívfélbe is beterjed [15, 36]. A kétdimenziós real-time-vizsgálat során látható lehet a tágabb vena renalis és vena cava inferior, lumenükben a belső echók utalnak a thrombus jelenlétére. A vizsgálatot pontosítja a Doppler-, illetve color Doppler-vizsgálat, melyről részletesebben a megfelelő fejezetben lesz szó (14a–c kép). Az ultrahangvizsgálattal kiválóan ábrázolható a tumorextenzió a supra- és intrahepaticus cava szakaszon, valamint a jobb pitvar területén, azonban az intrahepaticus cava szakasz és a vena renalis sokszor rosszul ábrázolódik az obesitas és a meteorismus miatt [48].

Az irodalmi adatok szerint az ultrahang szenzitivitása a cava és a vena renalis érintettségének kimutatásában 54%, azonban csak az intrahepaticus cava szakaszra vonatkoztatva 100% [23]. Fontos kiegészítő a thrombus cranialis kiterjedésének megítélésében a transoesophagealis echokardiográfia, mellyel a jobb szívfél és az a. pulmonalis érintettsége is jól vizsgálható.

A tumorthrombus és a tumor kiterjedésének pontosabb megítélésére alkalmazzák az intraoperatív vizsgálati módszert is [20, 30].

Az ultrahang pontosabb, mint a CT az intrahepaticus cava szakasz ábrázolásában, valamint a jobb vese felső pólusából kiinduló tumor és a máj

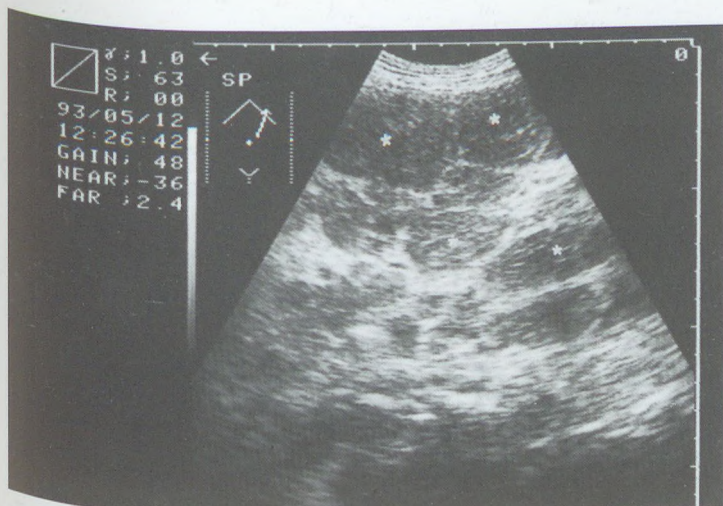


12a

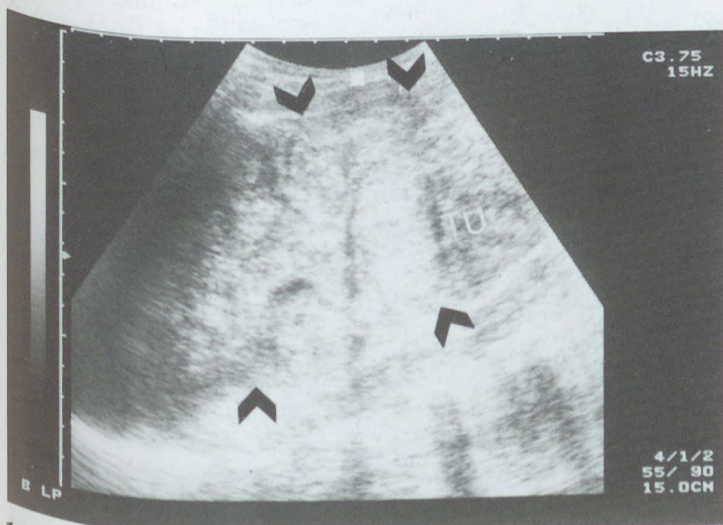


12b

12a–b kép. Vesesejtes rák: a) a jobb vese középső–alsó harmadának határán viszonylag kisméretű, jól körülhatárolt szolid képlet látható; b) jól ábrázolódik a v. cava inferior, melynek lumene szabad



13. kép. Lymphadenomegalia: a vesecarcinomás betegben részben retroperitonealisan, részben mesenterialisan számos nyirokcsomó volt látható, melyek echoszegény, ovális alakú szolid képletekként ábrázolódtak



14a



14b



14c

14a–c kép. Vesesejtes rák érinvasióval: a) a bal vesét hatalmas inhomogén szerkezetű tumormassza foglalja el; b) a vena renalis jelentősen tágult, benne sűrű thrombus látszik, mely követhető a cava inferiorba; c) a cava inferior hosszmetzeti képen látható, hogy a thrombus azt csaknem kitöltve felfelé terjed a jobb pitvar irányába

viszonyának megítélésében. Különböző síkokban vizsgálva jól látható, hogy a tumor csak bedomborodik a májállományba vagy összefügg vele. Hát-rányban van az ultrahang a CT-hez képest a retroperitoneum, az infrahepaticus cava szakasz és a veseerek ábrázolásában az említett zavaró körülmények miatt. Ultrahangvizsgálattal nehezen különíthető el a perinephriticus zsírszövet a renalis fasciától, ezért az I-es és II-es stádiumú tumorok között biztonsággal nem lehet differenciálni, ebben is pontosabb a CT. Nehezebben ítéltető meg ultrahanggal az izmok inváziója is [41].

A májban lévő metasztázisok körülírt szolid képletek formájában ábrázolódnak. A vesekapu, retroperitoneum, kismedence területén látott nyirokcsomó-metasztázisok általában echoszegény, szolid elváltozások.

Vesetumor klinikai gyanúja esetén, tekintettel arra, hogy a beteg számára nem megterhelő, olcsó, semmilyen káros hatása (pl. ionizáló sugárzás) nincs, az ultrahangvizsgálat javasolt első vizsgálmódszerként.

Lymphoma

A non-Hodgkin-lymphomákban gyakoribb a veseérintettség, mint a Hodgkin-kórban. Általában a lymphomás betegek harmadában fordul elő a vese megbetegedése. Az elváltozás lehet szoliter vagy multiplex góc, de a vese diffúz infiltrációja is előfordul. Diffúz infiltráció esetén a vesék megnagyobbodása, a parenchyma reflektivitásának megváltozása utal a megbetegedésre. A körülírt gócok általában echoszegények, néha a cisztáktól való elkülönítés gondot okoz (15. kép). A vese körül és a nagyerek mentén látott megnagyobbo-



15. kép. Lymphoma: a non-Hodgkin-lymphomás beteg veséjében szabálytalan alakú echoszegény szolid góc látható

dott nyirokcsomók segítenek a diagnózis felállításában. A szoliter góc nem differenciálható a vesesejtes ráktól. Ha a kezelés szempontjából fontos tisztázni az elváltozás természetét, biopsziára van szükség.

Leukaemia

A morfológiai kép sokféle, a vese megnagyobbodhat, a parenchyma reflexivitása megváltozik, körülírt góc is kialakulhat.

Metasztázis

A metastázisok általában multiplexek és kétoldaliak, de előfordulhatnak szoliter formában is. Echomorfológiájuk lehet echoszegény, ritkábban echodús. A szoliter gócok szintén nem differenciálhatók a vesesejtes ráktól biopszia nélkül.

Sarcomák

A primer vesesarcomák relatíve ritkák, a leggyakoribb a leiomyosarcoma, a fibrosarcoma és a liposarcoma. Leginkább a vesetokból indulnak ki, nagyméretűek mire felismerik őket, ugyanis extrarenalisan terjedve tüneteket későn okoznak. A vese gyakran dislocált vagy körbevett a tumorszövettel anélkül, hogy obstrukciós jeleket észlelnénk (16. kép).



16. kép. Angiomyoliposarcoma: a bal vesét csaknem egészében döntően echodús, szabálytalan alakú tumormassza foglalja el

Mesoblasticus nephroma

A mesoblasticus nephroma ritka elváltozás, congenitális Wilms-tumornak is nevezik. Jóindulatú megbetegedés, általában az első három hónapban jelentkezik. Nagyméretű, echodús szerkezetű, ha cystosus degeneráció alakul ki benne, inhomogénné válik [16].

Wilms-tumor

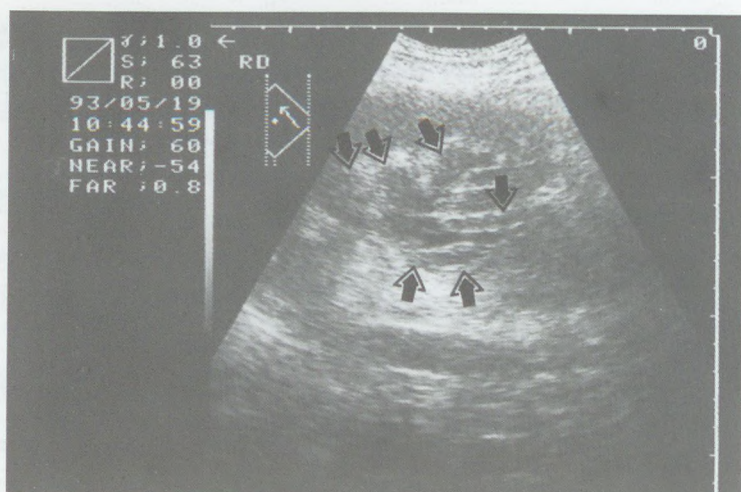
A gyermekkor leggyakoribb hasi daganata. 90%-ban 5 éves kor alatt jelentkezik. Ultrahangvizsgálat során általában nagy, jól körülhatárolt, inhomogén, szolid, vesével összefüggő képletet látunk. Jellemző a nagyfokú inhomogenitás, gyakoriak a cystosus részletek, melyek necrosis vagy vérzés következtében jönnek létre. Az esetek 10%-ában meszesedés is kialakul [16]. A tumor és a veseparenchyma között ritkán éles határfelület, ún. pseudocapsula látható, mely extrarenalis elváltozás gyanúját keltheti. Felnőttekben igen ritkán fordul elő. Differenciáldiagnosztikai szempontból a fibroma, mesoblasticus nephroma, vesesejtes rák és a neuroblastoma jön szóba. A Wilms-tumor az esetek 3–13%-ában kétoldali, ezért nagyon fontos az ellenoldali vese alapos vizsgálata is.

Üregrendszeri tumorok

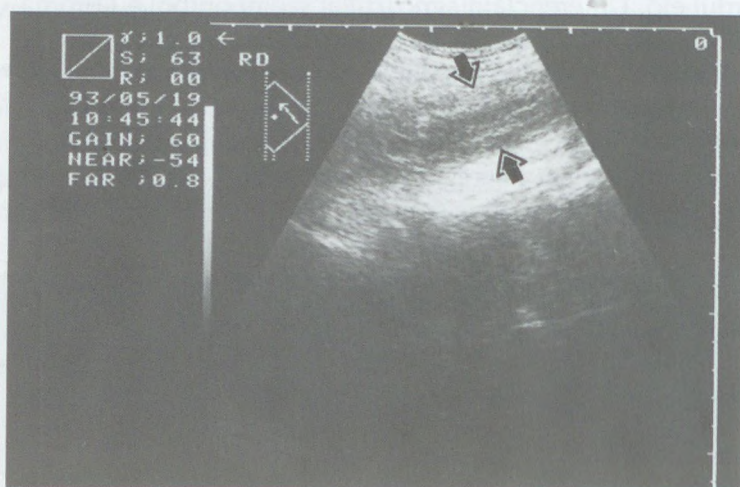
Az összes malignus vesetumor 10–15%-a indul ki az üregrendszer területéről, ezek 90%-a az ún. „átmeneti sejtes” carcinoma, mely gyakran multiplex (17a–c kép). Ha echoszegény formában mutatkozik, elkülöníthetjük a hyperreflektív centrális echocsoporttól, echodús szerkezet esetén felismerése nagyon nehéz a minimális reflektivitásbeli különbség miatt. A centrális echo szabálytalan szerkezete, focalis kehelytágulatok hívhatják fel rá a figyelmet. Ha ureter- és hólyagtumorról társul, a hydronephrosis lehet a vezető tünet. Az ultrahangvizsgálat kimutatásában alárendelt szerepet játszik, az iv. urographia, retrográd pyelographia és CT-vizsgálat mellett.

A kicsi, incidentálisan felfedezett tumorokról

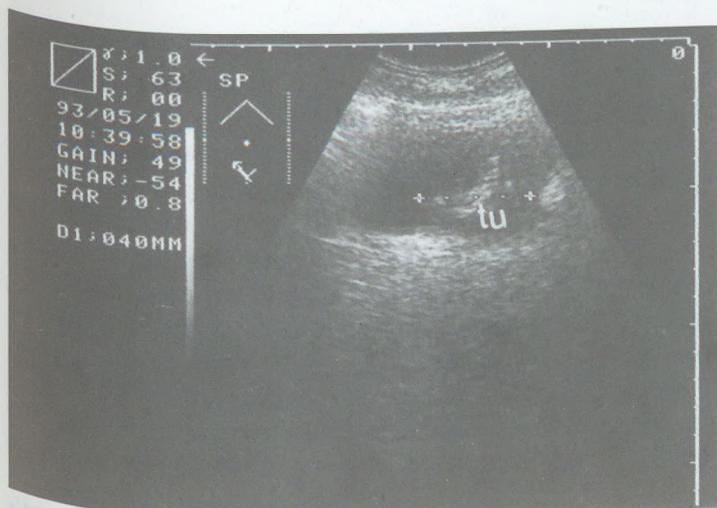
Az ultrahangvizsgálat során többször előfordul, hogy kicsi, 3 cm alatti tünetmentes tumorok kerülnek felfedezésre (18. kép). Az ultrahang szenzitivitása az ilyen kisméretű tumorok kimutatásában 80%. Csaknem 50%-uk



17a



17b



17c

17a-c kép. Multiplex üregrendszeri tumor:

- a) a mérsékeltén tágabb kehelyrendszer és pyelon vetületében szabálytalan belső echok figyelhetők meg, a pyelon fala megvastagodott;
- b) az ureter középső harmadában határozott, egyenetlen fal megvastagodás ábrázolódik;
- c) a hólyag vetületében, a szájadék körül szabálytalan alakú tumormassza figyelhető meg



18. kép. Kicsi vesesejtes rák: a vese alsó pólusában 27×29 mm-es enyhén echodús szolid képlet látszik, mely a szövettani vizsgálat alkalmával magasan differenciált, G 1-es tumornak felelt meg

isoechogen szerkezetű, e csoport felelős a fals-negatív esetek döntő részéért [5, 9].

Differenciál-diagnosztikai szempontból leggyakrabban a vesesejtes rák, a pseudotumorosus elváltozások, a ciszták, az angiomyolipomák, adenomák, oncocytomák, lymphomás és metasztatikus szoliter gócok jönnek szóba. A vesesejtes rákok korai kiszűrése jelentősen javíthatja a beteg túlélési esélyeit.

Az ilyen kisméretű elváltozásoknál azonban alig lehet pontos diagnózist felállítani, mert karakterizálásuk a képalkotó eljárásokkal nehéz. A kezeléssel kapcsolatosan is eltérőek a vélemények [5, 10].

A legtöbb laesio benignus, fontos lenne ezek elkülönítése a kis malignus góctól, melyek esetében a kezelés más. A képalkotó eljárások bizonytalanlansága esetén igénybe vehetjük az ultrahangvezérelt biopsiát. A biopsia különösen hasznos, ha szoliter metasztázis és primer vesesejtes rák között akarunk különbséget tenni, illetve ha a góc lymphomás természetét próbáljuk igazolni. Az oncocytoma, adenoma és a kicsi vesesejtes rák közötti differenciálásban általában a biopsia sem visz előbbre, eredménye sokszor bizonytalan [1, 27]. Ugyanígy nem sokat várhatunk a biopsiától a kevert echoszerkezetű képletek differenciálása terén sem (komplex ciszta vagy cystosus tumor), ugyanis mind téves pozitív, mind téves negatív eredmények gyakran fordulnak elő [33, 44]. Irodalmi adatok szerint azoknak a cisztáknak 50%-ából, melyek fala tumorszövetet tartalmazott, normális aspiratum származott [44].

A color Doppler lehetőségei a vesetumorok vizsgálatában

A vesék mint kifejezetten vascularisalt szervek igen jól vizsgálhatók Doppler-, illetve color Doppler-technikával. A color Doppler-módszer egyidejűleg ábrázolja az anatómiai struktúrát és a vascularizációt az ereket különböző színekkel jelenítve meg. A piros szín a transducer felé áramló, a kék az attól távolodó áramlást jelzi. A világos színek nagyobb, a sötétebbek alacsonyabb sebességeket jelentenek. A módszer segítségével mind kvalitatív, mind kvantitatív vizsgálatok végzésére is lehetőség van [7]. A hagyományos color Doppler-technika további fejlesztései, mint a power-Doppler, valamint a color Velocity Imaging, a keringésvizsgálatok új korszakát nyitják meg [6, 19].

A vese érstruktúrája csaknem anatómiai pontossággal ábrázolható. Jól láthatók a hilusban az arteria és vena renalis, az intrarenalis vascularis struktúra, ezenkívül az aorta és a vena cava inferior is. Doppler-görbék ve-

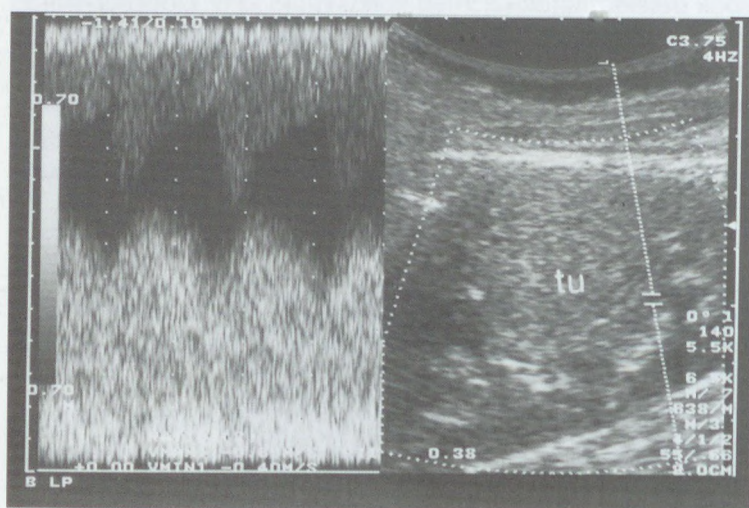
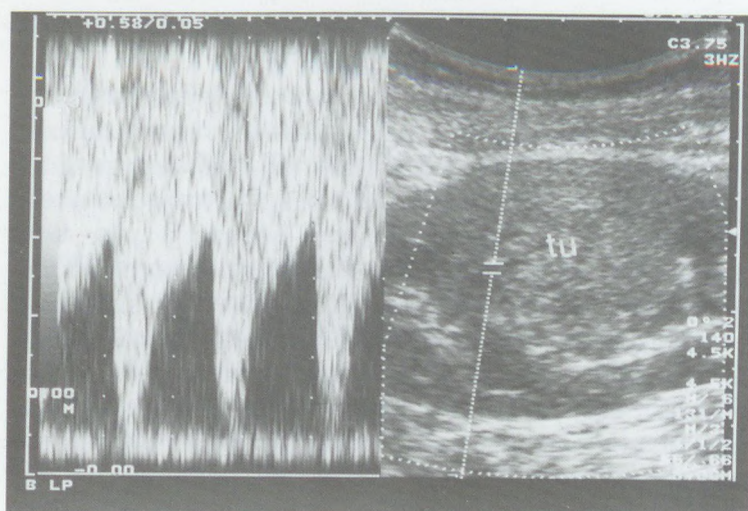
hetők föl a vese normális érképleteiből, valamint a kóros vascularisatiójú területekről, áramlási viszonyaik tanulmányozhatók.

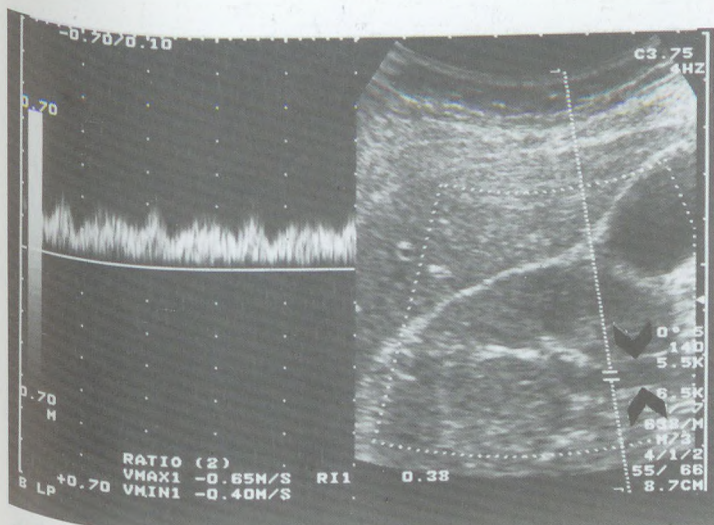
A módszer legizgalmasabb kutatási területe a tumorkeringés vizsgálata.

A vese térfoglaló folyamatainak vizsgálatakor a vascularisatio alapján elkülöníthetők egymástól a grey-scale-vizsgálattal néha nehezen megítélhető echoszegény, szolid terimék és ciszták. A szolid elváltozásokon belül vascularisatio detektálható, a cisztákban pedig nem. Segíthet a color módszer a gyulladásos masszák, a pseudotumorok és a valódi tumorok elkülönítésében is [42]. A gyulladásos folyamatok és a tumorok nagy része kóros vascularisatiót mutat, a pseudotumorokban a vascularisatio normális, meg- egyezik a környező veseparenchymáéval. Jól vizsgálható a térfoglaló folya- mat és a környező erek viszonya, a hilusi érképletek érintettsége, disloca- tiója, a bennük vagy a vena cava inferiorban lévő thrombus. Gyulladások esetén és a tumorok nagy részében kóros vascularisatio, hypervascularisa- tio mutatható ki. A jó felbontású készülékekkel a tumorokban lévő apró tumorerek is ábrázolhatóak, a tumoros neovascularisatio megjeleníthető. A vesesejtes rákban az arteriovenosus shuntoknak megfelelően magas sebes- ségű áramlási görbék detektálhatók (2,5–10 kHz). A 2,5 kHz Doppler-shiftet határértéknek tekintve a szenzitivitás 70% a veserákok kimutatásában. Gyakran előfordulnak a tumorokban olyan erek is, melyek csökkent szám- ban tartalmazzák a normális fali muscularis elemeket, ezek az ún. sinu- soidok, melyekre az alacsony impedanciájú görbék jellemzőek, csaknem folyamatos jellegű áramlással. Mindkét görbetípus megfigyelhető a gyul- ladásos folyamatokban és a tályogok széli részein is (19a–d kép).



19a





19d

19a-d kép. Vesesejtes rák Doppler-vizsgálat:

- a) a vese alsó harmadában viszonylag jól körülhatárolt, centrumában meszes gócot tartalmazó szolid képlet látszik;
- b) a képlet perifériás részéről nagy sebességű Doppler-jel nyerhető;
- c) egy másik perifériás pontból kapott Doppler-görbe alacsony rezisztenciájú.
- Mindkét görbetípus a vesesejtes rákokra jellemző;
- d) a vena renalis lumene szabad, belőle szabályos Doppler-görbe nyerhető

A benignus tumorokra a hypovascularisatio, a 2,5 kHz-nél alacsonyabb Doppler-shift-frekvencia jellemző. A malignus folyamatok bizonyos része szintén hypo- vagy avascularis. A tumoros keringési jelek nem mutatnak összefüggést a tumor méretével. Az echodús folyamatok nem jelentenek hypervascularisatiót, mint ahogy az echoszegények sem szükségszerűen hypovascularisáltak. Ha a vesében lévő térfoglaló folyamaton belül magas Doppler-shift-frekvenciákat mérünk, vesesejtes rákra vagy gyulladásos folyamatra kell gondolnunk elsősorban. Alacsony frekvenciaértékek esetén hypovascularisált elváltozás, benignus folyamat vagy nem vesesejtes rák típusú malignus tumor valószínű, mindenesetre a biopsia biztonságosan elvégezhető [24, 25, 26, 31].

Az erekben lévő thrombus jelenléte és kiterjedése jól vizsgálható a color Doppler-technikával. Az irodalmi adatok szerint szenzitivitása sokkal magasabb a kétdimenziós real-time-vizsgálatnál: a v. renalis és v. cava inferior érintettségének kimutatásában 95%, csak a v. renalisnál 100%, kizárólag a v. cava inferiorra vonatkoztatva 89%. A tumorthrombus általában azonos echogenitású a primer tumorral, a thrombuson belül apró erek kimutathatók [22, 32, 37].

Szervmegtartó műtéteknél az intraoperatív color Doppler a vese ereinek ábrázolásával, a tumor vascularis struktúrájának megjelenítésével további segítséget nyújt a daganat biztonságos eltávolításához, a dissectiós sík meghatározásához [29, 45].

A kisméretű benignus és malignus tumorok differenciálásában további előrelépés várható az ultrahang-kontrasztanyagok elterjedésével, melyek a szövettippizálás terén újabb lehetőséget jelentenek. Ezek az intravénásan beadható, különböző hatásmechanizmusú anyagok fokozzák az ultrahangreflexiót, illetve a Doppler-jelek intenzitását. Segítségükkel lehetővé válik a malignus neovascularisatio még pontosabb megjelenítése, a keringési viszonyok alaposabb tanulmányozása. Várható, hogy rövidesen beke-
rülhetnek a klinikai gyakorlatba [12, 17, 35].

Ultrahangvezérelt intervenciók

A térfoglaló folyamatok percutan aspirációja/biopsiája – mint már az előzőekben is szóba került – bizonyos esetekben nem nélkülözhető. Különösen akkor vesszük igénybe, ha a látott elváltozásról bizonyítani kell, hogy tályog, szoliter metasztázis vagy lymphoma vesemanifesztációja. Tumor miatt végzett műtétek után sokszor nem dönthető el ultrahangvizsgálattal a veseágban látott elváltozásról, hogy recidív/residualis tumorszövet vagy hegyszövet. Ilyen esetekben is segíthet a biopsia [3].

Az adenomák, oncocytomák, a vesesejtes rákok elkülönítésében, valamint a komplex ciszták természetének tisztázásában a módszer az esetek többségében nem visz előbbre.

Komplikációként ritka esetekben vérzés, infekció, pneumothorax, tumor-sejtszóródás fordul elő a biopsiás beavatkozások után [8].

A biopsiás eredmények pontossága 90%-os [34].

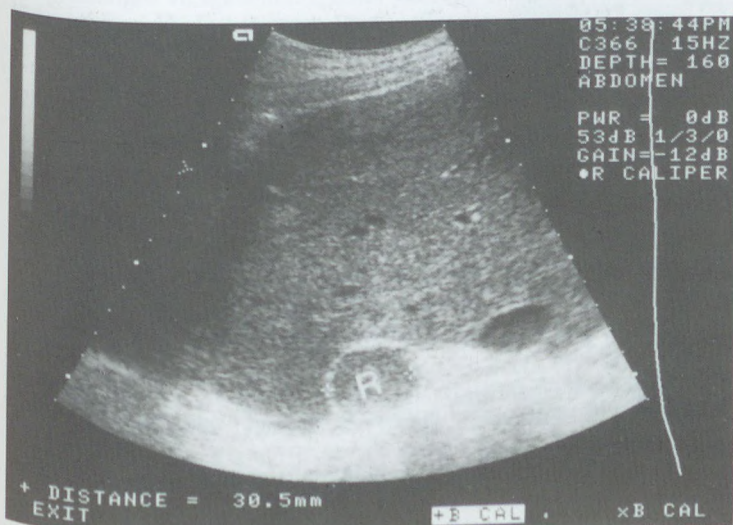
Az arteriovenosus malformatiók és az aneurysmák abszolút kontraindikációi az invazív beavatkozásnak. A color Doppler segítségével ezek kimutathatók, az elváltozások éréredete tisztázható [40].

Nagyméretű, tüneteket okozó ciszták esetén gyakran alkalmazott módszer az ultrahangvezérelt aspiráció és sclerotisatio. Sclerotisálásra leggyakrabban a tömény (95%-os) alkoholt használják, mert olcsó, hatásos, alkalmazása relatíve egyszerű [38, 40]. Polycystás betegekben is végeznek többszörös cisztapunctiókat a parenchyma dekompressziójára.

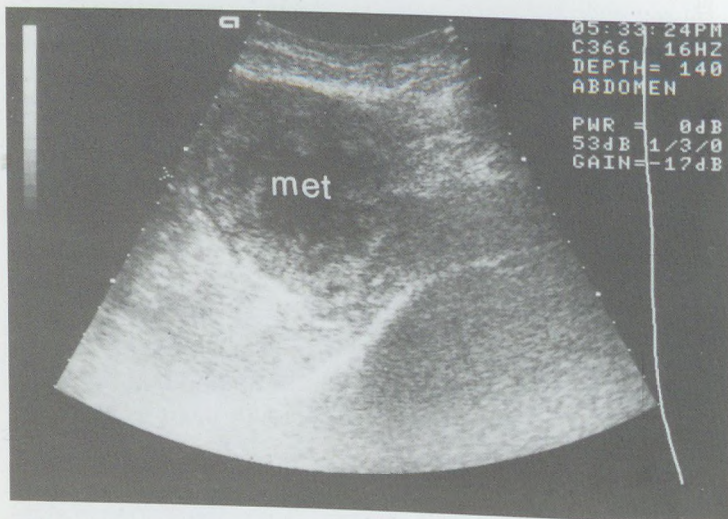
Posztoperatív ultrahangvizsgálat

A közvetlen posztoperatív időszakban az ultrahangvizsgálat segítségével kimutathatók a műtét utáni szövődmények, mint a különböző folyadékgyülemek, tályogok, idegentestek. A morfológiai kép alapján nehéz, az esetek többségében lehetetlen differenciálni a haematoma, seroma, urinoma, gyulladásos folyadékgyülem, lymphokele között. Cystosus képlet formájában jelentkeznek a műtéti területen, a belsejükben látott echók utalhatnak vérzésre vagy gyulladásos jellegre. Egyéb képalkotó eljárásokat (CT), ultrahangvezérelt aspirációt veszünk igénybe a biztos diagnózis felállításához. CT-vizsgálatra sokszor azért is szükség van, mert az ultrahangvizsgálat technikailag nehezen kivitelezhető a rosszul kooperáló, meteoristicus betegeknél, illetve a zavaró kötések, drainek miatt.

Fontos szerepet játszik az ultrahangvizsgálat a tumoros betegek időszakos műtét utáni ellenőrzésében. Lényeges a veseágy, a retroperitoneum vizsgálata tumorrecidíva vagy nyirokcsomók kimutatása céljából, valamint a máj gondos áttekintése a metasztázisok felismerésére (20a–b kép).



20a



20b

20a–b kép. Vesetumor-recidíva:

a) vesecarcinoma műtétje után egy évvel a veseágban kis kerek szolid képlet jelent meg, mely recidívának bizonyult;

b) a csípőlapáttal összefüggésben nagy kiterjedésű, centrumában necrosist tartalmazó metasztatikus tumormassza ábrázolódik

Irodalom

- [1] AMENDOLA, M. A., BREE, R. L., POLLACK, H. M.: Small renal cell carcinomas: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology* 166: 637–641 (1988).
- [2] BENNINGTON, J. L.: Cancer of the kidney: etiology, epidemiology, and pathology. *Cancer* 32: 1017–1029 (1973).
- [3] BERNARDINO, M. E.: Percutaneous biopsy. *AJR* 142: 41–45 (1984).
- [4] BOSNIAK, M. A.: The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 158: 1–10 (1986).
- [5] BOSNIAK, M. A.: The small (3,0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology* 179: 307–317 (1991).
- [6] BUDE, R. O., RUBIN, J. M., ADLER, R. S.: Power versus conventional color Doppler sonography: comparison of the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology* 192: 777–780 (1994).
- [7] BURNS, P., HARKÁNYI Z., JI-BIN LIU, NEEDLEMAN, L.: Duplex ultrahang. Szerk.: HARKÁNYI Z., Springer Hungarica, Budapest 1991, pp. 185–191.
- [8] CURRY, N. S.: Imaging of renal masses. *The Radiologist* 2: 73–81 (1995).
- [9] CURRY, N. S.: Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *AJR* 164: 335–362 (1995).
- [10] CURRY, N. S., SCHABEL, S. I., BETSILL, W. L.: Small renal neoplasms: diagnostic imaging, pathologic features, and clinical course. *Radiology* 158: 113–117 (1986).

- [11] DANIEL, W. W., HARTMAN, G. W., WITTEN, D. M.: Calcified renal masses: a review of 10 years' experience at the Mayo Clinic. *Radiology* 103: 503–510 (1972).
- [12] FILIPPONE, A., MUZI, M., BASILICO, R., DI GIANDOMENICO, V., TRAPANI, A. T., BONOMO, L.: Color Doppler flow imaging of renal diseases. Value of a new intravenous contrast agent: SH U 508 (A) Levovist. *Radiol. Med.* 87 (1): 50–58 (1994).
- [13] FORMAN, H. P., MIDDLETON, W. D., MELSON, G. L., MCLENNAN, B. L.: Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US. *Radiology* 188: 431–434 (1993).
- [14] FROHMULLER, H. G. W., GRUPS, J. W., HELLER, V.: Comparative value of ultrasonography, computerized tomography, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 13: 482–484 (1987).
- [15] GEDGAUDAS-MCCLEES, K. R., TORRES, W. I.: Essentials of body computed tomography. W. B. SAUNDERS Company, pp. 143–163 (1990).
- [16] GOLDBERG, B. B.: Textbook of abdominal ultrasound. WILLIAMS/WILKINS, pp. 330–356 (1993).
- [17] GRENIER, N., DOUSSET, V., DOUWS, C., TRILLAUD, H.: Colour Doppler signal enhancement of intra-renal vasculature of the rabbit with Perflubron. *Eur. Radiol.* 3: 156–160 (1993).
- [18] HARKÁNYI Z.: Ultrahang-diagnosztika. Jegyzet, MRT Ultrahang Szekció, Budapest, pp. 91–107 (1988).
- [19] HARKÁNYI Z., LIU, J. B., MERTON, D., GOLDBERG, B. B.: Új ultrahangmódszer a vérkeringés vizsgálatában: color velocity imaging. *LAM* 2/10: 946–951 (1992).
- [20] HARRIS, D. D., RUCKLE, H. C., GASKILL, D. M., WANG, Y., HADLEY, H. R.: Intraoperative ultrasound: determination of the presence and extent of vena cava tumor thrombus. *Urology* 44 (2): 189–193 (1994).
- [21] HELENON, O., CHRETIEN, Y., PARAF, F., MELKI, P., DENYS, A., MOREAU, J. E.: Renal cell carcinoma containing fat: demonstration with CT. *Radiology* 188: 429–430 (1993).
- [22] HUBSCH, P., SCHURAWITZKI, H., SUSANI, M., THEYER, G., TRAINDL, O., POLZLEITNER, D., TRATTNIG, S., METZ, V.: Color Doppler imaging of inferior vena cava: identification of tumor thrombus. *J. Ultrasound Med.* 11 (12): 639–645 (1992).
- [23] KALLMAN, D. A., KING, B. E., HATTERY, R. R.: Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 16: 240–247 (1992).
- [24] KIER, R., TAYLOR, K. J. W., FEYOCK, A. L., RAMOS, I. M.: Renal masses: characterization with Doppler US. *Radiology* 176: 703–707 (1990).
- [25] KUIJPERS, D., JASPERS, R.: Renal masses: differential diagnosis with pulsed Doppler US. *Radiology* 170: 59–60 (1989).
- [26] KUIJPERS, D., KRUYT, R. H., OUDKERK, M.: Renal masses: value of Doppler ultrasound in the differential diagnosis. *J. Urol.*, 151: 326–328 (1994).
- [27] LEVINE, E., HUMTRAKOON, M., WETZEL, L. H.: Small renal neoplasms: clinical, pathologic and imaging features. *AJR* 153: 69–73 (1989).
- [28] LONDON, N. J. M., MESSIOS, N., KINDER, R. B.: A prospective study of the value of conventional CT, dynamic CT, ultrasonography and arteriography for staging renal carcinoma. *Br. J. Urol.* 64: 209–217 (1989).
- [29] MACHI, J., SIGEL, B., KUROHJI, T., YAMASHITA, Y., ZAREN, H. A., HOSOKAWA, T., KITAMURA, H., KOLECKI, R. V.: Operative color Doppler imaging for general surgery. *J. Ultrasound Med.* 12 (8): 455–461 (1993).
- [30] MARSHALL, F. F., HOLDFORD, S. S., HAMPER, U. M.: Intraoperative sonography of renal tumors. *J. Urol.* 148 (5): 1393–1396 (1992).
- [31] MCLENNAN, B. L., DEYOE, L. A.: The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol. Clin. North. Am.* 32 (1): 55–69 (1994).

- [32] MCGAHAN, J. P., BLAKE, J. P., DEVERE WHITE, L. C., GERSCOVICH, E. O., BRANT, W. E.: Color flow sonographic mapping of intravascular extension of malignant renal tumors. *J. Ultrasound Med.* 12: 403–409 (1993).
- [33] MURPHY, J. B., MARSHALL, F. F.: Renal cyst versus tumor: a continuing dilemma. *J. Urol.* 123: 566–569 (1980).
- [34] NADEL, L., BAUMGARTNER, B. R., BERNARDINO, M. E.: Percutaneous renal biopsies: accuracy safety and indications. *Urol. Radiol.* 8: 67–71 (1986).
- [35] NEEDLEMAN, L., FORSBERG, F.: Contrast agents in ultrasound. *Ultrasound Quarterly* 13: 121–138 (1996).
- [36] PARKS, C. M., KELLETT, M. J.: Review: staging renal cell carcinoma. *Clinical Radiology* 49: 223–230 (1994).
- [37] PFLUGER, T., CZEKALLA, R., SCHÖTT, C., HUNDT, C., SCHECK, R., KELLNER, W., HAHN, K.: New strategies in the evaluation of pediatric abdominal masses: magnetic resonance angiography (MRA) versus color Doppler sonography (CDS). *ECR '95, March. Vienna, European Radiology Suppl.* 5: 249 (1995).
- [38] READING, C. C.: Ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of solid and cystic masses of the liver, kidney, thyroid and parathyroid. *Ultrasound Quarterly* 12: 67–88 (1994).
- [39] REIS, M., FARIA, V., LINDORO, J., ADOLFO, A.: The small cystic and noncystic noninflammatory renal nodules: a postmortem study. *J. Urol.* 140: 721–724 (1988).
- [40] RICKARDS, D., JONES, S. N.: Percutaneous interventional urology. *The British Journal of Radiol.* 62: 573–581 (1989).
- [41] ROBSON, C. J., CHURCHILL, B. M., ANDERSON, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 101: 297 (1969).
- [42] STAVROS, A. T., RAPP, C. L., THICKMAN, D.: Sonography of inflammatory conditions. *Ultrasound Quarterly* 13 (1): 1–26 (1995).
- [43] STROTZER, M., LEHNER, K. B., BECKER, K.: Detection of fat in a renal cell carcinoma mimicking angiomyolipoma. *Radiology* 188: 427–428 (1993).
- [44] SUFRIN, G., ETRA, W., GAETA, J., MERRIN, C. E.: Hypernephroma arising in wall of simple renal cyst. *Urology* 6: 507–510 (1975).
- [45] WALTHER, M. M., CHOYKE, P. L., HAYES, W., SHAWKER, T. H., ALEXANDER, R. B., LINEHAN, M.: Evaluation of color Doppler intraoperative ultrasound in parenchymal sparing renal surgery. *J. Urol.* 152: 1984–1987 (1994).
- [46] XIPELL, J. M.: The incidence of benign renal nodules (a clinicopathologic study). *J. Urol.* 106: 503–506 (1971).
- [47] YAMASHITA, Y., TAKAHASHI, M., WATANABE, O., YOSHIMATSU, S., UENO, S., ISHIMARU, S., KAN, M., TAKANO, S.: Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. *Radiology* 184: 493–498 (1992).
- [48] ZAGORIA, R. J., BECHTOLD, R. E., DYER, R. B.: Staging of renal adenocarcinoma: role of various imaging procedures. *AJR* 164: 363–370 (1995).

A vesedaganatok CT-vizsgálata

Fornet Béla

A computertomográfia (CT) az utóbbi évtizedben rutinszerű vesevizsgálati módszerre vált. A CT a vesedaganatok kórismézésében Gold-standardnek tekintendő. Az egyes vesedaganatok CT-megjelenésének tárgyalása előtt néhány általános fogalom tisztázása szükséges.

A képalkotásra a röntgensugár fogyásmódjai a mértékadóak. Kiindulási alapként az abszorpciót Hounsfield-egységben (HU) mérjük. Ennek nulla értékét a víz sűrűségének megfelelően állapították meg.

A különböző szövetek sűrűsége HU-egységekben számolva:

csontok	+2000	HU,
lágyrészek	+40–60	HU,
vese	+30–50	HU,
víz	0–10	HU,
vér	+30–60	HU,
zsír	–150–50	HU,
levegő	–1000	HU.

A CT-vizsgálatok felbontó képessége 1 mm körül van, ami bizonyos fokig növelhető kontraszthatás fokozásával. E felbontóképességet rontja a légzési mozgások, erek pulzációja által okozott elmozdulás. Továbbá függ a felbontás az alkalmazott szeletek vastagságától, a képmátrixtól és a scan időtől.

A CT-vizsgálat technikája

A vesék CT-vizsgálatát általában 8–10 mm-es szeletvastagsággal, folyamatos léptetéssel végezzük. Az 1 cm alatti elváltozások leképezésekor szükség van vékony rétegű, 4–5 mm-es szeletelésre. A hagyományos CT-felvételeket a légzés szünetében kell végezni, ha ez nem ad megfelelő információt, egymást fedő szeleteket kell készíteni.

A vese vizsgálható mint a has része, vagy célzottan azt kinagyítva, vékony rétegű szeleteléssel. Általában célszerű per orális kontrasztanyag itatása (500–750 ml 1–2%-os oldat Gastrogafin, Telebrix Gastro vagy egyéb vízdoldható, jódos kontrasztanyag) kb. fél órával a vizsgálat előtt.

A vizsgálatot gyakorlatilag minden esetben intravénás kontrasztanyag-bevitellel egészítjük ki, amit testsúly-kg-ként 1–2 ml 60%-os kontrasztanyag befecskendezésével végzünk bolusszerűen. A hagyományos CT-készülékeknél kisebb elváltozások (2 cm alatt) karakterizálásához feltétlenül szükség van az ún. dinamikus technikára, melynek során azonos szeletmagasságban, sorozatfelvételeket készítünk.

A daganatok karakterizálásához elsődleges fontosságú, hogy az artériás áramlást követni tudjuk.

A spirál-CT alkalmazása a vizsgálati technikát megváltoztatja, itt lehetőség van arra, hogy lélegzet-visszatartásos szeletelést készítsünk, 10–15 s alatt a vese teljes egészét feltérképezzük, így egyetlen sorozattal az artériás fázist vagy cortico-medullaris fázist rögzítsük. A vizsgálatot a bolusszerű beadás megindítását követően 40 s-mal kezdjük el. A nefrográfiai fázis ábrázoláskor 120 s-mal a beadást követően indítjuk el a második felvételi sorozatot. Szükség lehet későbbi felvételekre is. Ez a rendszer lehetővé teszi, hogy a folyamatos szkennelés következtében a veséből ne maradjon ki részlet (folyamatos mintavétel) és a parenchymán belüli kis daganatok keringési viszonyai is követhetők.

A vizsgálat kontraindikációját, kontrasztanyag-túlérzékenység vagy renalis insufficiencia képezheti. Relatív kontraindikációt jelenthet jelentős kardialis dekompenzáció.

A kérdések, melyekre a CT-vizsgálat során a vesedaganat felmerülése esetén válaszolni kell:

- a) van-e tumor
 - benignus,
 - malignus;
- b) terjedés a vesén kívül;
- c) nyirokcsomó-érintettség;
- d) távoli metasztázis;
- e) az üregrendszer érintettsége;
- f) perihilaris zsírszövet érintettsége;
- g) a vesevena vagy cava thrombusképződés.

Bár az UH-vizsgálat az esetek nagy részében különbséget tud tenni szolid és cisztás veseelváltozások között, a CT-vizsgálat nélkülözhetetlen a pontos staging meghatározásában, valamint a daganatok karakterizálásában is jelentős segítséget nyújthat, különösen ha az elváltozások kisméretűek. Természetesen a CT-vizsgálat sem ad szövettani diagnózist, csak néhány esetben mondhatunk ki specifikus véleményt, mint például angiomyolipoma esetében, ahol a zsírszövet kimutatása patognomikus.

A vesedaganatok stagingjét Robson szerint a következőkben vázoljuk:

- I. stádium – a tumor a parenchymán belül van, a tok érintetlen
 - a) 2,5 cm T1,
 - b) 2,5 cm T2;
- II. stádium – a perirenális zsírszövet infiltrált, a Gerota-fascia ép, T3a azonos oldali mellékvese érintett;
- III. stádium – a) vena renalis invázió T3b,
b) metasztatikus nyirokcsomó-megnagyobbodás,
c) mindkettő.
- IV. Perirenális szövetek infiltrációja, retroperitoneális invázió, távoli metasztázisok.

Jóindulatú vesedaganatok

Angiomyolipoma

Szövettanilag simaizom-elemekből, zsírszövetből, vékony falú erekből álló részek különböző arányú keverékéből tevődik össze. Az AML-esetek 30–40%-át sclerosis tuberosás betegek képezik, míg a sclerosis tuberosában szenvedő betegek 80%-ában figyelhető meg AML.



1. kép. Angiomyolipoma l.u. Mindkét vese alsó pólusában éles kontúrú, hypodenz, döntően zsírszövetet (negatív denzitásérték) tartalmazó térfoglaló folyamat látszik, melyben helyenként szolid elemek vannak

Nőkön kétszer-háromszor gyakoribb előfordulású, nagy mérete, bevérzése, ruptúrája esetén okozhat panaszokat. Rendszerint egyoldali és szoliter. Mérete 0,5 cm-től 10 cm-ig terjedhet. Ritkán bilaterális, többszörös, és előfordulhatnak mindkét vesén diffúzan infiltráló formák is. A CT-n típusosan jól körülhatárolt térfoglalást látunk, melyben mindig kimutatható zsírszövet, ennek megfelelően 40–120 HU-értéket mérünk. Szerkezete az izom zsír- és angiomas területeinek részarányától függ. Amennyiben bevérzések történnének, inhomogén képet mutathat. A daganat benignus. Differenciál-diagnosztikailag a hypernephromától való elkülönítése jön szóba, ez utóbbiban azonban zsírszövetet nem láthatunk. Zsír előfordulhat, ritkán, Wilms-tumorban, valamint a vesékben igen ritka liposarkomában és dermoidokban (1. kép).

Oncocytoma

Ritka, jóindulatú vesetumor, mely a proximális tubulusokból ered. Egyértelmű, különleges CT-megjelenése nincs, hasonló jellegzetességek figyelhetők meg csaknem valamennyi vesedaganatnál. Az esetek 60–80%-ában úgynevezett central scar látható a homogén szolid terimén belül. Ezt általában csak vékony rétegű, nagy felbontású szeletelési technikával tudjuk láthatóvá tenni. A centrális heg festődése változó lehet (vascularizált, fibrosis szövet).

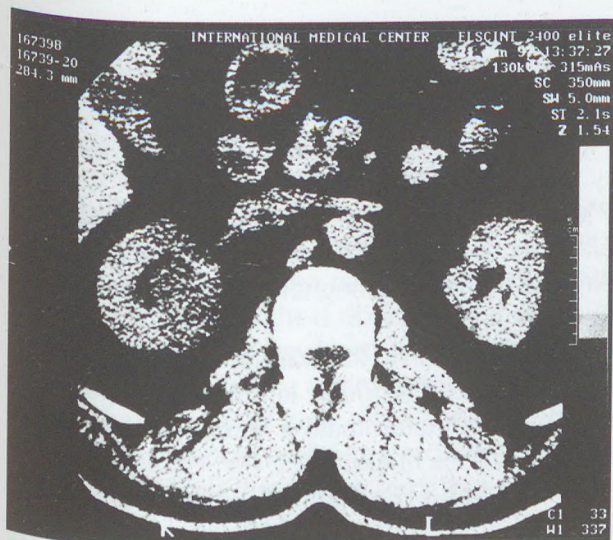
A daganat festődése általában homogén, de a kapilláris fázisban inhomogenitás is megfigyelhető. Meszesedés és vérzés ritka. A terime a környező veseszövet nyomása miatt pseudocapsula-szerű megjelenést mutathat.

MR-képen T1 szekvencián alacsony jelet ad, T2 szekvencián fokozott jeladású, míg a „central scar” mindkét szekvencián csökkent jelként ábrázolódik, esetleg T2 szekvencián emelkedett jelű, ha a víztartalom ezen belül magasabb.

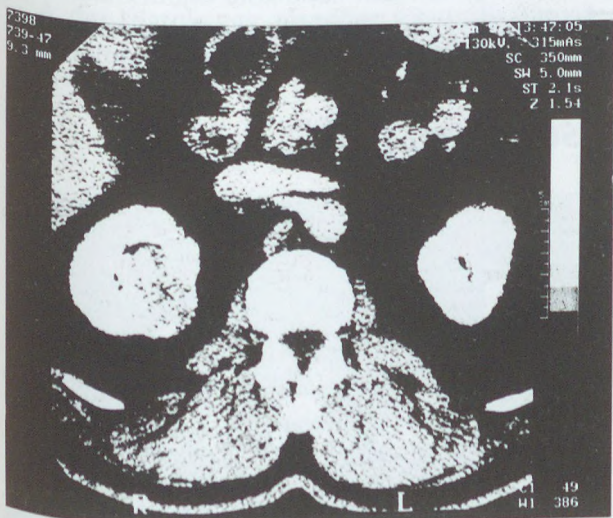
Elkülönítése a hypernephromától nehéz; vérzés és necrosis hiánya és homogén festődés szólhat oncocytoma mellett, de egyértelműen ezt nem lehet kimondani (2a, b kép).

Fibrosus polip

CT-képe nem jellegzetes, nyeles polipként jelenik meg az üregrendszerben. Amennyiben parapyelaris cisztától vagy kőtől kell elkülöníteni dinamikus kontraszttechnikával vagy spirál-CT-vel, az elváltozás kontrasztfestődése támpontot nyújthat.



2a



2b

2. kép. Oncocytoma renis: a) a jobb vese dorso-mediális részén a vesével csaknem azonos denzitású karélyozott terime látszik, mely eléri az üregrendszert; b) a kontrasztos felvételen gyakorlatilag homogén festődés látszik, mely kevésbé marad el a vese szövet halmozásától. A környező zsírszövet nem infiltrált

Multilocularis cysticus nephroma

(cystadenoma, segmental polycystic kidney, cysticus nephroma)

Előfordulása: fiatal fiúknál és 40–60 év közötti nőknél fejlődik ki leginkább.

Jóindulatú daganat, mely különböző nagyságú folyadéktartalmú cisztákat tartalmaz septumokkal elválasztva. Tokja és a septumok hypervascularizáltak. Meszesedés ritka. Gyakran csak 10 cm-t meghaladó terjedelmüket követően kerülnek felismerésre.

CT-felvételen cystikus üregeket látunk. Iv. kontrasztanyag adását követően a septumokban és a tokban kifejezett festődést látunk, a septumok vastagsága mm-es és az elváltozás élesen elhatárolható a homogén veseszövet-től. A falak simák, nincs göbös képződés rajtuk.

MR-képen a folyadéktartalmú ciszták T1 szekvenciák csökkent, a T2 fokozott jeladásúak. A septumok jól követhetők mindkét szekvencián, paramágneses KA-adását követően jól festődnek. Alkalmazására jódos kontrasztanyag-allergia vagy egyéb CT-vizsgálati ellenjavallat esetén lehet szükség.

Differenciál-diagnosztikailag gyermekkorban cisztás Wilms-tumortól, felnőtt korban a multilocularis hypernephromától képalkotó eljárásokkal esetenként nehéz elkülöníteni, ha benne szolid elemek is megjelennek.

Rosszindulatú vesedaganatok

Hypernephroma

(Grawitz-tumor, renal cell carcinoma, renal adenocarcinoma, hypernephroid carcinoma)

A vesedaganatok mintegy 90%-át adják. Az összes felnőttkori malignus tumor 2–3%-át képezik. Leggyakoribbak a 4–5 dekádban, de bármely életkorban előfordulhatnak. Férfiakon 2–3-szor gyakoribbak.

Gyakoribb az incidenciájuk:

- von Hippel–Lindau-szindrómánál – a betegek 1/3-ánál fejlődik ki;
- sclerosis tuberosánál (Bourneville–Pringle-szindróma);
- hosszan tartó dialízis.

CT-elváltozások

A 2 cm-nél nagyobb hypernephromák kb. 95%-a CT-vizsgálattal kimutatható, és az alábbi jelek alapján malignitásra is következtethetünk. Egyes

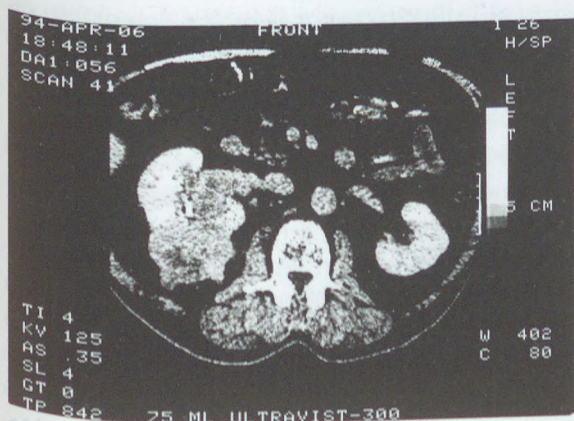
esetekben azonban az elkülönítés egyéb malignus vesetumoroktól (metasztázis, lymphoma, expanzív pyelon tumor) nem mindig lehetséges. A vesecarcinoma a vese nagyságát, alakját, kontúrját megváltoztató szolid terimeként jelentkezik, rendszerint excentrikus növekedéssel. Centrális terjedés esetén üregrendszeri deformitást okoz.

Szabálytalan alakú és kontúrú, sokszor lebenyezett. A környező ép parenchymától rosszul elhatárolt.

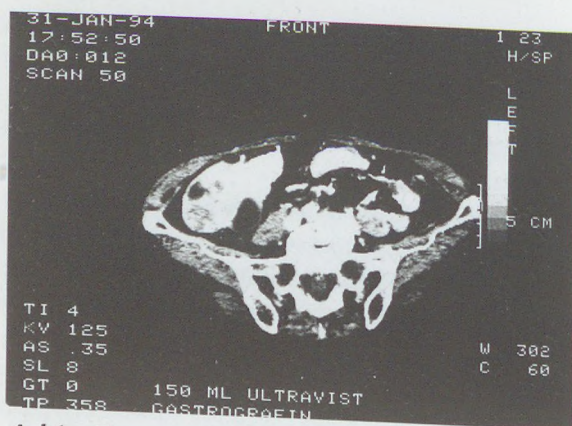
Natív sorozaton az ép parenchymához képest isodens vagy enyhén hypodens. Hyperdensként is ábrázolódhat néha, ennek oka a daganat hypervascularizáltsága. A bevérzett tumorrészek hyperdensek is lehetnek. Kontrasztanyag adása után a tumor inhomogén erősítést mutat, melynek mértéke a vascularizációjától függ, de a szokásos iv. vagy infúziós kontrasztadás után az ép parenchymáétól az erősítés mértéke elmarad. Ha iv. kontrasztanyag bolus után dinamikus sorozatot készítünk, a jól vascularizált tumor az artériás fázisban a veseparenchyma erősítését meghaladja. Ugyanígy ábrázolható spirál-CT-technikával, mely alkalmas az artériás fázisban a vese teljes feltérképezésére.

Jellegzetes a tumor inhomogén szerkezete (vérzések, necrosisok, jó vér-ellátású részek), mely legjobban a posztkontrasztos képeken tűnik fel.

A daganatok egy részében centrális típusú amorf kalcifikációt figyelhetünk meg, a periférián néha gyűrűszerű meszesedést látunk (3. és 4. kép).



3. kép. Hypernephroma. A jobb vese hátsó pólusából kiinduló tumor, melyben necroticus részek vannak. A tumor elérte a hátsó renalis fasciát, infiltrálta a perirenalis zsírszövetet és betört a vena renalisba



4. kép. Hypernephroma. A jobb vese alsó pólusában szolid és cisztikus elemeket tartalmazó tumor látható (kontrasztos felvétel) inhomogén halmozással

A daganat kiterjedésének megítélése

A vena renalis felé történő daganatos inváziót ki kell zárni (kontrasztanyag adását követően telődési hiány- vagy MR-vizsgálattal).

A perirenalis térben megjelenő fokozott érfejtődés – collateralis hálózat alakulhat ki. A perirenalis zsírszövet infiltrációjakor lágyrész-denzitású, vónalszerű képződményeket látunk a zsírszövetben a renalis fasciák felé.

A prerenalis (Gerota-) fascia tumoros eredetű megvastagodását el kell különíteni régebbi, pl. gyulladásos elváltozások maradványától.

Nyirokcsomó-megnagyobbodás: az 1 cm nagyság feletti nyirokcsomókat véleményezzük kórosnak. Ezt természetesen okozhatja gyulladásos folyamat is. Előfordul az is, hogy nem kóros nagyságú a nyirokcsomó-metasztázis. Ez esetben CT-vel, képalkotó módszerrel nem léphetünk tovább.

A környező szervek felé való terjedés megítélése: izomzat – részben a belek vagy a máj – felé irányuló invázió biztosan csak akkor zárható ki, ha két szerv között zsírszövet képez határvonalat. Gyakori áttét: a mellékvese – ellenoldali vese. MR: a staginghez többet nyújthat, mint a CT, főként, ha érinváziót kell igazolni.

Mintegy 5%-ban fordulnak elő az ún. cysticus hypernephromák. A daganat ilyenkor cisztából indulhat ki. A malignus tumor diagnózisa nem minden esetben állapítható meg, de ezen esetek az egyszerű típusos vesecisztáká képtől különböznek, további diagnosztikus lépéseket vagy műtétet

indokolva (vastagabb, enhancementet adó cisztafal, csomó-göbszerű képződmények a falon, inhomogén tartalom, szabálytalan vagy rosszul határolt cisztaparenchyma-határ).

A hypernephroma bevérezhet – a vérzés a vesetok alá is bejuthat, a keletkezett subcapsularis haematoma a tumort elfedheti.

A tumoros nephrectomia után a CT-vizsgálat a legpontosabb a késői metasztázisok és a III–IV. stádiumban igen gyakori localis recidívák detektálására. A gázos belekkel telt veseágy és a retroperitoneum az UH-vizsgálat számára nehezebben hozzáférhető. Ezen vizsgálatok során alapvető a belek per os kontrasztanyagos feltöltése Gastrografinnal.

Más képalkotó vizsgálatok a vesetumor diagnózisában

Az iv. pyelographia (infúziós nephrotomographia) viszonylag nagy érzékenységű, de kevésbé specifikus a renalis térfoglalások vizsgálatában. Az UH-vizsgálat szenzitivitása és specificitása magas, mindenképpen az első választandó vizsgálómódszer. Ha valamennyi felmerülő klinikai kérdésre biztos választ ad az urológusnak, a további vizsgálatok elhagyhatók.

Bizonytalan esetekben a CT alkalmazása alapvető a staging meghatározásában, a localis recidívák felderítésében az UH értékét meghaladja. Az UH és CT mellett az angiográfiák száma jelentősen csökkent. Az angiográfia indokolt, ha a sebész a pontos érellátást látni kívánja, főként nagy daganatok esetén, fejlődési rendellenességek esetén, vagy ha szoliter vesén, ill. bilaterális tumoroknál nephrectomia helyett konzervatív műtét a választandó. A cava-érintettség pontos kiterjedését esetenként a cavographia tisztázza véglegesen. Az angiográfia egybeköthető preoperatív vagy palliatív embolizációval is.

Lymphoma

A vese nem tartalmaz nyirokszövetet, ezért a primer veselymphoma igen ritka. A non-Hodgkin-lymphoma másodlagos renalis érintettsége azonban elég gyakori. Az elváltozás általában kétoldali (75%), a perirenalis szövetet is infiltrálhatja. Kimutatása kizárólag iv. kontrasztbeadást követően lehetséges. Multinodularis elváltozásokat mutat az esetek 45%-ában. Az infiltrált területek csökkent kiválasztást mutatnak és így diagnosztizálhatók.

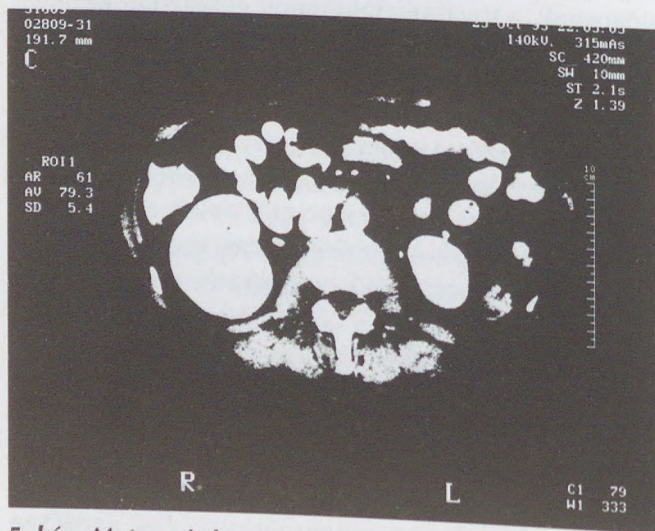
Körülírt intrarenalis térfoglalás megváltoztathatja a vese formáját, az infiltratív kétoldali forma körülírt tumor nélkül csökkent kiválasztást vagy esetleg

a kiválasztás elmaradását eredményezi. A vese sinus lymphoma a vesemedencében és körülötte obstrukciót, veseinfiltrációt, veseelégtelenséget okozhat.

Vesemetasztázisok

A vese az ötödik leggyakoribb szerv, amelyben metasztázisok jelennek meg, az esetek 50%-ában kétoldaliak. 2–3-szor gyakoribbak a metasztázisok, mint a vese primer daganatai; a boncolások adatai szerint nagyságuk leggyakrabban 2–3 mm. A leggyakoribb primer daganatok: bronchuscarcinoma, mammacarcinoma, tüdőcarcinoma, colorectalis daganatok, ellenoldali vesedaganat, ovarium carcinoma, prostatacarcinoma. Metasztázisos elváltozások CT-n lehetnek hypo-, isodensek a veseszövethez viszonyítva.

Ha emelkedett a denzitásérték, az vérzés vagy meszesedés következménye. A metasztázisok kontrasztanyag adását követően kb. 30 HU-t halmoznak, de hypodensek maradnak a veseszövethez viszonyítva. Elkülönítésük pl. hypernephromától CT-vel sokszor nem lehetséges önmagában a morfológia alapján (5. kép).



5. kép. Met. renis l.u. A bal vese alsó pólusában 3 cm-es, a jobb vese középső részében 1 cm-es inhomogén kontrasztot halmozó terimék vannak

Vesemedence-daganatok

A vesedaganatok kb. 8–10%-át alkotják. A vizsgálatot megelőzően az urográfia jelentős segítséget nyújthat. A klinikai kérdés elsősorban a kőtől való elkülönítés, a tumor kiterjedése, és az, hogy a peripyelaris területen és a perirenalis szövetekben metasztázis van-e.

Nagy kiterjedésű daganatok a natív felvételen jól láthatók a vesemedencében. Kicsiny elváltozások nem mindig vehetők észre és általában csak kontrasztadást követően különíthetők el.

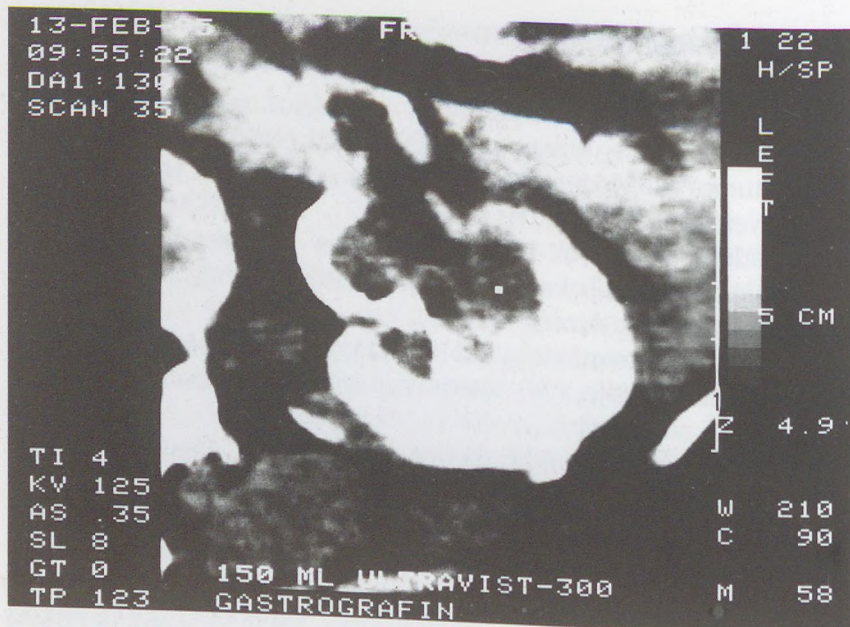
Ajánlatos csekélyebb mennyiségű kontrasztanyagot alkalmazni, hogy az intenzív kiválasztás ne fedje a kis kiterjedésű elváltozást (partial volumen effectus).

Ha a daganat a kehely infundibulumán lokalizálódik, tágult kehelynek tűnhet. Ha a kontrasztanyag megjelenik a kehelyben, általában ki lehet mutatni az elváltozást. Az elváltozások natív felvételén 20–45 HU közötti denzitáértéket mutatnak és kb. 30 HU-val emelkedik a kontraszthalmozás bolusadást követően (hypervascularizáltak általában). Ez lehetővé teszi a kőtől való parapyelaris cisztától való elkülönítését. Ezen kontraszthalmozás mérése csak vékony szeletelésű technikával, dinamikus CT-vel vagy spirál-CT-technikával végezhető, hiszen a vesemedence kontraszttelődése zavarhatja a megítélést, ezért az arteriás fázisban kell mérjük a festődés mértékét. A daganat általában homogénen festődik. A nagy daganatok centrifugálisan növekednek a veseparenchyma felé, keresztezve a vesehilust. A regionális nyirokcsomók általában érintettek akkor is, ha a daganat kicsiny terjedelmű. Gyakran infiltrálják a vese szövetet. Elzárhatják a kehelyrészeket és kelyheket, ez esetben a lezárt területen (szegmentális jellegű) késői kiválasztás-festődés látszik (6. kép).

Wilms-tumor (nephroblastoma)

A leggyakoribb hasi tumor gyermekeken. Az esetek 7%-ában mindkét vese érintett. CT-n nagy, kerek, hypodens terime látszik, melyben néha zsírszövet is van. Meszesedés lehet benne. Kicsiny daganatok nem változtatják meg a vese formáját. Festődésük kontrasztadást követően inhomogén, necrosis van bennük, melyet hypovascularizáció, vérzés vagy cisztaképződés okoz. Az üregrendszer gyakran komprimálva. Vegyes és változó szövettani összetétel miatt CT-megjelenése is színes.

Differenciál-diagnózis: angiomyolipoma. Neuroblastoma, veseabscessus.



6. kép. Pyeliáris tu. A bal vese üregrendszerét szétlító terime, mely inhomogén, kontraszthalmozást mutat

Kicsiny, véletlenszerűen talált vesedaganatok

A CT-vel akcidentálisan felfedezett 2 cm alatti tumor nehézséget okozhat. Ha 2 cm-nél nagyobb a ciszta, diagnózisa nagy valószínűséggel kimondható. Ha ez nem egyértelmű, segmentresectio, esetleg biopsia javasolt.

Ha 2 cm-nél kisebb az elváltozás és iv. kontrasztadás után 20–25 HU vagy kevesebb a denzitása, Bosnjak szerint jóindulatúnak tarthatjuk. Ha CT-vel 20–25 HU-nál magasabb denzitású, fiatal, egészséges páciensnél vékony rétegű szeletelést kell végezni, dinamikus vizsgálattal, kontrasztanyagadással. Lényegesen segíti ebben az esetben is a megítélést, ha spirál-CT-vizsgálatot végzünk. Ha nincs enhancement és normális az UH, kontroll javasolt. Ha enhancement kimutatható, rendszeresen figyelni kell, és ha eléri a 2 cm-es nagyságot, resectio javasolt.

Az MRI szerepe a vesediagnosztikában

A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) az utóbbi években a központi idegrendszer ábrázolása mellett egyre jelentősebb szerepet tölt be a hasi szervek diagnosztikájában. A hagyományos spin echo (SE) ún. T1 és T2 súlyozott

képei mellett gyors és ultragyors felvételi módszerekkel a korábbi hátrányok nagy része kiküszöbölhető és várható, hogy néhány év elteltével az MR-angiográfia, a hasi és retroperitonealis MR-vizsgálatok – a beleket feltöltő paramágneses kontrasztanyagok segítségével – újra átformálják ezen régió diagnosztikai stratégiáját.

Az MR előnyei a CT-vel szemben a következők:

- a) jobb kontrasztfelbontás a lágy részek között;
- b) lehetőség bármely irányú primer felvételek készítésére (sagittalis, coronalis, axialis és ferde irányokból);
- c) az érképletek natív vizsgálatának lehetősége;
- d) nincs ionizáló sugárzás.

Mindezen előnyök mellett az MR-ben szerzett tapasztalatok a vesediagnosztikában nem egyértelműek, elsősorban a mozgási (légzési, érpulzációs, érmozgási), keringési artefaktumok és az ún. chemical shift által okozott műtermékek miatt. Mindezek elmosódottá teszik a vesekontúrt, árnyképeket hoznak létre és befolyásolják elsősorban az ún. T2 súlyozott felvételeket.

Az újabban megjelent szoftverek azonban már lehetővé teszik, hogy a hagyományos T1 és T2 súlyozott felvételek mellett másodperces nagyságrendű képalkotás jöjjön létre, mellyel ezek a műtermékek gyakorlatilag teljes mértékben kiküszöbölhetők. Ezek az ún. fast spin echo- és gradiens echo-technikák és ultrafast-turboflash-akvizíciók 0,5–2 s felvételeket tesznek lehetővé. Mindezen új módszerek kiegészíthetők paramágneses kontrasztanyag adásával (Gadolinium–DTPA-komplex), mely a röntgenkontrasztanyagokhoz hasonlóan glomeruláris kiválasztódású.

MR-kontrasztanyagok

Míg CT-nél a beadott kontrasztanyag a röntgenabszorpciót fokozza, az MR-kontrasztanyag megváltoztatja a helyi szövet magnetizációját, mágnesrelaxációját.

Az első MR-kontrasztanyag Gadolinium dietylentríamín-pentaacetátdimeglumin, melyet 1984-ben alkalmaztak először humán célra. Hamarosan felismerték, hogy a normális és károsodott szövetek közötti enhancement-különbségek növelik a szenzitivitást és specificitást. Jelenleg Magyarországon Gadolinium–DTPA (Schering: Magnevist) van forgalomban, mely 85%-ban filtrálódik ki glomerulárisan 4 órán belül, 90–95%-ban 24 órán belül. Nephrotoxikus hatása alacsony.

A mellékhatások gyakorisága ritkább, sokkal alacsonyabb mint a nem ionos röntgenkontrasztanyagé. Ez részben összefügg azzal, hogy a befecskendezett mennyiség sokkal kisebb.

Vizsgálati technika

A konvencionális spin echo axiális és/vagy coronalis szekvenciák a legáltalánosabban használt irányok, melyeken a vesében és a vese körül lévő folyadék-, vér- vagy zsírszövetelemeket elkülöníthetjük.

Leggyakrabban használt szekvenciák:

T1: 400/25

TR: repetíciós idő

Szeletvastagság: 8–10 mm

T2: 2000–2600/90

TE: echóidő

2 mm gap

Protondenitász: 2000–2600/30

A cortico-medullaris átmenet e felvételi technikákkal ábrázolható. Lélegzetvisszatartás mellett készült ún. gyors felvételi szekvenciákkal és ún. fat suppression technikával kombinált paramágneses kontrasztanyag iv. beadását követően igen pontosan lehet vérzéses vagy gyulladáshoz vezető szolid vagy cysticus elváltozást és a vese környezetét ábrázolni. A vese kéreg- és velőállománya normálisan elkülöníthető a natív MR-felvételen. A T1 súlyozott felvételen egy normofunkciós vesénél a kéreg magasabb jeladással, mint a velőállomány, de alacsonyabb, mint a vesesinusban lévő zsírszövet. Ez a cortico-medullaris elkülöníthetőség feltételezhetően a velőállomány magasabb szabad víztartalma miatt jön létre.

A T2 súlyozott felvételeken csaknem homogén a jeladás a kéreg- és velőállományban. A vesetok nem látható. A vizeletgyűjtő rendszer ábrázolódása a natív felvételeken függ annak tágasságától. A dilatált képletek jól látszanak, de a normális kehelyrendszer nem egyértelműen ábrázolható. A vesevéna jól látszik a T1 súlyozott felvételen, az áramlás miatt jeladáshiány (void) látható. Mindemellett gyakori az, hogy áramlási artefaktum miatt az ér lumenben pozitív jel jelenik meg (pl. örvénylés miatt). A vesevéna leginkább a harántmetszeti képeken ábrázolható. Az MR-nek a gyulladáshoz és parenchymás vesebetegségek diagnosztikájában korlátozott a jelentősége.

Vascularis folyamatok

Az MR noninvazív módszerként alkalmas a thrombus kimutatására; míg a normális érben jelmentes területet látunk, a thrombus, ill. az áramlás lelassulása pozitív jelet fog mutatni, mely a thrombust igazolja. Az MR-angiográfia az arteria renalisok ábrázolásában egyre fontosabb szerepet kap. Az aorta és az arteria renalis kezdeti 3 cm-es szakasza a nagy térerejű, legmodernebb berendezésekkel viszonylag megbízhatóan ábrázolható, ha a szakasz ép. Az ettől távolabb eső szakaszok kevésbé ítélték meg biztonságosan. Ezen a területen még igen nagy fejlődés várható a közeli jövőben, és elképzelhető, hogy rövidesen ez lesz a szűrés kapcsán kiemelt betegek vizsgálatára alkalmazott második legfontosabb módszer.

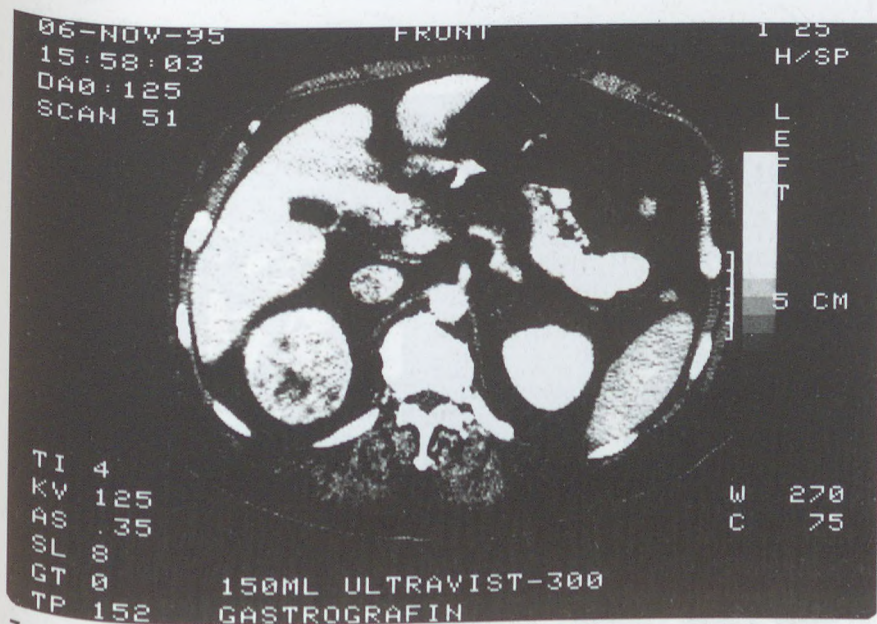
Vesedaganatok

A kicsiny, 2 cm alatti daganatok kimutatásában az MR szenzitivitása a CT felbontása alatt van. Különösen, ha összevetjük a spirál-CT által alkotott felvételekkel.

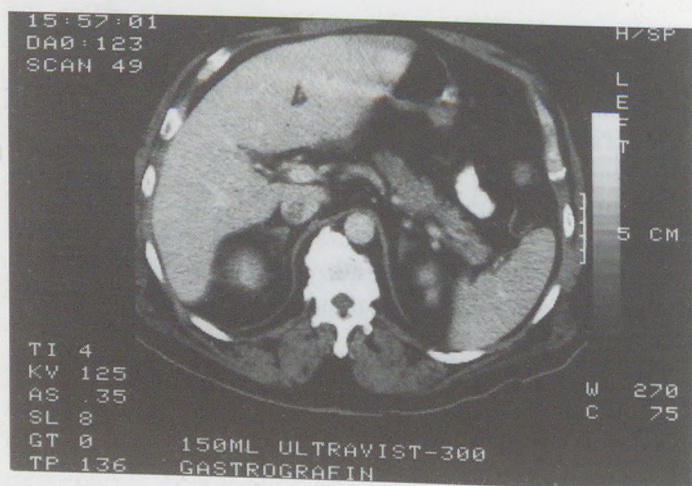
Az MR nem játszik szerepet a típusos nagy vesetumorok differenciáldiagnosztikájában. Segítséget nyújt viszont azokban az esetekben, amikor a beteg kontrasztanyagot nem kaphat, pl. túlérzékenység miatt, és a T2 súlyozott felvételek alkalmasak a lágyrész-sűrűségű daganatok egyértelmű detektálására.

A stagingben sem nyújt ma többet az MR, kivételt képez ez alól a vascularis invázió megítélése, amely kontrasztanyag adása nélkül megoldható. A retroperitonealis nyirokcsomók kimutatása kontrasztanyag adása nélkül és elkülönítésük a natív MR-felvételen megfelelő és jól kiegészítheti a staginget.

Mindezek ismeretében az MR a közeli jövőben egyre inkább szerepet kap ezen a területen is; különösen a gyors szekvenciáktól és MR-angiográfiától várható rövidesen újabb változás (7a–b, 8. és 9a–c kép).

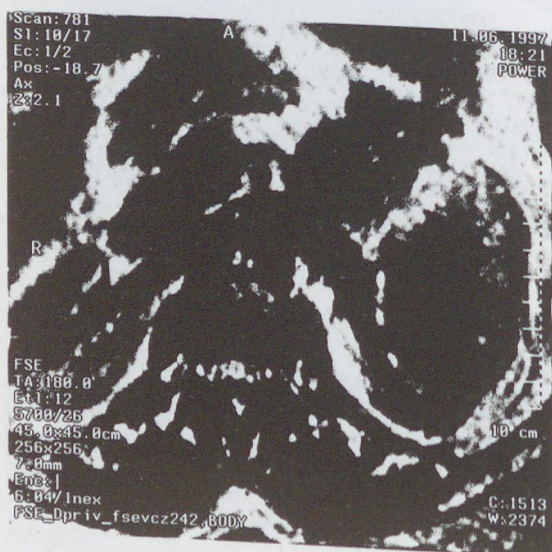


7a

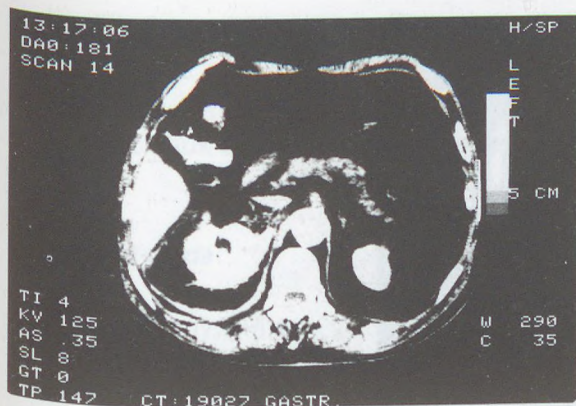


7b

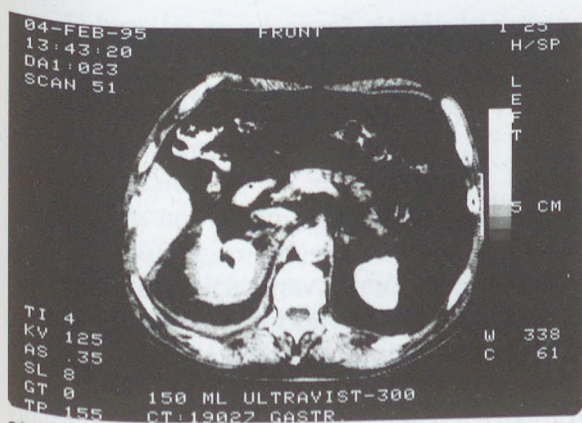
7a-b kép. Hypernephroma. A jobb vese felső pólusában 4 cm-es tumor, nekroticus területekkel. A vena cava inferiorban telődési hiány, tumoros trombus képződése



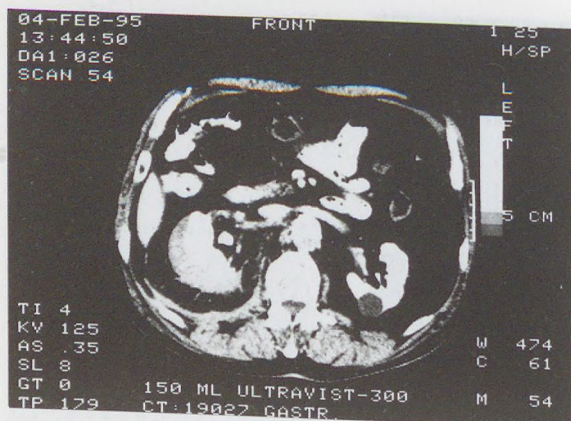
8. kép. Hypernephroma. T2 súlyozott MR-felvételen a bal vese elülső részén 5 cm-es, a vese szövetével azonos jeladású, karélyozott szélű terime látszik. A tágabb v. renalisban jeladás fokozódása észlelhető – tumoros invázió a vena renalisban



9a



9b



9c

9. kép. Hypernephroma. a) A jobb vese medialis melső ajakán 1 cm-es csökkent festődésű terület látszik. Korai arteriális fázis. A vesét 50 HU denzitású folyadék veszi körül. b) Parenhymás fázis hasonló kép. c) A vese alsó pólusa körül sűrű folyadék. A bal vesében coricalis cysta, 1 cm tumor a jobb vesében, mely a vese körül vérzést idézett elő

Csapidák a CT- és MR-diagnosztikában

Benignus elváltozások

Pseudotumor

A vesekontúr megváltozásai általában anatómiai variánsok, utánozhatnak tumorszerű képletet. A púpos vese többnyire a lateralis felszínen van. A Bertini-oszlop, a normális cortex invaginációja, gyakran kettős üregrendszerrel. Ismert a focalis compensatoricus hypertrophia (regenerációs göb).

Közös jellemzőjük, hogy izotópvizsgálattal, illetve CT-n, kontrasztanyagadást követően, a kérdéses részek ugyanolyan kiválasztást-festődést mutatnak, mint a vese többi része.

MR-vizsgálat során a légzés által okozott mozgás, valamint az ép és kóros veseszövet közötti kis különbségek okozhatnak problémát az MR megítélésénél. A fölmerülő csapidák adódhatnak vizsgálati technikából vagy diagnosztikusan.

A perirenalis zsírszövetbe történő tumorinvázió az MR-rel jól látható, de hasonló képet mutat a lymphás beszűrődés vagy vénás oedema a vese körül.

Cisztás vesemegbetegedések differenciál-diagnosztikája

A veseciszták rendkívül gyakoriak; gyermekkorban ritkábbak, sokkal gyakrabban észleljük őket a beteg korának előrehaladtával.

1. Egyszerű ciszta

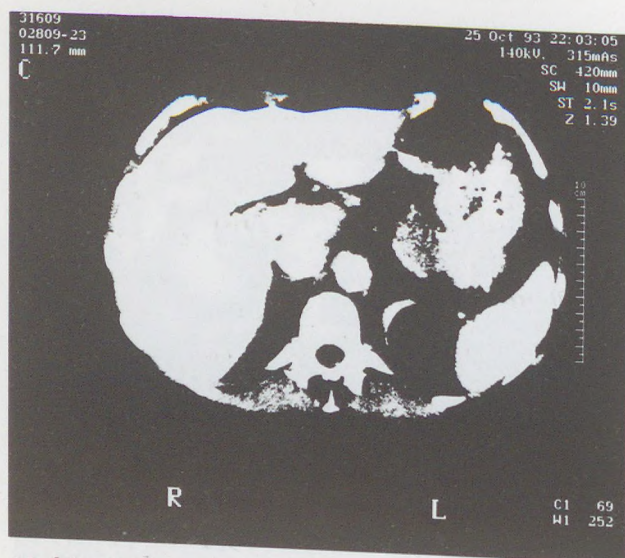
- Fala vékony, sima.
- Környezetétől jól elhatárolható.
- Bennéke homogén, a víznek megfelelő denzitásértéket mutat (10–15 HU).
- Kontrasztanyag adását követően festődést nem mutat.
- Meszesedést általában nem tartalmaz.

Ezen esetekben általában az UH-vizsgálat elegendő, csak ha az UH-os kép nem egyértelmű, van szükség a CT-vizsgálattal történő kiegészítésre.

A piciny, 1 cm alatti ciszták megítélése nem mindig egyértelmű, ezeknél a vékonyréteg-vizsgálat (4–5 mm-es szeletvastagság) elvégzése szükséges.

CT-vizsgálat az egyszerű ciszták kórismézésében gyakorlatilag 100%-os biztonságú:

- a) minimálisan komplikált ciszta,*
emelkedett denzitású,
sima falú,
1 mm-nél vékonyabb falú,
kisfokú meszesedés,
kontrasztadás után nincs festődés,
(követést igényel UH-gal);
- b) ún. közepesen szövődményes ciszta,*
közepes fokú meszesedés (min. malignus jelleg),
egyenetlen fal,
1 mm-nél vastagabb septumok, melyek enhancementet mutatnak;
göbképződés;
- c) egyértelműen rosszindulatú ciszta,*
egyenetlen fal,
lágyrész-elemek, melyek enhancementet mutatnak (10. kép).



10. kép. *Cysta renis* l.s. A bal vese felső pólusában 4 cm-es homogén folyadéknak megfelelő sűrűségű, éles kontúrú terime látszik

2. Ún. komplikált ciszta,

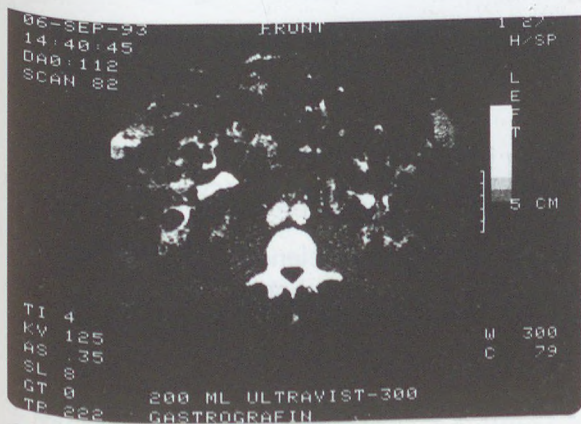
amelynek a bennéke sűrűbb (20 HU körül vagy afölött), septumképződés, a falban kalcifikáció lehet az ún. „minimal complicated cyst” kategóriába sorolható. Kontrasztanyag-halmozást nem mutat (Bosniak, 1986), elkülönítése egyéb cystosus malignus elváltozástól lényeges (11a–b és 12 kép).



11a



11b
11. kép. a) Natív vesefelvételen a bal oldalon dorsalisán 1 cm-es hiperdenz terime látszik. b) Kontrasztanyag adását követően halmozást nem mutat; úgynevezett komplikált-mész tej-ciszta



12. kép. Polycystás vese. Kontrasztos felvételen mindkét vese jelentősen megnagyobbodott, működő vese, parenchyma csak elvétve látható, helyét számos apró ciszta foglalja el

3. Multilocularis ciszták

Vékony septumokkal határolt ciszták, melyek nem kommunikálnak. Néha hypernephroma vagy Wilms-tumor eredhet korábbi multilocularis cisztából, aminek alapján felmerülhet, hogy minden multilocularis ciszta esetében műtéti megoldás ajánlott.

Differenciál-diagnosztika

Fali megvastagodás, egyenetlen kontúr, septumképződés esetén a következő elváltozásra kell gondolni: hypernephroma, cystadenoma, komplikált veseciszta (vérzés vagy infekció), abscessus vagy Echinococcus-ciszta.

Emelkedett denzitásértéket mutató ciszták

Lehetnek infektált ciszták, bevérzett ciszták (hemosziderin), mésztej-ciszta, Echinococcus-ciszta vagy tuberculosis.

Meszesedést mutathat:

polycisztás vese, multicisztás vese, gyulladás utáni ciszta, bevérzést követően kialakult meszesedés a cisztában. Hypernephroma (cysticus), Echinococcus-ciszta vagy tuberculosis.

Differenciáldiagnosztikailag más cysticus megjelenésű folyamatok, mint a calyx cysta, diverticulum, hydronephrosis jelenthetnek differenciáldiagnosztikai problémát, általában iv. kontrasztbeadás után elkülöníthetők.

Parapyelaris ciszta

Iv. urografián az üregrendszert széttolja vagy telődési defectust utánozhat. UH-képen sem különíthető el az esetleges üregrendszeri tágulattól. CT-vizsgálat kapcsán a vesesinusba lokalizált cisztát látunk, mely a posztkontrasztos képeken biztonsággal elkülöníthető az üregrendszertől, sinus lipomatóstól – a zsírszövet – HU-denzitást mutat. Gyakran multiplex lehet.

Azokat, amelyek közel vízdenzitásúak és nem mutatnak enhancementet, a fali meszesedés ellenére jóindulatúnak véleményezzük. Ha a ciszta egy vagy több vastagabb septumot tartalmaz fali elváltozás vagy egyenetlenség

nélkül, ezeknek feltehetően nincs klinikai jelentőségük. Ha a septumok fala vastag – egyenetlen vagy szolid elemek is vannak benne –, potenciálisan malignusnak kell tartani. Vérzés, infekció emelkedett denzitást eredményez, de eltérően a daganattól, nem halmozhatnak kontrasztanyagot.

Meszesedéssel járó veseelváltozások (Levine után)

Vesedaganatok

- Hypernephroma (Grawitz-tumor)
- Adenoma
- Multilocularis cysticus nephroma
- Wilms-tumor
- Átmeneti sejtes rák
- Áttétes vesedaganat
- Magas denzitású anyagokkal történő tumor-embolisatio utáni állapot

Gyulladások

- Tályog
- Tuberculosis
- Xanthogranulomatosus pyelonephritis

Cisztás veseelváltozások

- Elmeszesedett falú ciszta
- Multicysticus dysplasia
- Calcium ciszta-bennék
- Felnőttkori polycisztás vesemegbetegedés
- Echinococcosis

Éreredetű vagy traumás megbetegedések

- Aneurysma
- Haematoma (intrarenalis, subcapsularis stb.)
- Arteriovenusos malformatio

Ritka vesedaganatok

Típus		CT-morfológia
Benignus fibrosus histiocytoma	Általában a bőrben és a subcutisban található, ritkán parenchymás szervekben	Alacsony denzitású szövet-szaporulat
Carcinoid	Gyermekekben ritka. A bélmotilitás és az absorptio zavarai az enteroglucagon szekréció következménye	Perifériás elmeszesedés (DD: veserák, teratoma)
Fibroma	A tumor ritkán nagy, elmeszesedett foltozottság, vesevéna-érintettséget és nyirokcsomó-megnagyobbodást jeleztek	Kerek vese vagy perirenalis elváltozás, natívan scan hyperdenzitást, kontrasztanyag adása után a veseparenchyma hypodenzitását látni
Haemangioma	Rendszerint a vesevelő-álmányban és a papillákban, 3–4 mm nagyságú, 95%-a visszatérő haematuria képében jelentkezik („essentialis haematuria”), esetenként kólikában vagy hipertenzióval. Az urográfia vagy szonográfia általában nem specifikus, esetenként angiográfiával kimutatható	A nagyobb elváltozások körülhatárolt, kerek tumorok, lényeges dúsulás nélkül (thrombusokkal kitöltöttek). A bolus-kontraszt CT az elváltozás szélén telődést mutathat
Haemangiopericytoma	Ritka benignus vagy malignus daganat, általában hypervascularizált, ha malignus gyakran társul hypoglykaemiával	Nem specifikus, kifejezetten erezett elváltozás, ha a daganat az angiogramon hypovascularizált, a CT-n hypodens meszesedés lehetséges
Leiomyoma	A boncolások 5%-ban látható, eddig csak 30 klinikai esetet közöltek, gyakrabban nőkben. Ritkán nő nagyra, lehet hypovascularizált vagy hypervascularizált az angiogramon shuntök nélkül	Legtöbb esetben homogén exophyticus (tok- vagy tok alatti) daganat, ritkán a vesemedencében (10%), gyakrabban a vese alsó pólusán, legtöbbször szolid tumor, amely intravénás kontrasztanyagot dúsít. A daganat ritkán cisztás (nagy daganatok) vagy kevert. A daganatban vérzés (17%), meszesedések (20%) láthatók

Típus		CT-morfológia
Lipoma	Ritkán olyan nagy, hogy in vivo látható legyen. Retroperitonealis zsírszövet és zsírszövetet tartalmazó daganat, fokozott echogenitás	Körülírt daganat, zsírszövet ekvivalens denzitással a vesetoken belül, tartalmazhat kalcifikációt
Lymphangioma	Puha, néha lobulált, intrarenalis vagy perirenalis cisztás elváltozás	Laza, néha lobulált, cisztás laesio, alacsony denzitású értékekkel (0–5 HU), az intravenás kontrasztanyag beadása után nem emelkedik (DD: cisztás veseelváltozások, beleértve az echinococcusot)
Multilocularis cysticus nephroma	Jól körülhatárolt, jóindulatú, cisztás daganat	Jól körülhatárolt, tokos, leggyakrabban multicisztás kéregdaganat, ritkán kalcifikációval
Neurilemmoma (Schwannoma)	Igen ritka. Eredhet a parenchymából, a tokból vagy a gyűjtőrendszerből	Homogén, alacsony denzitású tumor, kontrasztdúsulás nélkül, ritkán cisztás
Onkocytás típusú carcinoid	Ectopiás ACTH-szekréció, amely Cushing-szindrómát okoz	Tömör, dúsulást mutató szövetszaporulat (DD: onkocytoma)
Pheochromocytoma	Ritka a veselokalizáció, 25%-ban kalcifikált. Az angiogramon erősen vascularizált, esetenként kísérő veseartériastenosis (ezt fibrosis okozza, mely localis catecholaminszekréció következménye). Hypertensio és emelkedett vizelet catecholamin metabolit-szint jelzi a tumor meglétét	Általában hypervascularizált daganat
Plasmocytoma	A myeloma multiplexes esetek 11–18%-ában veseinfiltratio van. A primer vese-plasmocytoma rendkívül ritka	Szolid, hypodens vagy isodens, kevésbé vascularizált elváltozás, néha foltos kalcifikációval és hydronephrosissal

Típus		CT-morfológia
Reninoma	Jóindulatú daganat, a legtöbb fiatalokorú betegekben található. A klinikai képet emelkedett reninszint és szekunder hyperaldosteronismus (hypertensio, hypocolaemia, fejfájás, polydipsia, polyuria, neuromuscularis tünetek uralják. Az emelkedett eritropoietin-szint miatt a betegekben emelkedett lehet a haemoglobin- és a haematocrit-érték. A lokalizáció szelektív vénás mintavétellel lehetséges	Változatos kép: részben hypodens, részben hyperdens területek. Nem homogén szerkezet, amely a daganatban lévő gyakori vérzésből származik (differenciáldiagnózis: renin-termelő vesecarcinoma)
Vesesarcoma	A felnőttkori vesedaganatoknak csak 1%-át képezi. Valószínűleg a vesetokból származik. A kor- és a nemmegoszlás hasonló a vesecarcinomához, nagy daganatok (egyharmaduk tapintható), általában haematuriához vezetnek, ritkábban, mint a veserák esetében. Különböző szöveti összetétele van (azaz lehet leiomyosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma, malignus fibrosus histocytoma), synonyma: fibro-xanthosarcoma. Korai kiterjedt metasztatizálás, rossz prognózis	Rendszerint nem lehet elkülöníteni más vesedaganatoktól (pl. vesecarcinoma sarcomatus variánsa), ebben kivétel a liposarcoma, mely zsírszövet-ekvivalens denzitású és az osteosarcoma, amely kiterjedt meszesedést mutat, mégis a meszesedés általában nem specifikus. A nagy daganatok vérzéseket, necrosist mutatnak és gyér dúsulást. A fibrosus daganatokat MRI-vel lehet differenciálni
Veseteratoma	Igen ritka	Folyadékdenzitású és magas denzitású területek, melyek septáltak, globularis meszesedés. DD: retroperitonealis teratoma, Wilms-tumor, angiomyolipoma, carcinoid
Felnőttkori Wilms-tumor	Roszbabb a prognózis, mint gyermekekben	Homogén vagy inhomogén, nem jellegzetes elváltozás

Irodalom

- [1] HATCHER, P. A., ANDERSON, E. E., PAULSON, D. F., CARSON, C. C., ROBERTSON, J. E.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J. Urol.* 145: 20–24 (1991).
- [2] ZEMAN, R. K., CRONA, J. J., ROSENFELD, A. T., CLARK, L. R. et al.: Renal cell carcinoma: dynamic thinsection CT assessment of vascular invasion and tumor vascularity. *Radiology* 167: 393–396 (1988).
- [3] FRITZSCHE, P. J., MILLAR, C.: Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol. Radiol.* 14: 3–7 (1992).
- [4] ARESON, A. M., GRAHAM, R. T., SHAW, P., SRIGLEY, J., HERSCHORN, S.: Angiomyolipoma of the kidney extending into the inferior vena cava: sonographic and CT findings. *Amer. J. Roentgenol.* 151: 1159 (1988).
- [5] BIRNBAUM, B. A., BOSNIAK, M. A., MEGIBOW, A. J., LUBAT, E., GORDON, R. B.: Observations on the growth of renal neoplasms. *Radiology* 176: 695 (1990).
- [6] BLACK, W. C., DWYER, A. J.: Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 174: 280–281 (1990).
- [7] CLOUSE, M. E., LEE, R. G. L., EVANS, D. D.: Multicystic renal cell carcinoma. *J. Comp. Tomogr.* 7: 195 (1983).
- [8] COHAN, R. H., DUNNICK, N. R., LEDER, R. A., BAKER, M. E.: Computed tomography of renal lymphoma. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 14: 933 (1990).
- [9] EENGELSTAD, B. L., MCCLENNAN, B. L., LEVITT, R. G. et al.: The role of pre-contrast images in computed tomography of the kidney. *Radiology* 136: 153 (1980).
- [10] FEIN, A. B., LEE, J. K. T., BALFE, D. M. et al.: Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *Amer. J. Roentgenol.* 148: 749 (1987).
- [11] FELDBERG, M. A. M., VAN WAES, P. F. G. M.: Multilocular cystic renal cell carcinoma. *Amer. J. Roentgenol.* 138: 953 (1982).
- [12] GREENBERG, M., FALKOWSKI, W. S., SAKOWICZ, B. A., NEIMAN, H. L. et al.: Use of computerized tomography in the evaluation of filling defects of the renal pelvis. *J. Urol.* 127: 1172 (1982).
- [13] HARRISON, R. B., DYER, R.: Benign space-occupying conditions of the kidneys. *Semin. Roentgenol.* 22: 275 (1987).
- [14] MUNESHIKA, H., KUSHIHASHI, T., GOKAN, T., HASHIMOTO, T., HIGAKI, Y., OGAWA, Y.: A renal cell carcinoma extending into the renal pelvis stimulating renal transitional cell carcinoma. *Urol. Radiol.* 12: 11 (1990).
- [15] WEINBERGER, E., ROSENBAUM, D. M., PENDERGRASS, T. W.: Renal involvement in children with lymphoma: comparison of CT with sonography. *Amer. J. Roentgenol.* 155: 347 (1990).
- [16] WILLS, J. S.: Cystic adenocarcinoma of the kidney mimicking multilocular renal cyst. *Urol. Radiol.* 5: 51 (1983).
- [17] KREFT, B., SCHNARKOWSKI, P., STEUDEL, A., LAYER, G., MÜLLER, B. G., REISER, M.: MR imaging of renal masses: diagnostic value of turbo-spin-echo (TSE) and turbo-field-echo (TFE) sequences. *Eur. Radiol.*, 8th ECR, book of abstracts, p. 60 (1993).
- [18] HOPPER, K. D., HOLABINKO, J. N., TEN HAVE, T. R., HARTMANN, D. S.: Variability of Hounsfield Unit measurements based on CT of a renal cyst. *Radiology* 197 (P): 147 (1994).
- [19] COHAN, R. H., SHERMAN, L. S., KOROBKIN, M. M. et al.: Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology* 196: 445–451 (1995).

- [20] KUPKA, L., ZOELLER, G., SCHMIDT, C. et al.: Helical CT of the kidneys in the corticomedullary and nephrographic contrast phases: detection of renal masses and staging of renal cell carcinoma. *Radiology* 197 (P): 147 (1995).
- [21] MURPHY, J. B., MARSHALL, F. E.: Renal cysts versus tumor: a continuing dilemma. *Journal of Urology* 123: 566–569 (1980).
- [22] BOSNIAK, M. A.: The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 158: 1–10 (1986).
- [23] BOSNIAK, M. A.: Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urologic Clinics of North America* 20: 217–230 (1993).
- [24] HARTMAN, D. S., ARONSON, S., FRAZER, H.: Current status of imaging indeterminate renal masses. *Radiologic Clinics of North America* 29: 475–496 (1991).
- [25] ALANEN, A., NURMI, M., EKFOR, T.: Multilocular renal lesions – a diagnostic challenge. *Clinical Radiology* 38: 475–477 (1987).

Kísérleti terápiás eljárások a vesesejtes rák kezelésében

G. P. Haas

Az Egyesült Államokban körülbelül 31 000 új vesesejtes rákot diagnosztizálnak évente, a betegség egy év alatt mintegy 12 000 ember halálát okozza [1]. Az új betegek egyharmadánál már áttétek is vannak, a maradék kétharmad 30–40%-ánál később alakulnak ki [2]. Az áttétes betegek túlélése átlagosan 8 hónap, míg az 5 éves túlélési arány kevesebb mint 10% [3]. A szervre lokalizált veserákot szokásosan sebészileg kezelik. Ha már áttétek is vannak, akkor a sebészi terápia szerepe a primer tumorral összefüggő tünetek palliációjára, a kísérletes sebészi protokollhoz kiválasztott betegek és a kisszámú reszekálható áttéttel rendelkező egyének kezelésére korlátozódik. A kemoterápia, besugárzás és hormonkezelés szintén hatástalan [3]. 1992-től, amikor a Food and Drug Administration jóváhagyta az Interleukin-II (IL-2) alkalmazását az áttétes vesesejtes rák kezelésére, világszerte széles körben használták ezt a szert. A kezelést sajnos nagymértékben hátráltatja a toxicitás, amely nagyobb dózisok alkalmazásánál válik súlyossá. A toxicitás – úgy tűnik – a kapillárisok megnövekedett permeabilitása következtében kialakuló vascularis „szivárgási” szindróma következménye [4]. A toxicitás cardiovascularis, pulmonalis, renalis, idegrendszeri vagy egyéb szisztémás manifesztációi nem csak korlátozzák az ezen betegeknél alkalmazható IL-2-dózist, de a szervrendszerek működésének súlyos károsodása miatt alkalmatlanná is teszik őket a kezelésre. Emiatt csak igen gondosan kiválogatott, jó általános állapotú betegeket lehet alávetni immunterápiának. A terápia utáni klinikai javulás azonban még ebben a gondosan válogatott beteganyagban is viszonylag mérsékelt volt, kb. 10%-ban figyelhettünk meg teljes, további 20%-ban részleges regressziót [5, 6]. Mindebből kitűnik, hogy szükség van a jelenleg alkalmazott immunterápia továbbfejlesztésére. A kutatók több kísérletes kezelési módszeren dolgoznak.

Lymphokin által aktivált killersejtek (LAK)

Ha emberi vagy eger lymphocitákat 4–7 napig IL-2-ben inkubálunk, akkor LAK-sejtekké alakulnak át [7, 8]. A LAK-sejtek főleg NK-sejtek, amelyek képesek elpusztítani az új tumorsejteket és az NK-rezisztens tumorsejtvonalakat. Állatkísérletek feltárták, hogy az IL-2 és a LAK-sejtek együttes alkalmazásának jobb a tumorelles hatása, mint az IL-2-nek önmagában. Sajnos számos klinikai kipróbálás azt sugallja, hogy malignus emberi daganatok kezelésében a LAK-sejtek keveset javítanak az IL-2-kezelés hatásán.

Tumort infiltráló lymphociták (TIL)

A tumort infiltráló lymphocitákat általában megfigyelhetjük a humán vagy eger szolid tumorokban és izolálhatjuk is őket az enzimatikusan emésztett daganatszövet-mintából. IL-2 jelenlétében a TIL-sejteket aktiválhatjuk és szaporíthatjuk, majd az így nyert sejteket visszajuttathatjuk a betegbe. A TIL-sejtek képesek cytotoxikus hatást mediálni saját, illetve allogén tumorsejtek ellen. Számos kísérleti modell alapján kimutatták, hogy a TIL-sejtek 50–100-szor hatékonyabbak a diagnosztizált rák kezelésében, mint a LAK-sejtek [9, 10]. Melanomás betegeknél jobb kezelési eredményeket értek el az IL-2+TIL-kezeléssel, mint IL-2-vel önmagában, vagy IL-2 és LAK kombinációjával [11, 12]. Néhány TIL-sejt MHC-gátolt specificitást mutatott az autológ tumorokhoz, és bebizonyosodott, hogy ezek a sejtek transzportálódnak a tumor helye felé. Sajnos vesesejtes daganatban klinikai javulást sokkal ritkábban figyelhattunk meg TIL és IL-2 kezelése után, és MCH-gátolt TIL-sejteket sem tudtak izolálni olyan számban, mint melanomában [13]. Nemrégiben azonban Beldegrun és Figlin citokinnal előkezelt TIL-sejteket vagy specifikus TIL-sejt-szubpopulációt (CD8+T-sejtek) kombinált alfa-interferon és kisdózisú IL-2-kezeléssel, és 30–40%-ban javulást találtak 15–41 hónapos átlagos túléléssel [14].

Kombinált immunterápiás protokollok

A vesesejtes rák immunterápiás kezelésében az első próbálkozásoknál interferonokat használtak mint biológiai válaszmodosítókat (BRM). Az interferonok olyan glicoproteinek, amelyeket emlősök sejtei termelnek vírusfertőzéskor vagy egyéb indukáló tényező hatására. Három nagy interferon-csoportot különböztetünk meg. Az alfa-interferont (IFN-A) leukocyták termelik, a béta-interferont (IFN-B) fibroblastok, lymphoblastoid-sejtek, makrofágok

és epitelsejtek, a gamma-interferont (IFN-g) pedig aktivált lymphociták. Az interferonok sajátos antitumor-tulajdonsággal rendelkeznek, amely megvalósulhat a közvetlen – tumorsejtekre kifejtett – cytotoxikus hatásnak vagy a daganatok immunogenitásának növelése révén, a tumorsejtek hisztokompatibilitási és tumorasszociált antigénjeire kifejtett „up regulation”-nel és/vagy a makrofágok, T-lymphociták és NK-sejtek aktiválásával. Az alfa-interferon volt az első biológiai ágens, amellyel biztató eredményeket értek el a vesesejtes rák kezelésében. Alfa-interferonnal folytatott fázis I. és fázis II. kipróbálások analízise alapján az irodalom az sugallja, hogy az objektív válaszadók összaránya 17% körül volt, noha előfordult 29%-os arány is, beleértve a ritka komplett válaszadókat [15]. Klinikai kipróbálások során az alfa-interferon-kezelés kombinálása valamilyen kemoterápiás szerrel, mint pl. cyclophosphamid, doxorubicin, 5-Fluorouracil (5-FU), cisplatin, Mitomycin-C vagy Vinblastine nem bizonyult hatékonyabbnak, mint az alfa-interferon-kezelés önmagában [16, 17, 18]. A gamma-interferon alkalmazása önmagában váltakozó eredményeket hozott, de sorozatban alfa-interferonnal adagolva 27%-os objektív válaszarányt figyeltek meg. Más-különbén a gamma-interferon nem bizonyult különösen hatásosnak ebben a betegségben [19, 20].

Az IL-2 kombinációja különböző, biológiai válaszmódosító anyagokkal (BRM) – mint az interferonok, tumornecrosis-faktor és tumorspecifikus monoklonális antitestek – szinergikus vagy additív terápiás hatást eredményezett állatkísérletekben, s ez a módszer klinikai kipróbálásához vezetett. Jelenleg az ambulánsan alkalmazható IL-2+alfa-interferon-kombinációval elért eredmények a leginkább említésre méltóak az áttétes vesesejtes daganat terápiájában. Az előbbi kezelést esetleg kiegészíthetjük cytostaticumokkal, mint például 5-Fluorouracillal. ATZPODIEN [21] és Figlin [22] előzetes beszámolóit után a kombinált IL-2 és alfa-interferon-kezelésről, amelyekben 30%, illetve 25% volt a válaszarány, számos egyéb kipróbálás reprodukált jó eredményeket vesesejtes rákos betegeknél. Legutóbb Lummen [23] számolt be 23%-os válaszarányról IL-2 és alfa-interferon-kezelés után. Atzpodien tanulmánya [24] 28%-os összválaszarányról számolt be, a 79 ambuláns beteget subcutan IL-2-vel és alfa-interferonnal kezelte. Ugyanebben a tanulmányban nagyobb, 39%-os válaszarányt értek el 120 betegnél, akiket subcutan IL-2-vel és alfa-interferonnal, valamint intravénás 5-Fluorouracillal kezeltek. Ennek a kezelésnek kisebb a toxicitása, ami azt sugallja, hogy a kemo-immunoterápia talán jobb az egyedüli immunoterápiánál az áttétes vesesejtes rák kezelésében.

Citokin génterápia

Az előző fejezetekben részletezett, klinikai kipróbálás alatt lévő immunterápiáról szóló beszámolók azt mutatták, hogy a szisztémásan alkalmazott citokinek bizonyos betegeknél elindíthatják a primer daganatok és áttétek regresszióját, azonban jelentős toxicitással járnak. Az az elképzelés, hogy a citokineket közvetlenül a tumorhoz juttatva azok fokozott antitumor-aktivitást mutatnak, és ez csökkenti a toxicitást, lökést adott a daganatos betegségek génterápiájának. A citokin génterápia az újabban kifejlesztett rekombináns DNS-technológián és azokon a kifinomult molekuláris technológiákon alapszik, amelyekkel a citokin géneket a TIL-sejtekbe vagy az autológ tumorsejtekbe juttatják. A Rosenberg által irányított úttörő kísérletek igazolták a genetikailag transzformált sejtek biztonságos alkalmazhatóságát humánterápiában. A kísérletek során retrovírusban előállított, neomycin-rezisztens gént használtak, amelyet TIL-sejtekbe juttattak. Ugyanezek a tanulmányok mutatták ki, hogy a szervezetbe juttatott TIL-sejtek a beteg melanoma-áttétjeiben perzisztáltak. Vesesejtes rákban az IL-2 és/vagy gamma-interferongén retrovírusos transzdukciója az autológ tumorsejtvonalakban vagy vesetumorból izolált TIL-sejtekben sikeresnek bizonyult in vitro, ami metasztatikus vesesejtes ráknál magasabb válaszarányt eredményezett [26, 27]. A génterápiás próbálkozás ígéretes, de még a fejlesztés korai stádiumában tart. Néhány alapvető probléma, mint a génszállító rendszer, valamint a géntranszdukció és -expresszió frekvenciája, kiterjedt kutatások tárgyát képezi. Számos klinikai kipróbálás van folyamatban, de mind ez ideig csak korlátozott, lokális hatást figyeltek meg, ami azt sugallja, hogy olyan kiegészítő módszerre lenne szükség, amely megnövelné a génterápia hatásosságát.

Immunterápia és besugárzás kombinációja

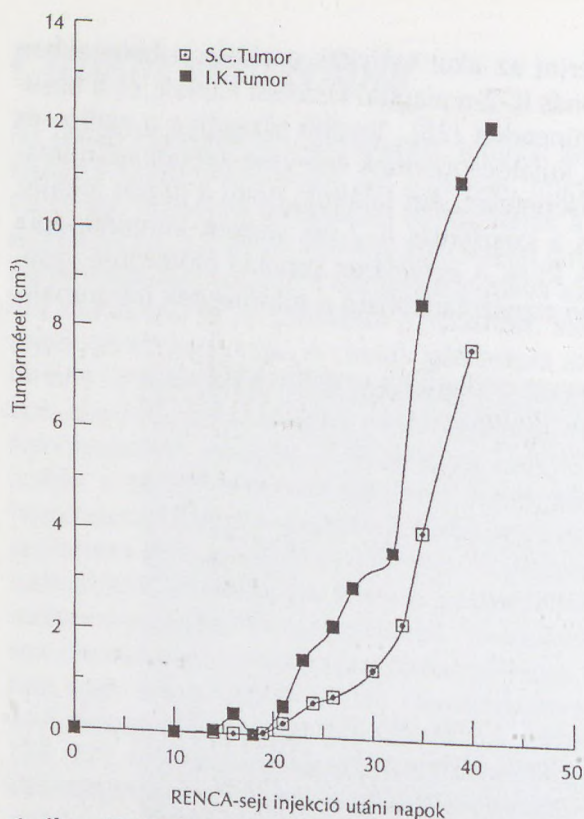
Állatkísérletes tumormodellekben előrehaladott tumorok regressziójának felgyorsulását figyelték meg, ha a TIL-sejtinfúziót cyclophosphamid-kezelés vagy teljestest-besugárzás előzte meg. Kezdeti kísérleteivel Cameron kimutatta a lokális besugárzás és az immunterápia szinergikus hatását a májáttét kezelésében [10]. Ez az előnyös hatás csak akkor volt megfigyelhető, ha a sugárzás a májáttétet érte és ezt immunterápia követte. Ezekre az adatokra alapozva klinikai kipróbálást végeztek 28 betegen, hogy felmérjék a nagy dózisú IL-2-vel végzett immunterápia és a besugárzás kombinációjának lehetőségét. Objektív hatást figyeltek meg a besugárzott területen belül és

kívül is. A megfigyelések szerint az akut toxicitás ezekben a betegekben hasonló volt azokéhoz, akik más IL-2-n alapuló kezelést kaptak, és a besugárzás nem súlyosbította a tüneteket [28]. Tovább vizsgálva a radio- és immunterápia kombinációját, kutatócsoportunk egérvese adenocarcinoma-modellen (RENCA) végzett kísérleteket. Azt találtuk, hogy a tumor lokális, ionizáló besugárzása (rtg.) és a szisztémás IL-2-vel végzett immunterápia szinergikus hatású [29, 32]. A RENCA egerekben spontán előforduló veserák (1. kép), amely sorozatban transzplantálható a tumorsejtek intrarenalis



1. kép. RENCA vesetumor szövettani képe (HE $\times 60$).

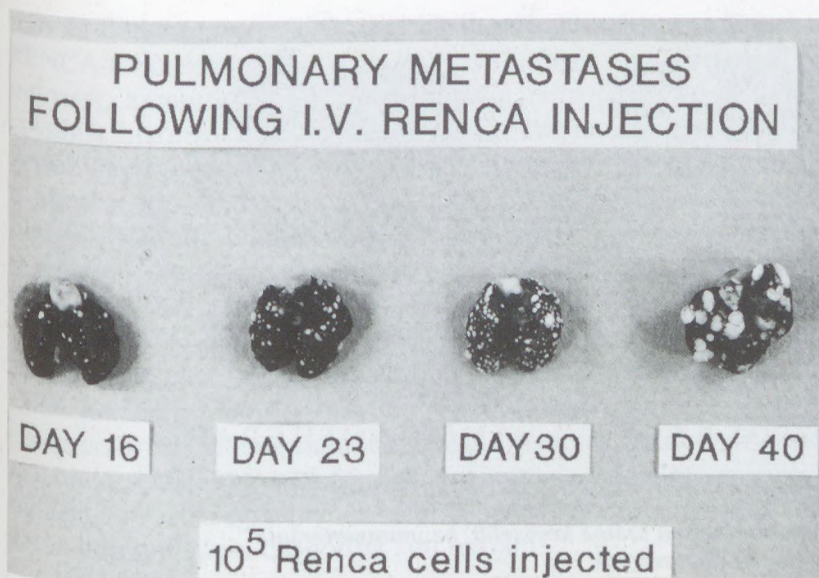
és subcapsularis injekciójával (1. ábra) [33, 34]. A RENCA-tumor subcapsularis implantáció utáni fejlődése a humán vesesejtes rákéhoz hasonlít, ahogyan a primertumor létrejön a vesében, majd az áttétek a regionális nyirokcsomóban, a tüdőben (2. és 3. kép), a májban és a peritoneumon (2. ábra) [29–34]. A RENCA-sejteket intravénásan is beadhatjuk egérbe és így szelektíven tüdőáttétek fognak kifejlődni [31, 32]. Lokális sugárkezelés és szisztémás immunterápia után a kísérleti állatoknál a primer vesetumor mérete szignifikánsan csökkent, az áttétek pedig a tüdőben és más szervekben teljesen felszívódtak (4. kép). Amikor ugyanezt a kezelést alkalmaztuk tüdőmetasztázisoknál úgy, hogy az állatok bal tüdejét irradiáltuk, majd ezt egy szisztémás IL-2-kezelés követte, az áttétek sokkal nagyobb arányú regressziója következett be mindkét tüdőben, mint akár radio-, akár immunterápia után önmagában [31, 32]. A lokális tumorirradiáció IL-2 terápia-



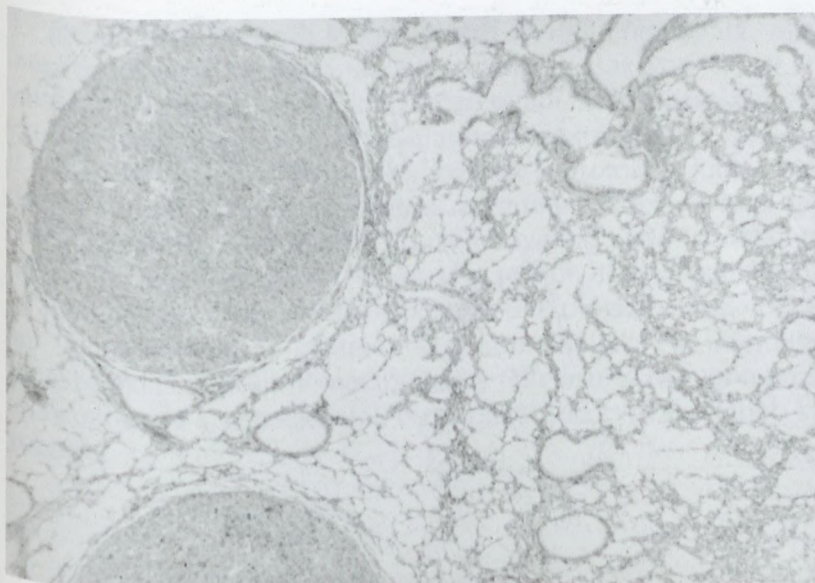
1. ábra. RENCA-sejtek növekedése az injekció beadását követő napokban
(S.C. Subcapsularis, I.K. intrarenalis)

effektivitást növelő hatását nemcsak a RENCA tumormodellel mutatták ki, hanem más malignus daganatoknál is. Ezek az eredmények megerősítették, hogy az antitumor hatás megnövelhető, az immunterápia és lokális besugárzás együttes alkalmazásával.

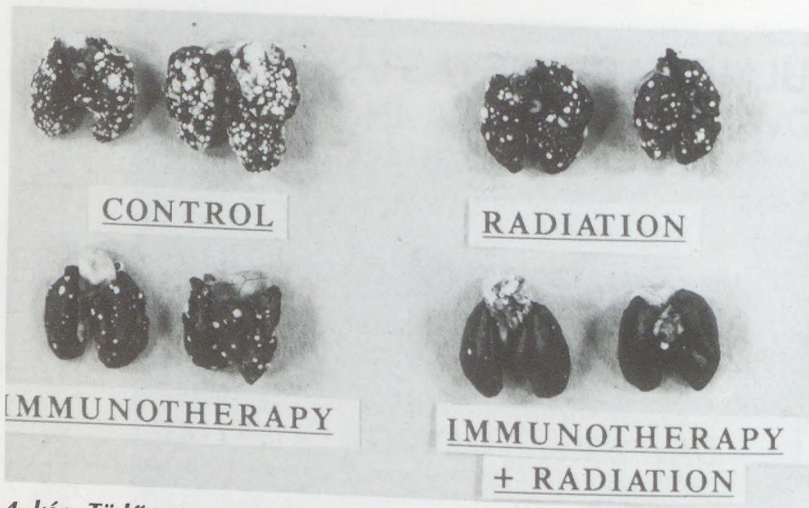
Az adatok továbbá arra is utalnak, hogy a lokális besugárzás nemcsak a tumormassza megkisebbitésével hat, hanem egy olyan mechanizmuson keresztül is, amely növeli az immunterápia helyi és szisztémás hatékonyságát. A besugárzás sokféle hatással lehet a tumorra és környezetére, amelyek növelhetik az IL-2-kezelés által indukált antitumor-folyamat hatékonyságát. A besugárzás közvetlenül csökkenti a tumornövekedést és fokozhatja a I. osztályba tartozó NHC-antigén expresszióját a dózistól függően [32]. Az antitumor-effektushoz intakt T- és NK-sejtekre van szükség [32]. Az immun-effektor-sejtek aktivizálódását a mononukleáris sejtek tumorgöbökbe való infiltrációjával igazolták terápia után. Az infiltrátum T-sejtekből és makrofágokból áll [32, 36]. Lehetséges, hogy a besugárzás megszünteti a tumor által okozott immunszuppresszív mechanizmust és ezáltal fokozza az immunterápia hatására kialakult antitumor-folyamat hatékonyságát. Grego-



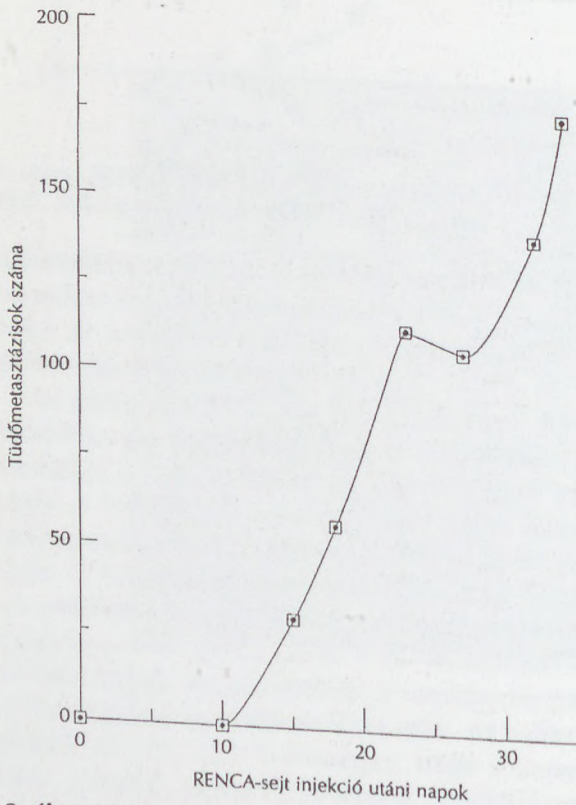
2. kép. Tüdőáttétek RENCA-injekció után



3. kép. Tüdőáttét szövettani képe



4. kép. Tüdőmetasztázisok száma kevesebb, ha immunoterápia mellett sugárzást is alkalmazunk



2. ábra. Tüdőmetasztázisok száma az injekció utáni napok függvényében

rian és Batisto tumorsejtek által kiváltott immunszuppresszív hatást közölt RENCA-t hordozó egerekben [37, 38]. Ezek az ígéretes kísérleti eredmények, amelyek a lokális tumorbesugárzást követő immunterápia hatáosságát bizonyították áttétes vesesejtes rákban szenvedő egereknél, elvezettek egy folyamatban lévő I-es fázisú klinikai kipróbáláshoz [39]. Ebben a klinikai kipróbálásban a multiplex áttétes vesesejtes rákban szenvedő betegek 1600 Rad. lokális besugárzást kaptak egy kiválasztott területre, két részletben. Mindkét besugárzást egyhetes, nagy dózisu IL-2 kúra követte, melynek során a betegek 600 000 NE/kg intravénás lökésinfúziót kaptak 8 óránként. A folyamatban lévő kipróbálást még egy betegnél sem fejeztük be, azonban a toxicitásprofil azt sugallja, hogy a besugárzással való kiegészítés nem súlyosbítja a toxicitást, és klinikai javulás figyelhető meg. Természetesen annak bizonyításához, hogy a terápiás besugárzás hatékonyabbá teszi a kezelést, nagyszabású, multicentrikus, prospektív randomizált kipróbálásra van szükség, melynek során a betegeket immunterápia versus besugárzás immunterápia-csoportba kell osztani.

Következtetések

Az áttétes vesesejtes rák jobban reagál az immunterápiára, mint a hagyományos kezelési módokra, azonban ezzel is csak korlátozott, 10–30%-os válaszarány volt elérhető a különböző terápiás módszerekkel. Azok a klinikai kísérletek, melyek során kiválasztott betegeket nagy dózisu intravénás IL-2-vel kezeltek, azt mutatták, hogy ez a protokoll jobb, mint a kisebb dózisu kezelés, de súlyos toxicitása miatt intenzív felügyeletet igényel. A jelenlegi kísérleti megközelítések arra irányulnak, hogy csökkentsék az IL-2 dózisát a hatékonyságának feláldozása nélkül, hogy megtalálják az immunterápia alternatív formáit, s hogy ezeket új biológiai válaszmódosító szerekkel (lymphokinek) és génterápiával kombinálják. Az immunterápia más módszerekkel való kombinációjának a felfedezése nagyobb pozitív válaszarányokhoz és a vesesejtes rák biztonságosabb és gyakorlatibb kezeléséhez vezethet.

Irodalom

- [1] PARKER, S. L., TONG, T., BOLDEN, S., WINGO, P. A.: Cancer Statistics, 1996. *CA Cancer J. Clin.* 43: 5–267 (1996).
- [2] STENZL, A., DEKERNION, J. B.: Pathology, biology and clinical staging of renal cell carcinoma. *Semin. Oncol.* 16 (Suppl. 1): 3–11 (1989).
- [3] YAGODA A: Chemotherapy of renal cell carcinoma: 1983–1989. *Semin. Urol.* 7: 199–206 (1989).
- [4] SIEGEL, J. P., PURI, R. K.: Interleukin-2 toxicity. *J. Clin. Oncol.* 9: 694–704 (1991).
- [5] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., YANG, J. C. et al: Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann. Surg.* 210: 474–485 (1989).
- [6] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., YANG, J. C. et al: Prospective Randomized Trial of High-Dose Interleukin-2 alone or in conjunction with Lymphokine-Activated Killer Cells for the treatment of patients with advanced cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 85: 622–632 (1993).
- [7] TRINCHIERI, G., MATSUMOTO-KOBAYASHI, M., CLARK, S. C. et al.: Response of resting peripheral blood natural killer cells to interleukin 2. *J. Exp. Med.* 160: 1147–1169 (1984).
- [8] ROSENSTEIN, M., YRON, I., KAUFMAN, Y., ROSENBERG, S. A.: Lymphokine-activated killer cells: lysis of fresh syngeneic natural killer-resistant murine tumor cells by lymphocytes cultured in interleukin 2. *Cancer Res.* 44: 1946–1953 (1984).
- [9] ROSENBERG, S. A., SPIESS, P., LAFRENIERE, R.: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 223: 1318–1321 (1986).
- [10] CAMERON, R. B., SPIESS, P. J., ROSENBERG, S. A.: Synergistic antitumor activity of tumor infiltrating lymphocytes, interleukin-2, and local tumor irradiation: studies on the mechanism of action. *J. Exp. Med.* 171: 249–263 (1990).
- [11] ROSENBERG, S. A., PACKARD, B. S., AEBERSOLD, P. M. et al.: Immunotherapy of patients with metastatic melanoma using tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2: Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 319: 1676–1680 (1988).
- [12] ROSENBER, S. A., YANNELLI, JR., YANG, J. C. et al: Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2. *J. Natl. Cancer Inst.* 86: 1159–1166 (1994).
- [13] HAAS, G. P., HILLMAN, G. G., REDMAN, B. G., PONTES, J. E.: Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 43: 177–187 (1993).
- [14] BELLEDEGRUN, A., WILLIAM, P., KABOO, R., TSO, C. et al.: Interferonprimed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon- α therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 150: 1384–1390 (1993).
- [15] QUESADA, J. R., RIOS, A., SWANSON, D. et al.: Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 3: 1522–1528 (1985).
- [16] BALKWILL, F. R., MOODIE, E. M.: Positive interactions between human interferon and cyclophosphamide or Adriamycin in a human tumor model system. *Cancer Res.* 44: 904–908 (1984).
- [17] FIGLIN, R. A., DEKERNION, J. B., MUKAMEL, E. et al.: Recombinant Interferon alfa-2a in metastatic renal cell carcinoma: Assessment of antitumor activity and anti-interferon antibody formation. *J. Clin. Oncol.* 6: 1604–1610 (1988).
- [18] SERTOLI, M. R., BRUNETTI, I., ARDIZZONI, A. et al.: Recombinant-2a interferon plus vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 12: 43–45 (1984).

- [19] AULITZKY, W., GASTL, G., AULITZKY, W. E. et al.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon-gamma. *J. Clin. Oncol.* 7: 1875–1884 (1989).
- [20] ERNSTOFF, M. S., NAIR, S., BAHNSON, R. R. et al.: A phase IA trial of sequential administration recombinant DNA-produced interferons: Combination recombinant interferon gamma and recombinant interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 8: 1637–1649 (1990).
- [21] ATZPODIEN, J., POLIWODA, H. and KIRCHNER, H.: Alpha interferon and interleukin-2 in renal cell carcinoma: studies in nonhospitalized patients. *Sem. Oncol., Suppl.* 7, 18: 108–112 (1991).
- [22] FIGLIN, R. A., BELLDEGRUN, A., MALDOWER, N., ZEFFREN, J. and DEKERNION, J.: Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alpha-2A: an active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10: 414–417 (1992).
- [23] LUMMEN, G., GOEPEL, M., MOLLHOFF, S. et al.: Phase II study of interferon-versus interleukin-2 and interferon-2b in metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 155: 455–485 (1996).
- [24] HANNINEN, E. L., KIRCHNER, H., ATZPODIEN, J.: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: Risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J. Urol.* 155: 19–25 (1996).
- [25] ROSENBERG, S. A., AEBERSOLD, P., CORNETTA, K. et al.: gene transfer into humans: Immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N. Engl. J. Med.* 323: 570–578 (1990).
- [26] BELLDEGRUN, A., TSO, C., SAKATA, T., et al.: Human renal carcinoma line transfected with interleukin-2 and/or interferon genes: Implications for live cancer vaccines. *J. Nat. Cancer Inst.* 85–87 (1993).
- [27] SCHENDEL, D. J., GANSBACHER, B.: Tumor-specific lysis of human renal cell carcinomas by tumor-infiltrating lymphocytes: Modulation of recognition through retroviral transduction of tumor cells with interleukin 2 complementary DNA and exogenous interferon treatment. *Cancer Research* 53: 4020–4025 (1993).
- [28] LANGE, J. R., RAUBITSCHKE, A. A., POCKAJ, B. A. et al.: A pilot study of the Combination of Interleukin-2-based Immunotherapy and Radiation Therapy. *J. Immunotherapy* 12: 265–271 (1992).
- [29] DYBAL, E. J., HAAS, G. P., MAUGHAN, R. L. et al.: Synergy of radiation therapy and immunotherapy in murine renal cell carcinoma. *J. Urology* 148: 1331–1337 (1992).
- [30] CHAKRABARTY, A., HILLMAN, G. G., MAUGHAN, R. L. et al.: Radiation therapy enhances the therapeutic effect of immunotherapy on pulmonary metastases in a murine renal adenocarcinoma model. *In vivo* 8: 25–32 (1994).
- [31] CHAKRABARTY, A., HILLMAN, G. G., MAUGHAN, R. L. et al.: Immunotherapy and radiation therapy combined for the treatment of murine renal carcinoma. *Surgical Forum XLIII* 43: 758–760 (1992).
- [32] YOUNES, E., HASS, G. P., DEZSO, B. et al.: Local tumor irradiation augments the response to IL-2 therapy in a murine renal adenocarcinoma. *Cellular Immunology* 165: 243–251 (1995).
- [33] HRUSHESKY, W. J., MURPAH, G. P.: Investigation of a new renal tumor model. *J. Surg. Res.* 15: 327–332 (1973).
- [34] HILLMANN, G. G., DROZ, J. P., HAAS, G. P.: Experimental Animal Models for the Study of Therapeutic Approaches in Renal Cell Carcinoma. *In vivo* 8: 77–80 (1994).
- [35] LAM, J. S., HILLMAN, G. G., YOUNES, E. et al.: Effect of local tumor irradiation and interleukin-2 therapy in different murine tumors. *J. Immunotherapy* 18: 28–34 (1995).

- [36] YOUNES, E., HASS, G. P., DEZSO, B. et al.: Radiation-induced effects on murine kidney tumor cells: Role in the interaction of local irradiation and immunotherapy. *J. Urology* 153: 2029–2033 (1995).
- [37] GREGORIAN, S. K., BATTISTO, J. R.: Immunosuppression in murine renal cell carcinoma: I. Characterization of extent, severity and sources. *Cancer Immunol. Immunother.* 31: 325–334 (1990).
- [38] GREGORIAN, S. K., BATTISTO, J. R.: Immunosuppression in murine renal cell carcinoma: II. Identification of responsible lymphoid cell phenotypes and examination of elimination of suppression. *Cancer Immunol. Immunother.* 31: 335–341 (1990).
- [39] HAAS, G. P., RADMEN, B. G., FORMAN, J. D., GRIGNON, D. J., FLAHERTY, L., PORTER, A., PONTES, J. E. and HILLMAN, G. G.: Radiation therapy and immunotherapy: Pre-clinical synergy to phase II trial. *J. Urol.* 153: 439A (Abst. 843) (1995).

II. Preoperatív diagnosztika

A preoperatív diagnosztika iránt támasztott igények teljesen különbözőek lehetnek.

Transperitonealis feltárás során a TNM-kategóriák ellenőrizhetők, míg retroperitonealis feltárásnál e lehetőségek korlátozottak. A malignus vesedaganatok kb. 85–90%-a vesesejtes rák [10]. A diagnosztikai eljárások egyik célja a másféle kezelést igénylő, egyéb benignus és malignus térfoglaló folyamatoknak a valódi vesesejtes ráktól már preoperatív történet elkülönítése.

Másik célja az előrehaladott, metasztatizáló vesesejtes rák kimutatása, mely esetben a radikális tumornephrectomia már nem indikált [11–13]. Mivel a klinikum és az alkalmanként fellépő paraneoplasziás tünetek alárendelt szerepet játszanak a vese térfoglaló folyamatainak diagnosztikájában, a képalkotó eljárások a legfontosabbak:

1. szonográfia a korai diagnózis és a durva differenciálás érdekében;
2. computertomographia a további differenciáldiagnózis céljából, valamint a preoperatív staging elvégzése miatt.

A prognosztikusan előnyösebb asymptomaticus vesesejtes rákok gyakran véletlenül kerülnek felfedezésre az ultrahangvizsgálat során [14]. Arányuk az ultrahangvizsgálatok növekvő hozzáférhetősége következtében a 70-es évekbeli kb. 10%-ról napjainkra 60%-ra növekedett [15]. Differenciál-diagnosztikai szempontból az ultrahang-szonográfia során az ún. egyszerű ciszták és az angiomyolipoma könnyen elkülöníthető [16–18]. Bár a daganat nagysága gyakran megállapítható az ultrahangvizsgálat során [19], a tumorstádium nem mindig határozható meg pontosan [20–23]. Ugyanígy problémát jelenthet a tumorthrombusok keresése a vena renalisban, valamint a staging a regionális nyirokcsomókban. Ezzel szemben a cavathrombusok és a megnagyobbodott paraorticus nyirokcsomók biztosabban kimutathatók [21–23]. Összességében csak az esetek 70–78%-ában [19, 20, 24] jutunk korrekt preoperatív staginghez. Ezenkívül a komplikált ciszták és a szolidnak tűnő tumorok további differenciál-diagnosztikai elkülönítése szükséges.

Napjainkban a CT a legbiztosabb módszer és a választandó út a preoperatív diagnosztikában [25]. Meghaladja több képalkotó eljárás szenzitivitását és specificitását. A szonográfiával együtt kiszorította az urográfiát és angiográfiát a vesesejtes rák rutindiagnosztikájából [24]. Napjainkban angiográfia rendszerint csak tervezett parciális nephrectomia esetén indikált.

Preoperatív kiválasztásos urografia anamnesztikusan ismert és/vagy vizeletüledék-vizsgálattal megerősített (mikro) haematuria esetén végzendő el a felsőhúgyúti tumorok kizárásának céljából, vagy CT által bizonyított (ellenoldali) elfolyási zavar esetén. Computertomographiával az esetek 84–95%-

ban tudunk különbséget tenni a szervre lokalizálódott és az azt túllépő stádiumú (T3–T4) daganatok között [25]. Hamisan pozitív lehet a T-stádium bevezetés vagy kísérő oedema esetén, hamisan negatív mikroszkopikus tok-infiltrációnál. 1 cm-nél nagyobb nyirokcsomók metasztázisra gyanúsak (N-status). Az M-stádium meghatározása céljából a máj vizsgálata, az ellenoldali vese és mellékvese vizsgálata, valamint a rutinszerű mellkasröntgen (két síkban) végzendő.

Csontszcintigráfiai vizsgálat csak csontfájdalom esetén következik, illetve ha emelkedettnek találjuk a kalciumszintet vagy az alkalikus foszfatáz aktivitását [26, 27]. A computertomographia és a szonográfia együtt a klinikummal és az anamnesissel majdnem minden betegnél a tumor egyértelmű differenciál-diagnosztikai besorolását teszi lehetővé. Azon ritka esetekben, amikor a diagnózis nem biztos vagy komplikált cisztáról van szó (Bosniak III. kategória) [28], műtéti feltárás és gyorsfagyasztott metszet vizsgálata indokolt.

A különösen Skandináviában és az USA-ban széles körben alkalmazott preoperatív vesebiopsiát a következő okok miatt nem tartjuk érdemesnek elvégezni:

- a negatív biopsiás eredmény nem zárja ki a vesesejtes rákot;
- a punctiók 91%-ában a beavatkozás utáni computertomographiás kontrollvizsgálattal perirenalis haematomát találhatunk [29].
- az esetek 14–29%-ában pneumothorax alakul ki [30].
- az esetek 0,03%-ában halálos mellékhatásokat dokumentáltak a hasi szervek percutan biopsiája után [31];
- a tumorsejtszóródás ritka, de biopsiák után 0,01%-nál kisebb arányban leírták [31].

1. táblázat. Tumorsejtkiáramlás a vesebiopsia után

Szerző	Év	Intervallum (hónap)
Gibbons és mtsai	1977	20
Wehle és mtsai	1986	48
Kiser és mtsai	1986	1
Shenoy és mtsai	1991	12
Abe és mtsai	1992	30
Slywoczky és mtsai	1994	8

Csak nagyon ritka esetben tűnik a biopsia valóban indokoltnak [28]. A beteg ismert kontrasztanyag-allergiája esetén a gadolíniummal végzett MR-vizsgálat pótolhatja a CT-t, sőt a tumorthrombus lokalizációjának megállapításában a CT-nél is hatásosabb [38, 39]. A transoesophagealis echokardiográfia alkalmazható különösen a supradiaphragmalis thrombu-

sok lokalizálására [40, 41]. S bár a cavographia invazív vizsgálati módszer, megvan az az előnye, hogy vele az eredményes thrombectomy intraoperatív dokumentálható és a szívfunkció megítélésére a tüdőartériába vezetett katétert részben helyettesíti [42]. A pozitronemissziós tomográfia (PET) további érdekes képalkotó eljárás [38, 43], mellyel biokémiai, azaz anyagcsere-folyamatok detektálhatók, s ezáltal elvileg a nem megnagyobbodott nyirokcsomókban lévő mikrometasztázisok kimutathatók, valamint különbség tehető resttumor, heg, illetve necrosis között [38].

E módszer diagnosztikai helyéről jelenleg még nem lehet véleményt alkotni. Preoperatív kell felderítenünk azon anamnesticus betegségeket is, melyek a vesesejtes rákhoz fokozott incidenciával kapcsolódnak, mint pl. cisztás vesék, a von Hippel–Lindau-kór, sclerosis tuberosa, a veseelégtelenség és a familiárisan fellépő vesesejtes rák.

III. Felvilágosítás

Az általános információk mellett a beteget kielégítően fel kell világosítani az alábbi tényezőkről is:

- a radikális nephrectomia műtéti technikája;
- lehetséges szövődmények (thrombosis, embolia, infekció, szomszédos szervek sérülése, ileus, peritonitis, transzfúziós rizikók);
- esetleg előfordulható szövődmények (dialízis szükségessége, mellékvese hormonok szubsztitúciója).

IV. Műtéti előkészítés

Amennyiben a radikális nephrectomiát transperitonealis úton kívánjuk elvégezni, a műtét előtti napon bélelőkészítést kell végezni hashajtó adásával (pl. polietilén-glikol készítmények).

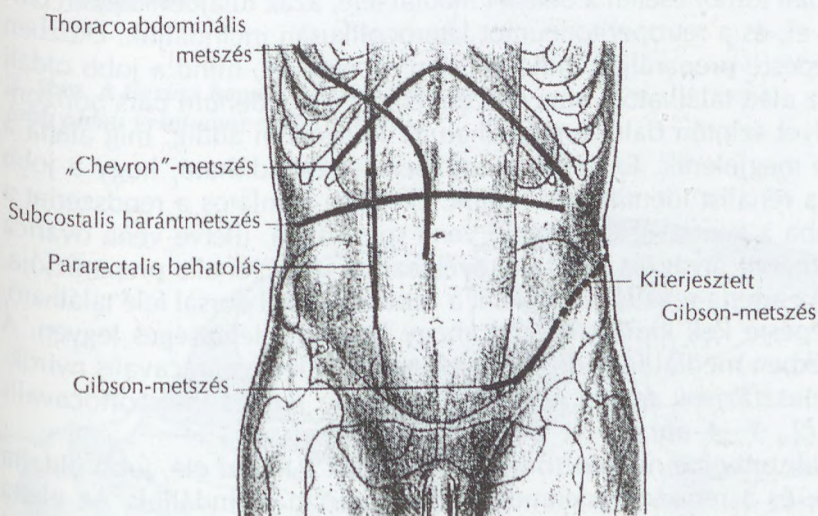
Ezenkívül felsőpólus-tumoroknál, amennyiben gyanú van a mellékvese érintettségére, catecholamin-meghatározás ajánlatos. Amennyiben a vesetumor mellett epeköveket is találtunk, a szimultán cholecystectomy elvégzésének mérlegelése szükséges.

V. Radikális nephrectomia

A) Feltárás, technika [44, 45]

A választandó utat a következő faktorok határozzák meg:

- a primer tumor kiterjedése és lokalizációja;
- abdominális metasztázisok;
- kísérőbetegségek;
- thrombus jelenléte és nagysága a vénás rendszerben;
- az operátor tapasztaltsága (1. ábra).



1. ábra. Feltárási lehetőségek vesetumor-műtéteknél

Elvileg a következő feltárási lehetőségek lehetségesek:

1. transabdominalis – felső harántmetszéssel;
2. transabdominalis – pararectalis metszéssel;
3. transabdominalis – median metszéssel;
4. thoracoabdominalis;
5. extraperitonealis – intercostalis metszéssel.

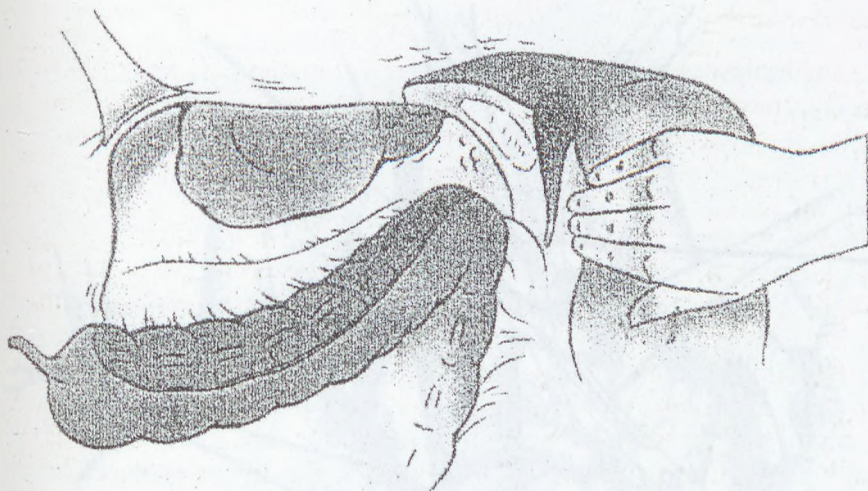
Minden transabdominális behatolásnál a veseerek primer ligatúrájának elve érvényesül anélkül, hogy a tumort manipulálnánk (non-touch technic). Ezenkívül az ilyen feltárásoknál a nagyerek is jól áttekinthetők, és könnyebben elvégezhető egy esetleges beavatkozás a hasi szerveken is.

1. Transabdominális feltárás felső harántmetszésből

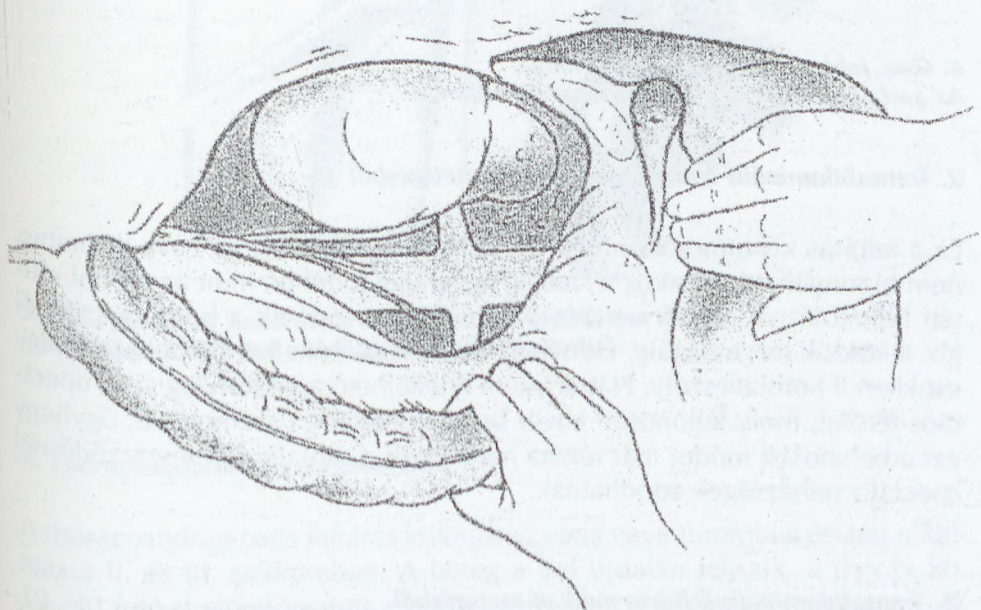
Mi ezt a behatolási utat részesítjük előnyben. Ez a behatolás lehetővé teszi – ugyanúgy, mint más transperitonealis módszerek – a veseerek elsődleges ellátását a Gerota-fascia megnyitása nélkül. Alkalmas nagy tumorok eltávolítására ugyanúgy, mint a vena cava thrombusainak eltávolítására is az I., illetve II. stádiumban, valamint járulékos hasúri patológiás elváltozások megoldására. A beteg hanyatt fekszik, a fej és a medence süllyesztett, így a felső has kiemelt. A bőrmetszés a középvonalban kezdődik és párhuzamosan követi a bordaívet kb. 2 cm-es távolságban, egészen az első axillaris vonalig. Szükség esetén a metszés mindkét irányban meghosszabbítható. A subcutison való áthaladás után a rectus fascia és a musculus rectus következik, majd a rectusköteg hátsó részénél a peritoneum megnyitható.

Jobb oldali tumor esetén a beleket medial felé, azaz tulajdonképpen balra húzzuk el, és a retroperitoneumot laterocolikusan incindáljuk. Eközben lépésről lépésre preparáljuk mind a colon ascendenst, mind a jobb oldali flexurát. Ez alatt található a pars descendens és a duodenum pars horizontalisa, melyet szintén balra preparálhatunk le egészen addig, míg alatta a vena cava megjelenik. Ez olyan mértékben felszabadítható, hogy a jobb oldali vena renalist identifikálni tudjuk. Eközben ajánlatos a rendszerint a vena cavába a ventral felől beömlő vena spermatica, illetve vena ovarica ligatúrák közötti átvágása. Ezután következik a vena renalis preparációja, lekötése. Az arteria renalis rendszerint a vena renalistól dorsal felé található, lépésről lépésre kell kipreparálnunk, hogy ligatúrája lehetséges legyen. A nagymértékben medial felé törő tumorok esetén, illetve paracavalis nyirokcsonó-metasztázisok esetén ajánlatos az arteria renalis interaortocavalis ligatúrája (2., 3., 4. ábra).

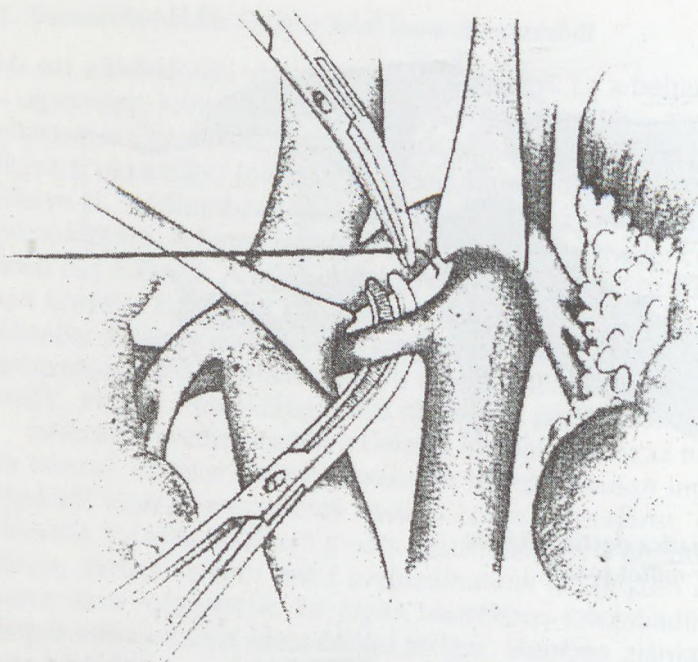
Bal oldali tumoros nephrectomiánál a beleket a hasfal elé, jobb oldalra húzzuk el, és a retroperitoneumot mediocolicusan incindáljuk. Az alatta fekvő pars ascendens duodeni és a pancreas fokozatosan lepreparálható, így az aorta abdominalis része a bal arteria renalis eredésénél hozzáférhető. A vesevéna preparációjához ajánlatos a vena spermatica, illetve ovarica követése, követhetjük a vena suprarenalis inferiort is. Rendszerint mindkettő a vesevénába ömlik. Mindkét eret a ligatúrák között átvágjuk (5. ábra). Figyeljünk a lumbalis vénákra, melyek az esetek 30%-ában a vena renalisba dorsal felől szájadzanak. Az arteria renalis preparációja és ligatúrája a jobb oldalihoz hasonlóan történik. Válogatott esetekben haladhatunk laterocolicusan is. A lépet törlőkkel takarva óvjuk minden manipulációtól. A felső harántmetszésből történő feltárás előnye a retroperitoneum jó átláthatósága, valamint annak a lehetősége, hogy a metszés kétoldali vesetumorok és ellenoldali mellékvese-metasztázis esetén meghosszabbítható (6. ábra). A feltárás hátrányát jelenti, hogy relatíve nagy izomtömeget kell keresztülvágnunk (musculus rectus), így fennáll a posztoperatív hernia veszélye, ha a rectushüvely rekonstrukciója a műtéti záraskor nem tökéletes.



2. ábra. A flexura hepatica dextra feltárása
jobb oldali vesetumor-műtét során



3. ábra. Jobb oldali tumornephrectomia.
A mobilizált flexura hepatica dextra, a duodenum
és az érkereszteződés feltárása



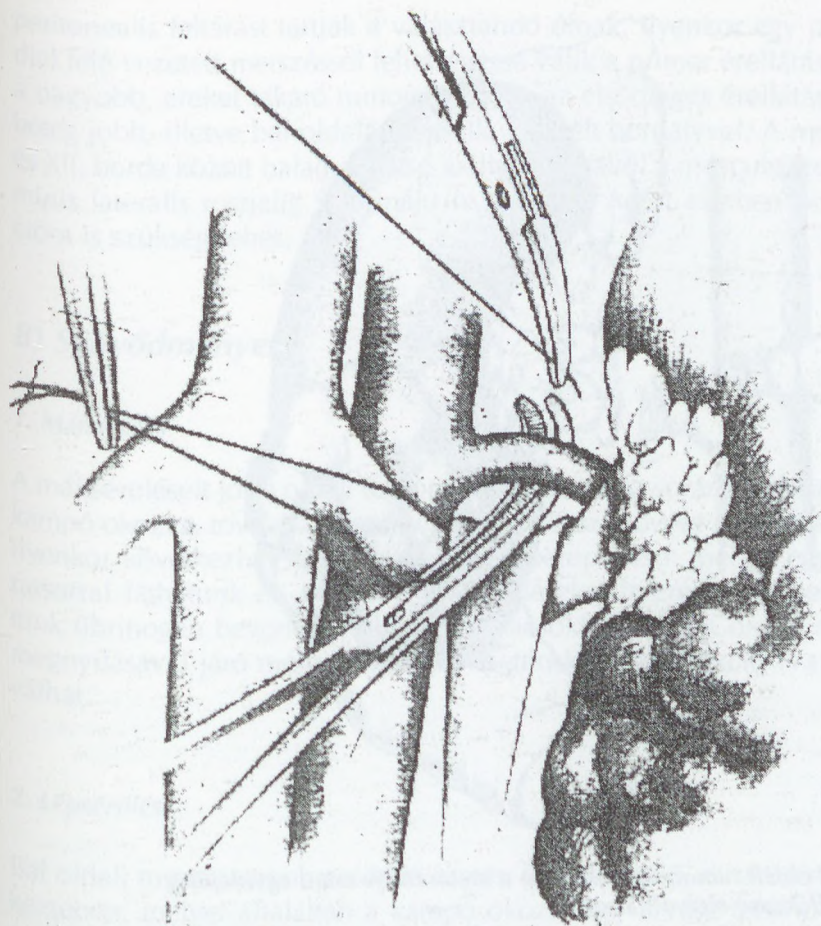
4. ábra. Jobb oldali tumornephrectomia.
Az aorta renalis dextra intraaortocavalis feltárása

2. Transabdominális feltárás pararectalis metszésből

Ez a feltárás kis tumorok műtéti eltávolítására alkalmas, ha cava thrombus nem bizonyítható. A beteg fektetése ugyanúgy történik, mint az előbbi műtéti behatolásnál. A bőrmetszés pararectalisán történik a bordaív szélétől kb. a köldök magasságáig. Előnye az izom sérülését elkerülő behatolás, így csökken a herniaveszély. Hátrányként értékelhető a viszonylag szűk operációs terület, mely különösen kövér betegek esetében számottevő, úgyhogy ezt a behatolási módot már régóta mellőzzük. Cranialis érkereszteződésnél speciális nehézségek adódhatnak.

3. Transabdominalis feltárás median metszésből

E feltárás indikált kétoldali tumor vagy kiterjedt lymphadenectomia esetén. A módszer előnye a nagyerek könnyű megközelíthetősége a retroperitoneumban. Hátránya, hogy nagy tumorok, illetve kövér betegek esetén a vese feltárása különösen nehéz lehet. Az érkereszteződéssel kapcsolatos nehézségek ugyanazok, mint a pararectalis metszésnél.

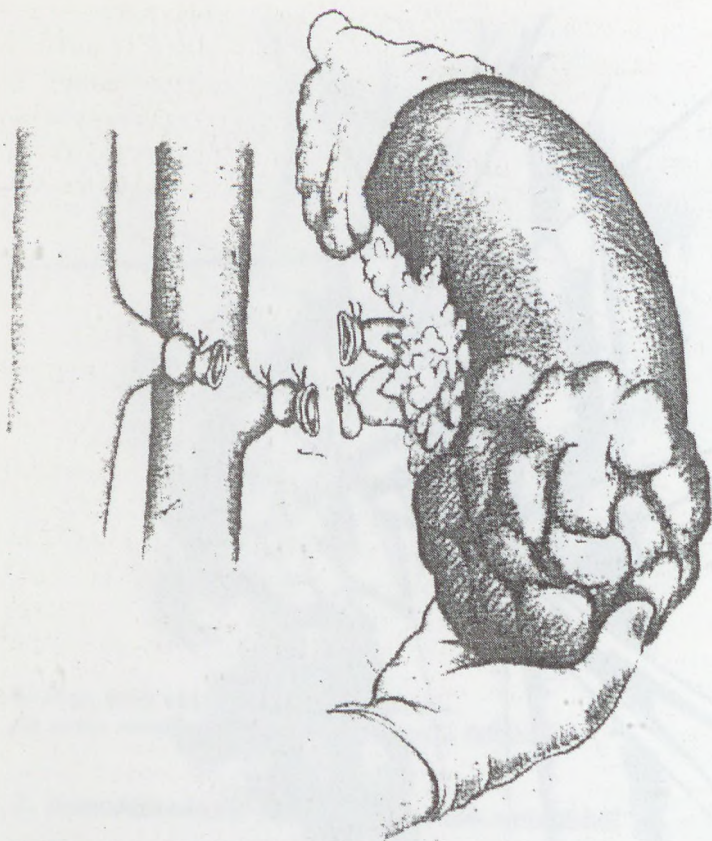


5. ábra. Bal oldali tumornephrectomia. A bal oldali vena renalis mobilizálása után a bal oldali aorta renalis ligatúrája

4. Thoracoabdominalis megközelítés

A thoracoabdominalis feltárás különösen vena cava thrombus esetén alkalmas a II. és III. stádiumban. A beteg a bal oldalán fekszik, a thorax kb. 30–40 fokkal előreforgatott a horizontális síkhoz képest. A medence csak kb. 10 fokkal elforgatott. A felső hast kiemeljük úgy, hogy a bordaív képezi a műtéti terület legmagasabb pontját. A bőrmetszés az elülső axillaris vonalban kezdődik, a VII. intercostalis részben és a bordaíven át ventral felé, a köldök magasságáig vezetendő.

E feltárás előnye, hogy a máj mobilizálása és a rekesz átvágása után kiváló a megközelítési lehetőség a supradiaphragmalis vena cava thrombu-



6. ábra. Bal oldali tumornephrectomia a metasztázis miatt egyidejűleg végzett mellékvese-eltávolítással

sok eltávolítására. A hátrány az, hogy a mellkasüreget és a hasüreget is megnyitásra kerül, így az intra- és posztoperatív komplikációk száma megnövekedhet. Különösen ügyelni kell a nervus phrenicus sérülésének elkerülésére a rekesz átmetszésekor. Posztoperatív 2 napos mellkasi szívódrainage szükséges.

5. Extraperitonealis feltárás

Ezt a feltárást a vesetumor eltávolítására csak akkor alkalmazzuk, ha nagy a műtéti kockázat, ugyanis elmarad a hasüreg megnyitása, ezáltal a posztoperatív szövődmények száma csökken, s a reconvalescencia megrövidül. Saját vizsgálataink szerint a transzabdominális feltárások során a morbiditás elhanyagolható, az ileusfrekvencia 1%. Különböző műtéti iskolák az extra-

peritonealis feltárást tartják a választandó útnak. Ilyenkor egy messze medialis felé vezetett metszéssel lehetségessé válik a primer érellátás. Hátránya a nagyobb, ereket takaró tumorok esetén az elsődleges érellátás hiánya. A beteg jobb, illetve bal oldalán fekszik, kiemelt bordaívvel. A metszés a XI. és XII. borda között halad, a hátsó axillaris vonaltól a musculus rectus abdominis lateralis rostjaiig S formájú ív alakban. Adott esetben bordareszekcióra is szükség lehet.

B) Szövődmények

1. Májsérülés

A máj sérüléseit jobb oldali tumoros nephrectomia során általában a feltárási kampó okozza, továbbá a retroperitoneum összenövése a máj alsó szélével. Ilyenkor következhet be a máj felületes berepedése, melyet egyszerű varratsorral láthatunk el. Mélyebb májsérüléseket is eredményesen kezelhetünk fibrinogén bevonatú kollagén szivacsokkal (TachoComb). Az epeutak megnyílásával járó mély májsérülés esetén lebonyolított reszekció is szükségessé válhat.

2. Lépsérülés

Bal oldali tumoros nephrectomia esetén fordulhat elő, direkt sérülés következtében, melyet általában a kampó okoz, vagy a vese felső pólusának a mobilizálása során. Kisebb laesiók ezen esetekben is konzervatív módon kezelhetők, ahogy májsérülésnél is. Mély berepedések esetén splenectomiára lehet szükség.

3. Pancreassérülés

Itt is általában a kampó által feltárási közben okozott sérülésről van szó, illetve a duodenum preparálása közbeni sérülés is lehetséges. Kis berepedések kezelése nem felszívódó atraumatikus fonállal történik.

4. Duodenumsérülés

E sérülés többnyire a duodenumnak a nagyerek feltárási céljából végzett mobilizálása közben jön létre. Atraumatikus Vicryl-öltésekkel zárandó.

5. Vérzések

A vesét ellátó artériák és vénák lefutásának változatossága miatt a nem kelőképpen óvatos preparáció közben erek sérülhetnek meg, ami jelentős vérzést okozhat. További oka lehet a vérzésnek könnyen sérülő lumbalis ágak, illetve nagy tumorok esetén a collateralis érhálózat sérülése. E vérzések végleges ellátására gyakran csak a preparátum eltávolítása után kerülhet sor, 5×0-ás prolénöltéssel vagy az ércsonk ligatúrájával.

C) Műtéti stratégia vena cava thrombus esetén

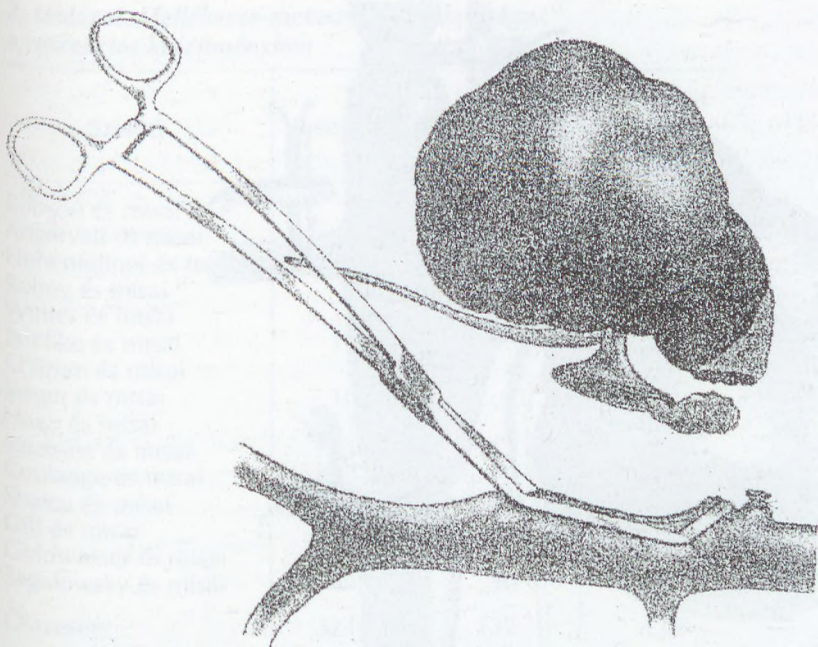
A vena renalis, illetve a vena cava thrombusa esetén a műtét célja egyrészt lehetőleg a teljes tumorszövet eltávolítása az érlumenből, másrészt a manipuláció közbeni intraoperatív sejt szétszóródás meggátlása. A preoperatív diagnosztikában leírtak szerint a thrombusok diagnosztikájában a legértékesebb vizsgálati módszer a mágneses rezonancia-vizsgálat. E vizsgálatok alapján a következő stádiumokat különíthetjük el (Staehler-beosztás) [46]:

- I. kisebb, mint 5 cm hosszú tumorthrombus;
- II. a májvéna beszádzásától distalisan végződő tumorthrombus;
- III. a májvénába betorkollásán túl lévő tumorthrombus;
- IV. a jobb oldali pitvarig felérő tumorthrombus.

E stádiumbeosztás alapján tervezhetjük meg a műtéti stratégiát a tumorthrombus eltávolításával, valamint adott esetben egy vena cava mandzsetta kimetszésével [46–50]. Az I. stádiumban elegendő a vena cava inferior Satinsky-fogóval történő kirekesztése, így eltávolíthatjuk a tumorthrombust. A vena cava zárása tova futó 4×, illetve 5×0-ás prolénnel történik (7. ábra).

A II. stádiumban szükséges a vena cava mobilizációja a tumorthrombus-tól proximalis és distalis irányban egyaránt, valamint az ellenoldali vesevéna kipreparálása. A leírt érszakasz kizárása után, ami általában Tourniquet-tel történik, végezzük el a cavotomiát a tumorthrombus eltávolításával, valamint a vena cava mandzsetta esetleges reszekciójával (8. ábra). A vena cava zárása itt is atraumatikus 4×0-ás, illetve 5×0-ás prolénnel történik primeren vagy Goretex-patch felhasználásával. Műtéti feltárásként itt a felső harántmetszés, illetve a thoracoabdominalis metszés jöhet szóba.

A III. stádiumban a ligamentum falciparum és a ligamentum triangulare átmetszése szükséges a máj medialis irányba történő mobilizálása céljából. A rekeszizom bemetszése és a pericardium megnyitása után az intrapericardialis vena cava szakasz is feltárható. Ezen megközelítés során a ligamentum hepatoduodenalét, az ellenoldali veseereket és a distalis vena cavát



7. ábra. A vena cavába is terjedő tumorthrombus a jobb oldali vena renalisban. Vena cava-kirekesztés és -öltés, illetve ér pótlás

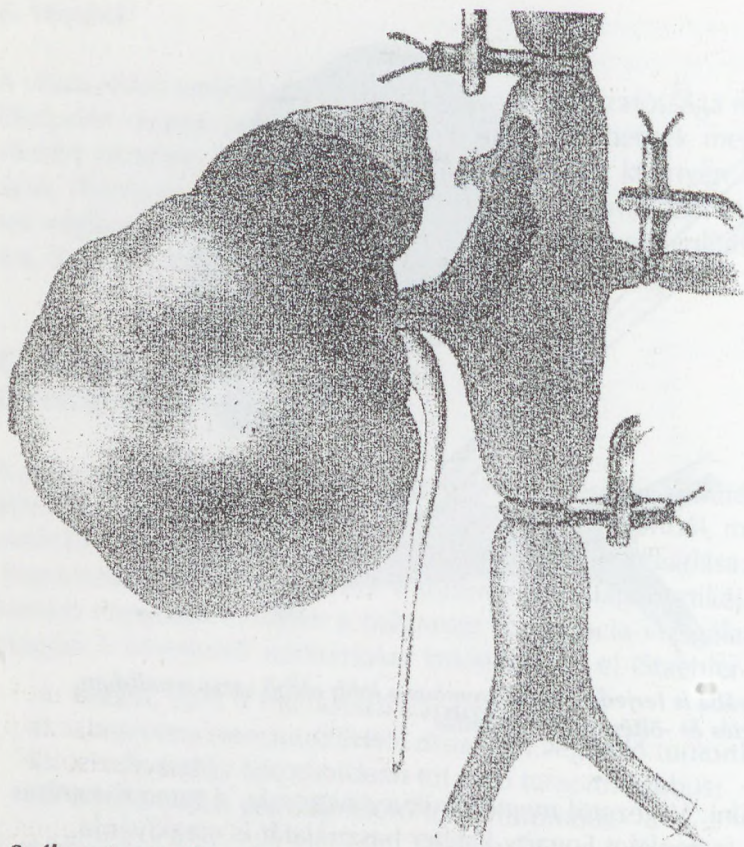
is ki kell preparálni. Végezetül megtörténik a cavotomia, a tumorthrombus eltávolítása, ami esetenként Fogarty-katéter használatát is megkívánja.

A IV. stádium műtéti megoldása hypothermiában, szív-tüdő gép használatával, szívsebészeti team asszisztenciája mellett történhet.

A vena cava thrombusok gyakoriságát 4–10%-ban adják meg. Több vizsgálat bebizonyította, hogy I. illetve II. stádiumban a tumorthrombus pusztán ténye komplett reszekció után nem befolyásolja a túlélést. A IV. stádiumban a tumorthrombus eltávolításának indikációja kritikusán állítandó fel, és feltétele a metasztázis jelenlétének biztos kizárása.

D) Adrenalectomia

A mellékvese eltávolítása a Robson szerinti klasszikus tumornephrectomia szerves része. Újabban ismét megoszlanak a vélemények, s a következőkben ezért szembeállítjuk az ellenzők és a módszer pártolóinak érveit. Metasztatizáló veserákban a boncolási adatok szerint a mellékvese-metasztázisok gyakorisága 29%-osnak bizonyult [51–53]. Olyan radikális nephrectomiák után, ahol az ipsilateralis adrenalectomia is megtörtént, a vizsgálatok csak



8. ábra. A cava thrombus. Az oda- és elvezető vénaszálak kirekesztése, cavafal-reszekció, thrombuseltávolítás és falrekonstrukció

4%-ban találtak a mellékvesében metasztázist. A Sagalowski [54], Gill [55] és Shalev [56] által módosított áttekintést a 2. táblázat mutatja.

Az autopsiás és nephrectomiás anyagban észlelt eltérést azzal magyarázhatjuk, hogy a mellékvesékben esetleg jelenlévő izolált mikrometasztázisok ipsilateralis adrenalectomia során eltávolításra kerülnek, javítva a prognózist. Valóban, Sagalowski és munkatársai nagy retrospektív tanulmányban [54] számoltak be 2 betegnél 114, illetve 122 hónapos recidívamentes nyomon követésről. A betegek stádiuma pT_1 , pN_0 , pT_{3b} , pN_0 volt, s mindkettőjükénél a reszekciós preparátum vizsgálata során találtak mellékvese-metasztázist. Winter és munkatársai [57] is úgy vélik, hogy 138 klasszikusan nephrectomizált beteg közül 3 (2,1%) – kettő közülük pT_2N_0 , egy T_3N_0 stádiumú volt – meggyógyult, bár a nyomon követési idő mindössze 39–58 hónap volt.

2. táblázat. Mellékvese-metasztázis gyakorisága a reszekciós készítményben

Szerző	Betegszám	Mellékvese-metasztázis	
		<i>n</i>	%
Robson és mtsai	88	4	4,5
Angervall és mtsai	58	6	10
Hohenfellner és mtsai	429	5	1,2
Robey és mtsai	82	2	2,4
Winter és mtsai	138	8	5,8
Jaschke és mtsai	111	3	2,8
O'Brian és mtsai	72	4	5,5
Jaeger és mtsai	161	9	5,6
Haab és mtsai	119	6	5,0
Saussine és mtsai	156	12	8,3
Coulange és mtsai	233	9	3,9
Shalev és mtsai	285	11	3,8
Gill és mtsai	157	10	6,4
Goldwasser és mtsai	179	2	1,1
Sagalowsky és mtsai	695	30	4,3
Összesen:	3248	132	4,08

További érv az adrenalectomia mellett az a megfontolás, hogy a mellékvese megtartásakor a vesetok egy része a felső póluson megmarad, ezzel a műtét radikalitása csökken [58]. A visszamaradó mikrometasztázisok elméletileg fokozzák a helyi recidíva kockázatát [59]

A rutinszerűen végzett mellékvese-eltávolítás ellenzői olyan tanulmányokra hivatkoznak, melyek kimutatták, hogy az adrenalectomizált betegek körében sem mértek hosszabb túlélési időt (3. táblázat).

3. táblázat. Szerzők, akik adrenalectomia után nem észleltek javulást a túlélésben [60, 61, 62]

Szerző	Betegszám	Utókövetési idő
Robey és mtsai	44	9 év
Leibovitch és mtsai	109	10 év
Kozak és mtsai	25	10 év

A 2. táblázatból azonban az is kitűnik, hogy az esetek kb. 96%-ában egészséges mellékvese kerül eltávolításra. A később felsorolandó szituációkban a betegek szubsztitúciós terápiára szorulnak, amelyet glükó- és mineralocorticoidokkal végzünk, ami nemcsak szövödményeket von maga után (pl. gastritis, hyper- vagy hypotensio, hypokalaemia, oedemaképződés stb.) [63, 64], hanem immunterápiás következményeket is [65]. Metasztatikus vese-

sejtes rák miatt végzett tumornephrectomia után a betegek kb. 20%-a szenved mellékvese-elégtelenségben [55]. Az adrenalectomia mellőzése csökkenti ezt az arányt.

Adrenalectomia után megnövekszik az ellenoldali mellékvese benignus tumorának rizikója [66–68], előfordulása esetén e mellékvese eltávolítása szükséges. Kb. 3,8%-ban képződik tumornephrectomia után ellenoldali aszinkron mellékvese-metasztázis [69–70], melynek eltávolítása ugyancsak szubsztitúciós terápiát von maga után. Zavaró az a tény, hogy a vesecarcinoma-sejteknek ipsilateralis mellékvesébe vezető metasztatizálási útjával kapcsolatosan ellentmondó megnyilatkozások vannak:

1. Haematogen terjedés: mellékvese-metasztázis esetén minden alkalommal további metasztázisok is találhatók [51].
2. Lokális terjedés a felső pólus és a mellékvese közti [54, 61] vénás plexuson keresztül: a felsőpólus-tumorok néhány tanulmány szerint szignifikánsan gyakrabban okoznak ipsilateralis mellékvese-metasztázisokat.
3. Retrograd tumorsejtkiáramlás a mellékvesevénán keresztül: a bal oldali mellékvese-metasztázisok szignifikánsan gyakoribbak.

A 4. táblázat azt mutatja, hogyan válaszoltak a különböző szerzők az elmúlt években az ipsilateralis adrenalectomia szükségességére vonatkozó kérdésre.

4. táblázat. Ajánlások a mellékvese-eltávolítás szükségességére radikális tumornephrectomia során

Szerző	Év	n	Szükséges mindig az adrenalectomia?
Robey és mtsai	1986	44	nem, csak pozitív CT és T4-es tumoroknál
O'Brien és mtsai	1987	72	nem, csak felsőpólus-tumoroknál vagy pozitív CT esetén
Winter és mtsai	1990	138	igen, mindig
Bülow és mtsai	1991	335	T1/T2 vagy negatív CT esetén nem kell
Gill és mtsai	1994	157	nem, csak pozitív CT esetén (függetlenül a T-stádiumtól!)
Sagalowsky és mtsai	1994	695	nem, csak felsőpólus-tumoroknál, kicsi, középső vagy alsópólus-tumoroknál egyéni elbírálás alapján: a tumor nagyságától, oldaliságától, T-stádiumától függően
Shalev és mtsai	1995	285	nem, csak pozitív CT esetén, vagy ha intraoperatív a mellékvese kóros elváltozásának gyanúja merül fel (különösen nagy vagy felsőpólus-tumoroknál)
Kozak és mtsai	1996	225	nem, csak pozitív CT, MRT esetén, illetve ha a daganat távolsága a mellékvesétől kisebb, mint 1 cm

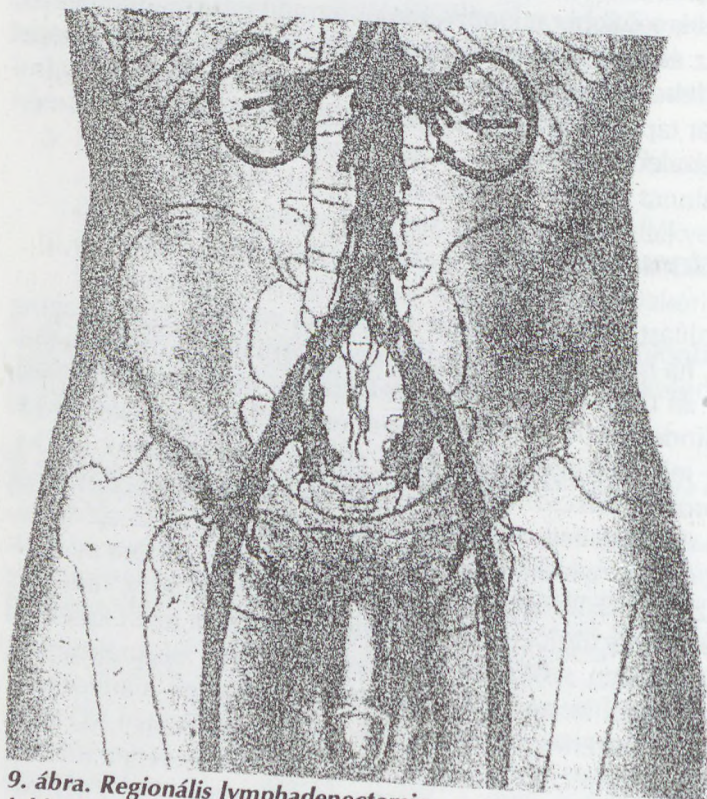
Jóllehet képalkotó eljárásaink az elmúlt években folyamatosan tökéletesedtek, abból kell kiindulnunk, hogy a mikrometasztázisok elvi és technikai okokból nem mutathatók ki [54, 57]. Több kritérium ellenére, melyek az adrenalectomia mellett, illetve elleni egyéni döntéshez vezetnek és vezetnek, vannak ritka esetek, melyekben váratlanul áttétképződés történik. Sagalowski és munkatársai 2 betegről tudósítanak, akiknél bizonyított mellékvese-metasztázist találtak az alsópólus-daganat mellett, amelynek nagysága 3,5 cm volt, illetve felsőpólus-daganat mellett, amely 1,5 cm-es volt. E két utóbbi észrevétel is további racionális adalék az adrenalectomia mellett, főképp mivel már az ellenoldali mellékveseáttét esetén alkalmazott sikeres parciális reszekció lehetőségét leírták [65]. A jelenleg fellelhető irodalmi hivatkozások és saját tapasztalataink alapján mi felsőpólus-tumorok esetén végezzük el az adrenalectomiát.

E) Lymphadenectomy (LAD)

Nyirokcsomó-eltávolítást különböző okok miatt lehet végezni. Lehet staging lymphadenectomy, ha hatékony adjuváns-terápia társul hozzá. Mivel jelenleg a vesesejtes ráknál ilyen út nem áll rendelkezésre, nem látunk mellette szóló indikációt. Mindenesetre az N-kategória meghatározása a beteg számára prognosztikai jelentőséggel bír. Kuratív célból azért végzünk LAD-t, hogy minden tumoros nyirokcsomót sebészileg eltávolítsunk, különbséget téve szisztematikus (kiszélesített, radikális) – itt a rekeszszárok és az aorta-bifurcatio között az összes nyirokcsomó eltávolításra kerül –, illetve a fakultatív LAD között. Az LAD szükségessége általánosan elismert tény, radikális formáját viszont csak kevés urológus végzi. Támogatói szerint azért kötelező az elvégzése, mert minden sebészeti lehetőséget ki kell használnunk a veserák kezelésekor, mivel az alternatív kezelési lehetőségek hiányoznak.

Egynéhány tanulmány szerint a szisztematikus, tehát radikális LAD után nemcsak alacsonyabb localrecidíva-rátát találtak, hanem a betegek túlélési esélyei, különösen az 5 éves túlélést nézve is emelkedtek [73, 74], bár ezeket a vizsgálatokat vitatják [75]. Pl. Herrlinger és munkatársai tanulmányában [74] a fakultatív nyirokcsomó-eltávolítás utáni posztoperatív mortalitás összehasonlítva a radikális LAD-éval, meglepően nagy – csaknem négyszer magasabb volt (3,8 vs. <1%), noha a radikális LAD-val a műtéti idő jelentősen megnyúlt [76]. A radikális LAD ellenzői elsősorban a magasabb komplikációs rátára, valamint a nyirokcsomó-pozitív betegek eleve rosszabb túlélési esélyeire (az ötéves túlélés 11–21%) és a jelentősen megnövekedett műtéti időre és költségekre hivatkoznak. A fő problémát a T-, illetve N-stádium és a távoli metasztázisok megjelenésének összefüggését bizonyító adatok hiánya jelenti. Tény, hogy a betegek 98%-ában azon ese-

tekben, amikor nyirokcsomó-metasztázisok mutathatók ki, már távoli áttétek is találhatóak. Az 5. táblázat a radikális lymphadenectomia és a fakultatív lymphadenectomia eredményeit összegzi Herlinger és Galan módosításában. A fakultatívan végzett LAD jó eredményeire való tekintettel mi a fakultatív nyirokcsomó eltávolítását részesítjük előnyben, ami azt jelenti, hogy a pathológiásan elváltozott regionális nyirokcsomókat a radikális tumornephrectomia részeként eltávolítjuk (9. ábra).



9. ábra. Regionális lymphadenectomia jobb vagy bal oldali vesetumor esetén

F) Konzervatív sebészet

Ezt a témát más helyen részletesebben tárgyaljuk. A kényszerítő okok miatt (szóló vese, veseelégtelenség és kétoldali tumor) végzett konzervatív sebészeti beavatkozások hosszú távú, jó eredményei alapján – főként a kis, 3–4 cm átmérőjű vesesejtes rákoknál, amelyek egyre gyakrabban kerülnek ultrahangos vizsgálat során felfedezésre – úgy tűnik, hogy meglévő egészséges

kontralateralis vese esetén is alkalmazhatók a konzervatív sebészi terápiás eljárások [69, 79–82].

Másrésről különösen e tumoroknak ismert a multifokalitásuk és a késői, évek múlva fellépő recidívahajlamuk [84].

Konzervatív sebészet

- preoperatív nincs lehetőség onkocytoma, adenoma és bevérzett ciszta megkülönböztetésére [80]
- az esetek 1,8–3,8%-ában a kontralaterális vesében aszinkrón vesesejtes rák alakul ki [69]
- a szóló vesések 51%-a kb. 13 évvel később patológiás veseleletet mutat [87]
- kisebb vesesejtes rák 5 éves túlélési aránya: 95–100% (radikális tumornephrectomiára nem szignifikáns) [69, 91]

Radikális nephrectomia

- a vesesejtes rák multifokalitása, 0,5–19,7%, [80, 83], ezáltal csökkenni kell a lokálrecidívárányának a radikális tumornephrectomiánál: 1,3–32% [85, 86]
- évek múltán fellépő késői recidívák [84]
- az intraparenchymás tumoros venainfiltratio sem CT-, sem MRI-vizsgálattal nem mutatható ki [88]
- a kontrollált stúdiumok hiányoznak a hosszú távú túlélés megállapítására [89, 90]

5. táblázat. Túlélési arány LAD nélkül, fakultatív, ill. radikális LAD után

Szerző	Stádium	LAD	Betegszám	5 éves túlélés (%)	10 éves túlélés (%)
Wagle és mtsai	I–III	nem volt	110	41	23
Haschek és mtsai	I–IV	nem volt	107	48	–
Best és mtsai	I–III	nem volt	51	45	–
Egger és mtsai	I–III	fakultatív	276	53	–
Schmiedt és mtsai	I–III	fakultatív	266	59	–
Siminovitsch és mtsai	I–III	fakultatív	175	59	–
Golimbu és mtsai	I–III	fakultatív	164	61	29
Robson és mtsai	I–III	radikális	150	57	40
Guiliani és mtsai	I–III	radikális	104	62	–
Herrlinger és mtsai	I–III	fakultatív	191	58	41
Herrlinger és mtsai	I–III	radikális	320	66	56
Guiliani és mtsai	I–III	radikális	200	52	26

VI. Eredmények és prognózis

Ismert tény, hogy a radikális tumornephrectomián átesett betegek 40–80%-a a műtét utáni 10 éven belül távoli metasztázisok miatt hal meg. Csökkenő gyakorisággal e távoli metasztázisok a következők: tüdő, csontok, lágyrészek, máj, központi idegrendszer és bőr [75]. A 6. táblázat összeállítást mutat az 5 éves túlélés %-os arányairól a stádiumok szerinti beosztásban.

**6. táblázat. 5 éves túlélési arány tumoros nephrectomia után [75]
(stádiumbeosztás Robson szerint)**

Szerző	I. stádium	II. stádium	III. stádium	IV. stádium
Robson és mtsai (1969)	66	64	42	11
Böttiger és mtsai (1970)	76	66	35	5
Skinner és mtsai (1972)	65	47	52	9
Sullivan és mtsai (1979)	74	66	20	–
Oliver és mtsai (1979)	82	67	40	12
Giuliani és mtsai (1983)	87	60	36	14
Golimbu és mtsai (1986)	88	67	40	2

A betegek prognózisát rontó tényezők a következők: általános állapot, localis tumorkiterjedés, tumormetasztázis-intervallum, nyirokcsomók és erek érintettsége, grading, preoperatív testsúlycsökkenés [75, 92]. Különösen metasztázisok, illetve megnagyobbodott nyirokcsomók kimutatása csökkenti az 5 éves túlélési rátát 0–21%-ra [78]. A localis recidívák gyakorisága 1,8% [85] és 32% [86] között van. Kölbbe és munkatársai operábilis localrecidívák esetében agresszív eljárást ajánlanak thoracoabdominális feltárás útján, felhívják azonban a figyelmet egyidejűleg a magas recidívaarányokra [93].

VII. Posztoperatív gondozás

Schmitz-Draegernek és munkatársainak az a véleményük, hogy a Robson szerinti I. stádium a kiváló prognózis miatt nem igényel utógondozást. Magasabb stádiumokban az első 2 [94], illetve 5 évben [95] kell alkalmazni, ugyanis a tumorrecidívák 70–78%-a ebben az időben lép fel. Az első 5 évben a félévenkénti koncepció a következőképpen alakul (a 6–12. posztoperatív évben csak évente):

1. Gondos anamnesisfelvétel: köhögés, dyspnoe, haemoptoe (mellkasröntgen).

Csontfájdalmak (járás közben jelentkező fájdalmak, illetve hátfájdalmak (szcintigráfia).

Fájdalom, láz, fogyás, éjszakai verejtékezés, teltségérzés (hasi és retroperitonealis ultrahangvizsgálat).

Neurológiai anamnesis (többek között viselkedésváltozások a rokonok szerint). Fejfájás, járászavar (koponya-CT).

2. Klinikai vizsgálatok.

3. Vizeletvizsgálat, vesefunkciók vizsgálata, vérnyomás, valamint speciális paraméterek vizsgálata.

4. Urológiai ultrahangvizsgálat

Csak gyanús leletek esetén indikált szenzitívebb diagnosztikai eljárás, pl. csontszcintigráfia, CT, MR-vizsgálat.

Sandrock és munkatársai [96] aláhúzzák a gondos anamnesisfelvétel jelentőségét. Ők a laborvizsgálatok során a májenzimek vizsgálatát is elvégzik. Retrospektív tanulmányuk alapján 137 beteget ellenőriztek a radikális tumornephrectomia után rutinszerűen végzett CT-kontrollokkal, s ennek csak egy esetben volt haszna. Utógondozásnak csak a betegek kb. 2%-ában van terápiás konzekvenciája, ugyanis csak ilyen kis számban lehet ismét műtéti megoldást választani, mivel a többi esetben vagy multiplex áttétképződés, rossz általános állapot vagy inoperábilis recidívák vannak jelen [97–99]. Ilyen esetekben palliatív kezelés választandó, amely e nagy betegcsoport életminőségét ameddig csak lehet, megőrzi (fájdalomterápia, osteosynthesis).

Irodalomjegyzék

- [1] SCHÖBER, K. L.: Our surgical heritage. 100 years ago [26]. Zentrabl. Chir. 106: 183–186 (1981).
- [2] DE KERNION, J. B. AND BELDEGRUN, A.: Renal Tumors. In: WALSH, P. C., RETIK, A. B., STAMEY, T. A. and VAUGHAN, E. D. (eds): *Campell's Urology*. 6. Edition. W. B. SAUNDERS Company, Philadelphia, pp. 1053–1093 (1992).
- [3] VOELCKER, E.: Boeminghaus. Die Geschwülste der Nieren. In: VON LICHTENBERG, A., VOELCKER, E. and WILDBOLZ, H. (eds): *Handbuch der Urologie*. 2. Edition. Verlag von Julius Springer, Berlin, pp. 704–746 (1927).
- [4] YAGODA, A.: Chemotherapy of renal cell carcinoma: 1983–1989. *Semin. Urol.* 7: 199–206 (1989).
- [5] JUUSELA, H., MALMIO, K., ALFTHAN, O. and ORAVISTO, K. J.: Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 11: 277–281 (1977).
- [6] VAN DER WERF-MESSING, B.: Carcinoma of the kidney. *Cancer* 32: 1056–1071 (1973).
- [7] PIZZOCARO, G., PIVA, L., DI FRONZO, G., et al.: Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J. Urol.* 138: 1379–1381 (1987).

- [8] CHUTE, R., SOUTTER, L. and KERR, W. S.: The value of thoracoabdominal incision in the removal of kidney tumors. *New Engl. J. Med.* 241: 951-960 (1949).
- [9] ROBSON, C. J., CHURCHILL, B. M. and ANDERSON, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 101: 297-301 (1969).
- [10] RODRIGUEZ, R., FISHMAN, E. K. and MARSHALL, F. F.: Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Semin. Urol. Oncol.* 13: 246-253 (1995).
- [11] GOLIMBU, M., JOSHI, P., SPERBER, A., TESSLER, A., AL ASKARI, S. and MORALES, P.: Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 27: 291-301 (1986).
- [12] FLOCKS, R. H. and KADESKY, M. C.: Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 352 patients followed five years or more. *J. Urol.* 79: 196-201 (1957).
- [13] GOLIMBU, M., AL ASKARI, S., TESSLER, A. and MORALES, P.: Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J. Urol.* 136: 805-807 (1986).
- [14] STOCKLE, M., STEINBACH, F., SCHWEDEN, F. and HOHENFELLNER, R.: (The clinical picture of renal cell carcinoma. The place of diagnostic imaging.) *Klinik des Nierenzellkarzinoms. Stellenwert der bildgebenden Diagnostik. Radiologe* 32: 95-103 (1992).
- [15] KAUCZOR, H. U., DELORME, S. and TROST, U.: (Sonography of renal cell carcinoma.) *Sonographie des Nierenzellkarzinoms. Radiologe* 32: 104-113 (1992).
- [16] POLLACK, H. M., BANNER, M. P., ARGER, P. H., PETERS, J., MULHERN, C. B. JR. and COLEMAN, B. G.: The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. *Radiology* 143: 741-745 (1982).
- [17] SIEGEL, C. L., MIDDLETON, W. D., TEEFEY, S. A. and MCCLENNAN, B. L.: Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 198: 789-793 (1996).
- [18] IKEDA, A. K., KOROBKIN, M., PLATT, J. F., COHAN, R. H.: Small echogenic renal masses: how often is computed tomography used to confirm the sonographic suspicion of angiomyolipoma? *Urology* 46: 311-315 (1995).
- [19] FROHMULLER, H. G., GRUPS, J. W. and HELLER, V.: Comparative value of ultrasonography, computerized tomography, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 138: 482-484 (1987).
- [20] PALKO, A., KUHN, E., GREXA, E. and HERTELENDY, A.: Renal cell carcinoma: value of imaging examinations in diagnosis and staging. *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahren.* 153: 585-590 (1990).
- [21] LONDON, N. J., MESSIOS, N., KINDER, R. B. et al.: A prospective study of the value of conventional CT, dynamic CT, ultrasonography and arteriography for staging renal carcinoma. *Br. J. Urol.* 64: 209-217 (1989).
- [22] LANG, E. K.: Comparison of dynamic and conventional computed tomography, angiography, and ultrasonography in the staging of renal cell carcinoma. *Cancer* 54: 2205-2214 (1984).
- [23] HIETALA, S. O., EKELUND, L. and LJUNGBERG, B.: Venous invasion in renal cell carcinoma: a correlative clinical and radiologic stud. *Urol. Radiol.* 9: 210-216 (1988).
- [24] CRONAN, J. J., ZEMAN, R. K. and ROSENFELD, A. T.: Comparison of computerized tomography, ultrasound and angiography in staging renal cell carcinoma. *J. Urol.* 127: 712-714 (1982).
- [25] JOHNSON, C. D., DUNNICK, N. R., COHAN, R. H. and ILLESCAS, F. F.: Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am Roetengenol* 148: 59-63 (1987).
- [26] ROSEN, P. R. and MURPHY, K. G.: Bone scintigraphy in the initial staging of patients with renal-cell carcinoma concise communication. *J. Nucl. Med.* 25: 289-291 (1984).

- [27] BLACHER, E., JOHNSON, D. E. and HAYNIE, T. P.: Value of routine radionuclide bone scans in renal cell carcinoma. *Urology* 26: 432–434 (1985).
- [28] BOSNIAK, M.A. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol. Clin. North. Am.* 20: 217–230 (1993).
- [29] RALLS, P. W., BARAKOS, J. A., KAPTEIN, E. M. et al.: Renal biopsy-related hemorrhage: frequency and comparison of CT and sonography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 11: 1031–1034 (1987).
- [30] HOPPER, K. D. and YAKES, W. F.: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 154: 115–117 (1990).
- [31] SMITH, E. H.: Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology* 178: 253–258 (1991).
- [32] GIBBONS, R. P., BUSH, W. H. JR. and BURNETT, L. L.: Needle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 118: 865–867 (1977).
- [33] WEHLE, M. J. and GRABSTALD, H.: Contraindications to needle aspiration of a solid renal mass: tumor dissemination by renal needle aspiration. *J. Urol.* 136: 446–448 (1986).
- [34] KISER, G. C., TOTONCHY, M. and BARRY, J. M.: Needle tract seeding after percutaneous renal adenocarcinoma aspiration. *J. Urol.* 136: 1292–1293 (1986).
- [35] SHENOY, P. D., LAKHKAR, B. N., GHOSH, M. K. and PATIL, U. D.: Cutaneous seeding of renal carcinoma by Chiba needle aspiration biopsy. Case report. *Acta Radiol.* 32: 50–52 (1991).
- [36] ABE, M. and SAITOH, M.: Selective renal tumour biopsy under ultrasonic guidance. *Br. J. Urol.* 70: 7–11 (1992).
- [37] SLYWOTZKY, C. and MAYA, M.: Needle tract seeding of transitional cell carcinoma following fine-needle aspiration of a renal mass. *Abdom. Imaging* 19: 174–176 (1994).
- [38] BACHOR, R., KOCHER, F., GROPENGIESSER, F., RESKE, S. N. and HAUTMANN, R. E.: (Positron emission tomography. Introduction of a new procedure in diagnosis of urologic tumors and initial clinical results) Positronenemissionstomographie. Einführung eines neuen Verfahrens in die Diagnostik urologischer Tumoren und erste klinische Ergebnisse. *Urologe A* 34: 138–142 (1995).
- [39] STRATON, C. S., LIBERTINO, J. A. and LARSEN, C. R.: Is magnetic resonance imaging alone accurate enough in staging renal cell carcinoma? *Urology* 40: 351–353 (1992).
- [40] SWENSON, J. D., HULLANDER, R. M., NOLAN, J. F. and YORK, J. K.: Renal cell carcinoma in the inferior vena cava demonstrated by transesophageal echocardiography. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 7: 335–336 (1993).
- [41] SWENSON, J. D., ASTLE, K. L. and BAILEY, P. L.: Reduction in left ventricular filling during bronchopulmonary lavage demonstrated by transesophageal echocardiography. *Anesth. Analg.* 81: 634–637 (1995).
- [42] TREIGER, B. F., HUMPHREY, L. S., PETERSON, C. V. JR. et al.: Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. *J. Urol.* 145: 1138–1140 (1991).
- [43] BACHOR, R., KOTZERKE, J., GOTTFRIED, H. W., BRANDLE, E., RESKE, S. N. and HAUTMANN, R.: (Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma.) Die Positronenemissionstomographie zur Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. *Urologe A* 35: 146–150 (1996).
- [44] Anonymous Operative Zugangswege in der Urologie. 1. Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 34–44 (1994).

- [45] GIULIANI, L.: Radikale Chirurgie der Nierentumoren. In: Hohenfellner, R. (ed.): *Ausgewählte OP-Techniken*. 1. Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 1.27–1.48 (1994).
- [46] STAHLER, G., LIEDL, B., KREUZER, E., STURM, W. and SCHMIEDT, E.: (Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment.) Nierenkarzinom mit Cavazapfen: Einteilung, Operationsstrategie und Behandlungsergebnisse. *Urologe A* 26: 46–50 (1987).
- [47] GSCHWEND, J., MAIER, S., FLOHR, P., DE PETRICONI, R. and HAUTMANN, R. E.: (Venous tumor invasion by renal cell carcinoma. Surgical technique, complications and survival rate.) Venöse Tumorerkrankung beim Nierenzellkarzinom. Operative Technik, Komplikationen und Überlebensrate. *Urologe A* 33: 440–446 (1994).
- [48] WAWERSIG, C., STAHLER, G., POMER, S., ROEREN, T. and MÖHRING, K.: Prognostische Bedeutung des Vena-Cava-Befalles bei Nierenzellkarzinom und Stellenwert der präoperativen Tumorembolisation. *Akt. Urol.* 24: 264–267 (1993).
- [49] STAHLER, G., DREHMER, I. and POMER, S.: (Tumor involvement of the vena cava in renal cell carcinoma. Surgical technique, results and prognosis.) Tumorbefall der Vena cava beim Nierenzellkarzinom. Operationstechnik, Ergebnisse und Prognose. *Urologe A* 33: 116–121 (1994).
- [50] MARSHALL, F. F., STEINBERG, G. D., POUND, C. R. and PARTIN, A. W.: Radical surgery for renal-cell carcinoma: caval neoplastic excision, adrenalectomy, lymphadenectomy, adjacent organ resection. *World J. Urol.* 13: 159–162 (1995).
- [51] HELLSTEN, S., BERGE, T. and LINELL, E.: Clinically unrecognised renal carcinoma: aspects of tumor morphology, lymphatic and haematogenous metastatic spread. *Br. J. Urol.* 55: 166–170 (1983).
- [52] ANGERWALL, L. and WAHLQVIST, L.: Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur. Urol.* 4: 13–17 (1978).
- [53] SAITOH, H., NAKAYAMA, M., NAKAMURA, K. and SATOH, T.: Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J. Urol.* 127: 1092–1095 (1982).
- [54] SAGALOWSKY, A. I., KADESKY, K. T., EWALT, D. M. and KENNEDY, T. J.: Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J. Urol.* 151: 1181–1184 (1994).
- [55] GILL, I. S., MCCLENNAN, B. L., KERBL, K., CARBONE, J. M., WICK, M. and CLAYMAN, R. V.: Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. *J. Urol.* 152: 1082–1085 (1994).
- [56] SHALEV, M., CIPOLLA, B., GUILLE, F., STAERMAN, F. and LOBEL, B.: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J. Urol.* 153: 1415–1417 (1995).
- [57] WINTER, P., MIERSCH, W. D., VOGEL, J. and JAEGER, N.: On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. *J. Urol.* 144: 842–843 (1990).
- [58] SCHMELLER, N., KRIEGMAIR, M., SCHAUDIG, A. and REMBOLD, S.: (Concepts in surgical therapy of kidney cancer.) Neues in der operativen Therapie des Nierenkarzinoms. *Fortschr. Med.* 110: 437–441 (1992).
- [59] OZGU, I., SAHIN, A., OZEN, H., GEDIKOGLU, G. and REMZI, D.: Should radical nephrectomy include ipsilateral adrenalectomy? *Int. Urol. Nephrol.* 25: 417–422 (1993).
- [60] ROBEY, E. L. and Schellhammer, P. F.: The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J. Urol.* 135: 453–455 (1986).
- [61] LEIBOVITCH, I., RAVIV, G., MOR, Y., NATIV, O. and GOLDWASSER, B.: Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 46: 316–332 (1995).

- [62] KOZAK, W., HOLTL, W., PUMMER, K., MAIER, U., JESCHKE, K. and BUCHER, A.: Adrenalectomy-still a must in radical renal surgery ? *Br. J. Urol.* 77: 27-31 (1996).
- [63] TOMPHSON, D. G., MASON, A. S and GOODWIN, F. J.: Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 10: 499-506 (1979).
- [64] KHALID, B. A., BURKE, C. W., HURLEY, D. M., FUNDER, J. W. and STOCKIGT, J. R.: Steroid replacement in Addison's disease and in subjects adrenalectomized for CUSHING's disease: comparison of various glucocorticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55: 499-506 (1982).
- [65] SCHOMER, N. S. and MOHLER, J. L.: Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *J. Urol.* 153: 1196-1198 (1995).
- [66] ASO, Y. and HOMMA, Y.: A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J. Urol.* 147: 1478-1481 (1992).
- [67] ZORNOZA, J., GOLDMAN, A. M., WALLACE, S., VALDIVIESO, M. and BODEY, G. P.: Radiologic features of gram-negative pneumonias in the neutropenic patient. *Am. J. Roentgenol.* 127: 989-996 (1976).
- [68] PRINZ, R. A., BROOKS, M. H., CHURCHILL, R. et al.: Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA* 248: 701-704 (1982).
- [69] MOLL, V., BECHT, E. and ZIEGLER, M.: Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *J. Urol.* 150: 319-323 (1993).
- [70] BULOW, H., SEBEIKAT, D. and DEMETRIOU, D.: (Is adrenalectomy always advisable in tumor nephrectomy?) Ist die Adrenalektomie bei der Tumornephrektomie immer erforderlich? *Urologe A* 30: 341-343 (1991).
- [71] O'BRIEN, W. M. and LYNCH, J. H.: Adrenal metastases by renal cell carcinoma. Incidence at nephrectomy. *Urology* 29: 605-607 (1987).
- [72] GIULIANI, L.: Lymphadenectomy and renal cell carcinoma: why is there so much controversy? (letter). *Eur. Urol.* 9: 374 (1983).
- [73] GIULIANI, L., GIBERTI, C., MARTORANA, G. and ROVIDA, S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J. Urol.* 143: 468-473 (1990).
- [74] HERRLINGER, A., SCHROTT, K. M., SCHOTT, G. and SIGEL, A.: What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 146: 1224-1227 (1991).
- [75] SCHMITZ-DRÄGER, B. J. and EBERT, T.: Nierenparenchymtumoren. In: JOCHAM, D. and MILLER, K. (eds): *Praxis der Urologie*. 1. Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 7-34 (1994).
- [76] FABRICIUS, P. G., LIEDL, B., STAEHLER, G., KOKESCH HAUSER, S. and SCHMIEDT, E.: (Causes, prevention and therapy of complications of lymphadenectomy following tumor nephrectomy.) Ursachen, Prophylaxe und Therapie von Komplikationen der Lymphadenektomie nach Tumornephrektomie. *Urologe A* 27: 221-224 (1988).
- [77] PIZZOCARO, G., and PIVA, L.: Pros and cons of retroperitoneal lymphadenectomy in operable renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 18 Suppl. 2: 22-23 (1990).
- [78] GIULIANI, L., GIBERTI, C. and ONETO, F.: Lymph Node Dissection in Renal Cell Carcinoma. *European Urology Update Series* 1: 26-30 (1992).
- [79] LERNER, S. E., HAWKINS, C. A., BLUTE, M. L. et al.: Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J. Urol.* 155: 1868-1873 (1996).
- [80] STEINBACH, F., STOCKLE, M., MULLER, S. C. et al.: Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J. Urol.* 148: 24-29 (1992).
- [81] HERR, H. W.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma with a normal opposite kidney. *Cancer* 73: 160-162 (1994).

- [82] HERR, H. W.: Partial nephrectomy for incidental renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.* 74: 431–433 (1994).
- [83] MUKAMEL, E., KONICHEZKY, M., ENGELSTEIN, D. and SERVADIO, C.: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J. Urol.* 140: 22–24 (1988).
- [84] TAKATERA, H., MAEDA, O., OKA, T. et al.: Solitary late recurrence of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 136: 799–800 (1986).
- [85] CALOZET, Y., ABI AAD, A. S. and VAN CANGH, P. J.: (Local recurrence following radical nephrectomy for renal adenocarcinoma.) Récidive locale après nephrectomie radicale pour adenocarcinome renal. *Acta Urol. Belg.* 62: 17–19 (1994).
- [86] PARIENTY, R. A., RICHARD, F., PRADEL, J. and VALLANCIEN, G.: Local recurrence after nephrectomy for primary renal cancer: computerized tomography recognition. *J. Urol.* 132: 246–249 (1984).
- [87] BISCHOFF, P. F.: The surgical treatment of the solitary kidney. *Urol. Int.* 24: 527–550 (1969).
- [88] GSCHWEND, J. E., VOGEL, U., BADER, C., MATTFELDT, T. and HAUTMANN, R. E.: Predictive value of magnetic resonance imaging and computerized tomography for conservative renal surgery in an ex vivo tumor enucleation study followed by step-sectioning. *J. Urol.* 155: 451–454 (1996).
- [89] CIANCIO, G., POLITANO, V. A., FERRELL, S. and BLOCK, N. L.: Renal parenchyma-sparing surgery as conservative treatment of renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.* 74: 422–430 (1994).
- [90] PROVET, J., TESSLER, A., BROWN, J., GOLIMBU, M., BOSNIAK, M. and MORALES, P.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. *J. Urol.* 145: 472–476 (1991).
- [91] LICHT, M. R., NOVICK, A. C. and GOORMASTIC, M.: Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma (see comments). *J. Urol.* 152: 39–42 (1994).
- [92] BOECKMANN, W. and JAKSE, G.: Nierenzellkarzinome. In: Rübber, H. (ed.): *Uro-onkologie*. 1. Edition. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 1994, pp. 21–78.
- [93] KÄBLE, T., HENDRICKS, D., BRKOVIC, D. et al.: Lokalrezidive des Nierenzellkarzinoms in der Fossa renalis nach Tumornephrektomie. *Aktuelle Urologie* 26: 170–174 (1995).
- [94] RAFLA, S.: Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. *Cancer* 25: 26–40 (1970).
- [95] MALDAZYS, J. D. and deKernion, J. B.: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.* 136: 376–379 (1986).
- [96] SANDOCK, D. S., SEFTEL, A. D. and RESNICK, M. I.: A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J. Urol.* 154: 28–31 (1995).
- [97] MIDDLETON, R. G.: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 97: 973–977 (1967).
- [98] TOLIA, B. M. and WHITMORE, W. F. JR.: Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J. Urol.* 114: 836–838 (1975).
- [99] O'DEA, M. J., ZINCKE, H., UTZ, D. C. and BERNATZ, P. E.: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J. Urol.* 120: 540–542 (1978).

A veserák immunterápiája

J. Horváth

A veserák egyik gyakran leírt sajátossága a spontán regresszió. Az esetek 0,5%-ánál (mások szerint ez elérheti a 8%-ot is), leginkább olyanoknál, akik tüdőmetasztázisban szenvednek, a folyamat hosszabb-rövidebb időre visszafelejlődik. Néhány esetben a betegek évekig daganatmentesek maradhatnak [2, 3]. A spontán regresszió jelensége sejteti, hogy bizonyos esetekben az immunrendszer képes gátat szabni a tumor növekedésének. Az immunrendszer szerepét támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a melanomás és sarcomás betegekéhez hasonlóan, veserákos betegek lymphocytái képesek autológ tumorsejteket *in vitro* megtámadni és elpusztítani [4]. Antigénprezentáló sejtek (APC) aktivált makrofágok és CD45R⁺ T-lymphocyták infiltrálják a tumorszövetet, ezek a sejtformák hiányoznak a környező normál veseszövetből és adenomában sem lelhetők fel [5, 6]. A lymphocytás beszűrődés elsősorban RCC clear cell és kromofil formájában figyelhető meg. Más megfigyelések szerint, bár nagyszámú lymphocyta látható vesetumorban, e lymphocyták nem fejeznek ki aktivációs markereket, közöttük a high affinity interleukin-2-receptort (IL-2R).

Kérdéses, ez vajon az anergia cytokine-termelés hiányának vagy tumorsejtek által termelt szuppresszorfaktoroknak tulajdonítható-e [7]?

A fenti megfigyelések arra utalnak, hogy az RCC (gyengén) immunogén és tumorspecifikus sejtes immunválaszt indukál a gazdaszervezetben, a daganatban összegyűlt immunsejtek azonban funkciójukban károsodottak. A daganatos betegségek immunterápiájában elért eredmények azt igazolják, hogy a szervezet tumorspecifikus immunitását sikeresen lehet fokozni: 1. tumorspecifikus aktív immunizálással lehetséges a mikrometasztázisok felszámolása és késői metasztázisok kifejlődésének megelőzése, 2. adoptív immunterápiával, nagyszámú aktivált (nem specifikus vagy tumorspecifikus) lymphocyta reinfúziójával bizonyos esetekben lehetséges a meglévő tumor elpusztítása.

I. Tumorspecifikus immunitás

Állatkísérleti adatok és humán klinikai vizsgálatok tömege bizonyítja, hogy az immunterápiás beavatkozások sikere alapvetően néhány ma már jól körülhatárolt tényezőtől függ. *Ideális* körülmények között A) a daganat immunogén s a tumorspecifikus antigének az MHC által prezentált peptid formájában hozzáférhetők a cytotoxikus T-lymphocyták számára; B) az immunrendszer kompetens, képes tumorspecifikus sejt immunválasz kifejlesztésére, vagy a meglévő daganatellenes immunitás amplifikálására; C) az immunstimuláció eredményeként kifejlesztett effektor-mechanizmusok képesek különböző nagyságú és összetételében heterogén tumorsejt-populáció felismerésére és elpusztítására. A *gyakorlatban* ezek a feltételek csak részben vagy egyáltalán nem teljesülnek.

A) MHC- és tumorspecifikus antigének

Elkötelezett cytotoxikus lymphocyták az APC által intracellulárisan feldolgozott antigént (virális eredetű proteineket, mutáns vagy abnormálisan kifejezett vagy feldolgozott saját antigéneket) a Class I transzplantációs antigénkomplex (MHC) által prezentált peptid formájában ismerik fel. Állatkísérletekből tudjuk, hogy az MHC-antigéneket nem kifejező transzplantálható tumorok könnyebben tapadnak meg és nem indukálnak daganatellenes immunválaszt a gazdaszervezetben. Cytokinekkal (IL-2, IFN vagy TNF) vagy tumorhordozó állatokból származó lymphocytákkal és IL-2-vel kezelt állatok a már megtapadt, transzplantációs antigéneket kifejező, gyengén immunogén tumorokat sikeresen kivetik, s tartós immunitást fejlesztenek ki. Nem immunogén tumorokkal transzplantált egerek csak röviddel az inokuláció után alkalmazott IL-2-vel vagy lymphocyta-kezeléssel védhetők meg a daganat kifejlődése ellen, vagy a daganat megtapad és elpusztítja a gazdaszervezetet.

Az MHC-antigének kifejeződése emberi tumorokban gyakran csökken, vagy a transzplantációs antigének egyáltalán nem fejeződnek ki [5, 8–13]. Elsődleges veserákok 38%-ában a HLA Class I antigének nem vagy csak alacsony szinten fejeződnek ki [8, 12]. MHC hiányában cytotoxikus lymphocyták a tumorspecifikus antigéneket nem ismerik fel, s a tumorlysis elmarad.

Az el nem kötelezett, naiv lymphocyta antigénnel való első találkozásának körülményei eldöntik, vajon az interakció következményeképpen immuntolerancia vagy protektív immunválasz alakul-e ki. Az antigének felismerése a T-cell receptor (TCR) $\alpha\beta$ heterodimerjéhez való kapcsolódás során történik, amelyet azonban valószínűleg megelőz a „hívató” APC

(dendriticsejtek, makrofágok stb.) és a T-lymphocyták felszínén lévő adhéziós, ún. co-stimulátor-molekulák összekapcsolódása. Talán a legjobban tanulmányozott co-stimulátormolekulapár a B7.1^{APC} és CD29^{LY}. Az így létrejött sejt–sejt kapcsolat teszi lehetővé, hogy a TCR (amelynek az antigénhez mutatott affinitása jelentősen alacsonyabb, mint a B-lymphocyták felszínén lévő immunglobulinoké) képes legyen az APC MHC-je által prezentált peptid-antigénhez kötődni és több TCR-molekulát a kötődésbe belevonni (capping). Ezt az APC és T-lymphocyta között létrejött stabil interakciót T-lymphocyta-aktiváció, lymphokinek termelődése és proliferáció követi; protektív immunválasz alakul ki. A „nem hivatásos”, co-stimulátormolekulákat nem kifejező APC (fibroblasztok stb.) és naív lymphocyta kapcsolódása időleges, és a lymphocyta-aktiválódás helyett apoptikus halált szenved, az eredmény immuntolerancia [14].

A veserák gyengén immunogén tumor. Daganatspecifikus antigének jelenléte RCC-ben régóta feltételezett és bizonyított, azonban csak néhánynak molekuláris azonosítására került eddig sor [4, 15]. Tumorsejtek ellen termelt monoklonális ellenanyagok (MAb) segítséget nyújtanak szövet- és tumorspecifikus antigének és epitópok azonosításában [16–18]. Egy 115kDa glikoprotein mind normál, mind malignus veseszövetben megtalálható, a MAb S22 azonban olyan epitópot ismer fel, amely vesecarcinoma-sejtvonalak 50%-ában fellelhető. Ez a MAb normál veseszövettel nem reagál, de egy hólyag-transitionalis sejtcarcinomával és egy mellékvese-carcinomával igen [19]. Nem ismeretes, vajon a daganatspecifitás megváltozott glykolizáció, daganatspecifikus RNS-editing vagy mutáció következménye-e. A RAGE1-antigént, mely 57 vesecarcinomból csak 1-ben fordul elő, Gaugler és mtsai identifikálták citolitikus T-lymphocyták segítségével és klónozták. Ezen antigén szintén előfordul néhány szarkomában, infiltráló hólyagcarcinomában és -melanomában; egészséges szövetek közül csak a retina fejezi ki [20]. Melanoma- és RCC-sejtkultúrák kíméletes, savas kezelésével az MHC-komplexről leoldható peptidekből reverse phase HPLC-vel sikerült számos tumorspecifikus frakciót azonosítani tumorspecifikus, cytotoxikus lymphocyták segítségével [21, 22]. E technológia alkalmazásával bizonyára számos új tumorspecifikus antigén azonosítására számíthatunk.

B) A daganat és a gazdaszervezet kölcsönhatása

A daganatok gazdaszervezetet romboló hatása köztudott. Az immunrendszert (és elsősorban a sejtes immunválaszt) károsító hatásért számos mechanizmus felelős, beleértve a szuppresszor-sejteket, a szuppresszív hatású cytokinek termelődését és a stimuláns cytokinek produkciójának csökkenését [23, 24]. Gyakran találjuk a tumorban előforduló lymphocytákat funkció-

jukban károsodottnak. Az anergiáért a szuppresszor-sejtek és a tumor által termelt szuppresszor-faktorok egyaránt felelősek lehetnek [25–31]. A tumorban fellelhető (és perifériás vér-) lymphocyták, valószínűleg a tumor-sejtek által termelt bioaktív mediátorok hatására, nem funkcionáló CD3-komplext hordoznak [32–34]. A ζ subunit, amely a TCR-antigén felismerését követő szignáltranszdukcióért felelős, nem fejeződik ki, helyét a CD3-komplexben az IgE-specifikus Fc-receptor γ láncja tölti ki, mely a szignáltranszdukcióban nem képes részt venni. A beteg kezelése különböző formában és dózisban alkalmazott IL-2-vel hatástalannak bizonyult e jelenség megfordítására [35]. A tumorinfiltráló lymphocyták néhány hetes *ex vivo* tenyésztés során IL-2 jelenlétében ismét kifejezik a CD3 ζ alegységét, s újra aktívvá válnak tumor-sejtek ellen.

C) A tumor

A veserák az esetek kb. 12–22%-ában multifokális. Karyotype-analízis bizonyítja, hogy az első kromoszómaaberráció a 3. kromoszóma rövid karjának az elvesztése. A betegség előrehaladásával további kromoszóma-elváltozások alakulnak ki [Kr. 8, 9 és 14]. A genetikai információjában módosult új sejt elveszthet tumorspecifikus antigéneket, vagy ellenkezőleg, új fúziós proteinek alakulhatnak ki, s a tumor-sejt antigenitásában és biológiai tulajdonságaiban jelentősen különbözhet az eredetitől, a sejtpopuláció heterogénné válik [36]. Az első tumor-sejt-populáció antigenjei ellen kialakult immunválasz hatástalan lehet az új tumor-sejt-populáció ellen. A melanomaspecifikus antigén MART-1/Melan-A elvesztése és a peptidtranszportáló protein TAP-1 alacsony kifejeződése magyarázza bizonyos esetekben az immunterápiás beavatkozások sikertelenné válását melanomában [37].

A T-lymphocyták által termelt TNF-nek az 55kDa TNF-receptorhoz kötődése apoptózist indukál a tumor-sejtben. A TNF-R extracelluláris része azonban egy ma még nem azonosított proteáz enzim hatására a tumor-sejtről leválik: a sejt elveszti érzékenységét TNF-re, ugyanakkor a szolubilis TNF-R a cytotoxikus lymphocyták által termelt TNF-t képes megkötni és neutralizálni. Metasztázisú vesecarcinomás betegek szérumában magas sTNF-R55- (sTNF-R75-) szint található; sTNF-R55 és sTNF-R75 egyaránt megemelkedik a szérumban IL-2-terápia alatt [38].

Malignus melanomasejtek *in vitro* és *in vivo* egyaránt kifejeznek FasL-t, amely specifikus receptorához (CD95, APO-1/Fas) kötődve apoptózist vált ki APO-1/Fas⁺-sejtekben. A lymphocyták egy része (beleértve a TIL-sejteket) Fas⁺ és ily módon áldozatul esik a tumor-sejtek ellentámadásának [39, 40]. Ez a mechanizmus melanomán kívül más tumorokban is fellelhető: hepatocelluláris rák, vastagbélrák, a természetes ölősejtek lymphomái. Hét vizsgált

veserákból 6 fejezett ki FasL-t: APO-1/Fas⁺ immune T-lymphocytáknak a FasL-ot termelő daganatsejtek által való eliminálása általános mechanizmus és fontossága miatt másutt külön részletes tárgyalást érdemelne [41].

II. A veserák immunterápiája

A) Aktív immunterápia

Veserák-specifikus tumor antigének hiányos ismeretében az aktív specifikus immunizációs próbálkozások szinte kivétel nélkül irradiált autológ tumorsejtekkel történtek. A tumorspecifikus antigének kevésbé immunogének (gyenge antigének), ezért valamilyen adjuváns alkalmazása szükséges. Irradiált autológ tumorsejtekkel és *Corynebacterium parvum* adjuvánssal vakcinált betegek antitestjei keresztreakciót adnak allogén tumorsejtekkel, tehát ezek az ellenanyagok egy veserák-specifikus közös antigén ellen irányulnak. Ezt az antigént azonban ugyanabból a primer tumorból származó különböző sejtklónok különbözőképpen fejezik ki, tehát a tumort alkotó sejtpopuláció igen heterogén [42]. Autológ tumorsejtekből készült vakcina BCG-adjuvánssal képes késői típusú celluláris immunreakciót kiváltani [43]. Azonban pozitív, késői típusú celluláris reakció nem jár szükségszerűen együtt klinikai védettséggel a daganat visszatérése ellen, mint azt Galligioni prospektíve randomizált klinikai kipróbálása mutatja: a nem vakcinált kontrollcsoportban kevesebb betegnél tért vissza a daganat és hosszabb volt a túlélés, mint a BCG-vel kevert, besugárzott tumorsejtekkel vakcinált betegeknél [44].

Transzplantálható tumorokat hordozó egerekben vírusfertőzéssel (vakcinia-, influenza- vagy Newcastle disease virus – NDV) előidézett *oncolysis* nemcsak elpusztítja a tumort, de az állatok immunissá is válnak: nemcsak a vírust hordozó tumorsejteket vetik ki, hanem a nem fertőzött tumorsejtek sem képesek megtapadni; az állat post-oncolytikus tumorspecifikus immunitással válaszol [45–47]. Sinkovics és mtsai humán influenzavírus A (PR8) oncolysatum-vakcinával próbálkoztak sarcomás és különböző carcinomás betegeknél [48–51]. NDV-vel (nem litikus törzs) módosított autológ vakcinát alkalmaznak vastagbélrák adjuváns kezelésére [52]; malignus melanoma késői metasztázisainak megelőzésére a Cassel által egérgasciteshez adaptált 73-T litikus törzset használták [53, 54]. A tampa St. Joseph Cancer Institute bioterápiás kutatócsoportja, dr. Sinkovics vezetésével, a Cassel által kifejlesztett NDV oncolysatum melanoma-vakcinát használja adjuváns immunterápiaként. A korai eredmények biztatóak [55]. Atzpodien munkacsoportja 203 vesecarcinomás beteg eredményeiről számol be, akiket autológ tumorsejt NDV (73-T) oncolysatummal vakcináltak.

A betegek a vakcinát IL-2-vel és IFN- α -val együtt kapják [56]. A daganatmentes túlélés 21+ hónap volt, 18 (9%) betegnél a daganat visszatért. A 22 hónapnál hosszabb ideig túlélő betegeknél 56-ból 10-nél fejlődött ki újra a daganat (18%). Bár mi nem találtunk magas IFN- α - vagy IFN- γ -szintet NDV melanoma oncolysatum adása után, NDV *in vitro* fokozta a PBL cytotoxikus hatását target tumorsejtekre, ami egybeesett fokozott IFN- α - és TNF- α -termeléssel [57].

A jelenleg használt cancer-vakcinákkal nyert klinikai adatok felbecsülhetetlen értékűek: megalapoztak egy új terápiás módot. E vakcinák legtöbbje teljes tumorsejtet vagy sejtlýsatumot tartalmaz, a jövő azonban a tisztított vagy rekombináns tumor-antigénekből és genetikailag modifikált tumorsejtekből előállított vakcináké. MART-1/Melan-A immunogén *peptid*del vakcinált melanomás betegek celluláris immunválaszt produkálnak [58]. Melanomaspecifikus tumor-antigéneket hordozó retrovírussal transzdukált vagy tumorspecifikus *peptid*del kezelt *dendritikus sejtek* tumorspecifikus immunitást indukálnak *in vitro*, s alkalmasnak látszanak aktív immunizálásra [59, 60].

Cytokineket (IL-2, IL-4, GM-CSF, IFN- γ stb.) kódoló retrovírus vektorral transzdukált és azokat kifejező transzplantálható *tumorsejtek* elvesztik tumorformáló képességüket, ugyanakkor tumorspecifikus protektív immunitást váltanak ki. Az IL-2-t kifejező tumorsejteket TIL-sejtek könnyebben felismerték és pusztították el [61-66]. Lotze és mtsai IL-12 cDNS-t hordozó vektorral transzdukált vagy transzfektált egér dendritikus sejteket kezelték melanomaspecifikus immunogén *peptidek*kel és hatékony protektív tumorspecifikus immunitást tudtak kiváltani velük [67, 68]. A B-7.1 vagy B-7.2 co-stimulációs molekulákat kódoló vakcinavírussal fertőzött tumorsejtek hivatásos APC-ként viselkednek és protektív immunválaszt váltanak ki [69]. IL-12 és B7.1 szinergikus hatásúak a T-sejt-proliferációra és tumorelles immunitás kialakítására [70]. Egy MART-1/Melan A melanomaspecifikus antigént kódoló *plasmid DNA-vaccina* a National Cancer Institute által klinikai kipróbálás alatt áll.

Anti-idiotype ellenanyagok az immunizáló antigén képét hordozzák, így hatásos és viszonylag veszélytelen tumor-antigén specifikus vakcinaként használhatók. Anti-idiotype melanoma vakcina klinikai kipróbálás alatt áll [71, 72]. A veserák-specifikus G250 monoklonális ellenanyag antigén-specifikus variábilis régiója ellen irányuló anti-idiotype ellenanyag állatkísérletekben a tumor-antigén ellen irányuló késői típusú celluláris immunválaszt indukál és hasznos RCC-specifikus vakcinának ígérkezik [73].

B) Adoptív immunterápia

1. Lymphokinek a veserák immunterápiájában

Hely hiányában csak a jelenleg klinikai jelentőséggel rendelkező IL-2 és a sokat ígérő IL-12 kerül tárgyalásra. A veserák interferon-terápiájával külön fejezet foglalkozik.

a) Interleukin-2

Az 1976-ban felfedezett T-cell growth factor, ma interleukin-2 (IL-2), új reményeket adott az immunterápiás próbálkozásoknak [74]. A 15.000Da glikoprotein cDNS-ének klónozása és *E. coli*-ban való kifejezése a 80-as évek elején már sikerült [75, 76], klinikai alkalmazására azonban csaknem egy újabb évtized múltával kerülhetett sor, amikor az FDA engedélyt adott rekombináns IL-2 klinikai használatára, metasztatikus veserák kezelésében.

Az IL-2-t aktivált, CD4⁺ T-helper lymphocyták termelik: indukálásához antigénnek a T-sejt-receptorhoz (TCR) kötődése és aktivált makrofágok által termelt interleukin-1 (IL-1) szükséges. Az IL-2 hatása az immunrendszerre többszintű: 1. stimulálja helper és cytotoxikus T-sejtek proliferációját; 2. IFN- γ és TNF termelését indukálja, melyek direkt tumorproliferációt gátló hatással rendelkeznek; és 3. fokozza a természetes ölősejtek és T-lymphocyták cytotoxikus hatását.

Korábbi feltevésünk, miszerint az IL-2 hatása kizárólag az immunrendszeren keresztül érvényesül, direkt tumorellenes hatással nem rendelkezik, felülvizsgálatra szorul. Számos adat bizonyítja, hogy különböző tumorsejtek kifejezik az IL-2 receptor (IL-2R) α - és β -láncot. Állatkísérletekben és *in vitro* az IL-2 gátolja néhány IL-2R⁺ vesecarcinoma és egy gyomorcarcinoma sejtvonal-növekedését, a kultúrában a sejtciklus G₀/G₁ fázisában megrekedt sejtek szaporodnak fel. Az IL-2-vel kezelt tumorsejtek érzékenyebbé válnak egyéb cytokinek (IFN- γ , TNF- α és TGF- β) növekedést gátló hatására is [77]. Malignus melanoma immunterápiájában az IL-2 kétélű fegyver lehet, mert számos tumorsejt egyidőben IL-2R-t és IL-2-t is kifejez és valószínű, hogy az utóbbit autokrin növekedési hormonként használja fel [78–82].

Az interleukin-2 hatása dóziszfüggő, *toxicitása* igen jelentős [83, 84]. Magas dózisban alkalmazva capillary leakage-syndromát, tüdővizenyőt, oliguriát, azotaemiát okozhat és intenzív osztályon való ellátást tehet szükségessé. A gyomor-bél rendszerre gyakorolt toxikus hatása hányingert, hányást és hasmenést válthat ki. Anémiát és thrombocytopeniát, neurológiai és pszichiátriai mellékhatásokat is leírtak. IL-2 az aktivált immunsejtekben és macrophagokban IL-1-, IL-6-, IL-8- és TNF-termelést indukál, s ezek (elsősorban a TNF), valamint aktivált granulocyták, lymphocyták és macrophagok endotheliumra gyakorolt hatása felelős a toxicitásért (hypotensio, capillary leak syndrome stb.).

Rosenberg és mtsai magas dózisú IL-2-kezeléssel 21 veserákos betegből egynél érték el teljes remissziót, azonban a mellékhatások igen súlyosak voltak [85]. Későbbi vizsgálatok igazolták, hogy IL-2 alacsonyabb dózisban (3×10^6 U/m²) is képes immunstimuláns hatását kifejteni, s járóbeteg-kezelés formájában alkalmazható [86, 87]. Az ez ideig ismert klinikai tanulmányok szerint összességében a betegek 14%-a válaszol IL-2-terápiára, s a remisszió mintegy 3–95+ hónapig tart [88].

Interferon- α /IL-2 kombinációja ellentmondásos eredményeket hozott, alapjában nem látszik hatásosabbnak, mint az egymagában alkalmazott IL-2 [89]. Atzpodien munkacsoportjának 34 vesecarcinomás beteg ambuláns IL-2/IFN- α -kezelésével nyert eredményei ennek ellentmondanak: a betegek egy kétnapos, napi $14,4\text{--}18 \times 10^6$ IU/m² subcutan alkalmazott IL-2 „lökésterápiával” kezdték a kezelést, amit $3,6\text{--}4,8 \times 10^6$ IU/m² napi adag követett heti 5 napon át 6 héten keresztül. Az α -IFN-t napi $3\text{--}6 \times 10^6$ IU/m² dózisban hetenként 2–3-szor 6 héten keresztül szintén subcutan maguk alkalmazták. Négy beteg mutatott tartós, komplett remissziót, 6-nál a daganat több mint 50%-kal zsugorodott, és további 13 betegnél a betegség stabilizálódott [90]. Az eredmények nem jobbak, ha nagy dózisban alkalmazott IL-2-t 18×10^6 IU/m² dózisban (1 órás bolus intravénásan) adnak naponta, váltakozva interferonnal 10^7 IU/m² egy kéthetes periódusban, 6 hét múlva megismételve: 36 betegből 30 fejezte be a kúrát, 2 komplett és 7 részleges remissziót értek el [91].

Az IL-2-terápia által kiváltott viszonylag alacsony objektív válasz és az IL-2 alkalmazásával járó magas toxicitás indokolja, hogy kiválasszuk azokat a betegeket, akiknek az állapotát ez a terápiás eljárás jelentősen javíthatja. Gooding és mtsai megfigyelése szerint azok a melanomás és vesecarcinomás betegek, akiknek szérumban magas koncentrációban van jelen szolubilis IL-2-receptor (sIL-2R), nem válaszolnak IL-2 és IL-2-n alapuló immunterápiára [92]. Valószínűleg egy előzetes szérumban sIL-2R-teszt alkalmas lenne a terápiára nem válaszoló betegek egy részének kiszűrésére.

b) Interleukin-12

IL-12 (natural killer cell stimulatory factor, cytotoxic lymphocyte maturation factor) egy 35kDa és egy 40kDa polipeptidből álló heterodimer cytokin, amely kulcsszerepet tölt be az immunregulációban [93–95]. Legfontosabb termelője a macrophag. IL-12 erőteljesen stimulálja az NK-sejtek és nem MHC-restricted T-lymphocyták litikus hatását. Mitogén hatású, IL-2-höz hasonlóan proliferációra serkent aktivált T-sejteket és NK-sejteket. Talán legfontosabb regulációs szerepe: elősegíti a lymphocyták Th1 differenciálódását, serkenti IFN- γ szekrécióját, a celluláris immunitás kialakulását, míg gátolja a Th2 humorális immunitás kifejlődését. Antitumor-aktivitása jelentős, egérben peritumorálisan oltva nagy tumorok visszafejlődése is elérhető,

és az állat védetté válik azonos tumorról való újraoltás ellen [96, 97]. A tumorellenes hatás IFN- γ -termelődéstől és CD8⁺-sejtek jelenlététől függ. Az IL-12 első Phase II klinikai kipróbálását vesecarcinomás betegekben súlyos toxicitás miatt meg kellett szakítani [98]. A maximális tolerált dózis megállapítására irányuló Phase I klinikai kipróbálása során hidegrázás, láz, hányinger, hányás voltak a leggyakoribb panaszok és mucositis, anémia, májtoxicitás, thrombocytopenia, lymphopenia, hyperglykaemia voltak a dózislimitáló toxikus komplikációk. Húsz RCC-s betegből egy részleges, 12 melanomás beteg közül 1 rövid ideig tartó teljes remisszióval válaszolt [99]. Miután csak kevés beteg volt az egyes dóziscsoportokban, a tumorellenes hatás nem igazán lemérhető, de indokolja IL-12 Phase II klinikai kipróbálását.

2. Lymphocytaterápia

Cytotoxikus lymphocyták felhasználásának gondolata a daganatos betegségek gyógyítására már régóta ismert. Sinkovics és mtsai 1973-ban (az NK-sejtek még nincsenek identifikálva; IL-2, monoklonális ellenanyag-technológia, lymphocyták osztályozása és felszíni markerek még felfedezésükre várnak) beszámolnak egy rhabdomyosarcomás beteg immunterápiás kezeléséről. A beteg kemoterápia után teljes remisszióba került, mely azonban nem volt hosszú életű. Cytotoxikus lymphocytákkal saját tumora ellen nem rendelkezett, viszont ikertestvérének vérében rhabdomyosarcoma-sejtek ellen cytotoxikus lymphocyták voltak kimutathatók. A beteg késői típusú immunválaszt produkált allogén rhabdomyosarcoma-sejtből készült vakcina alkalmazására. Ikertestvére véréből preparált fehérvérsejtek ($2,3 \times 10^6$ leukocyta) ismételt infúziója nem volt képes a betegség megállítására. A kedvező *in vitro* paraméterek ellenére az immunterápiás beavatkozás nem hozott eredményt *in vivo*, a tumorsejtek sikeresen kivédtek az immunsejtek támadását, ami többek között blokkoló ellenanyagok jelenlétének is tulajdonítható volt. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy bár lehetséges immunválaszt kiépíteni tumorantigénekre, a tumorsejtek az immunrendszer támadása alatt képesek elnyomni a tumorantigének kifejeződését és túlélnek [100].

a) Lymphokine Activated Killer- (LAK-) sejtek

Perifériás vérlymphocyták IL-2 jelenlétében *in vitro* tenyésztve proliferálnak és képessé válnak tumorsejtek elpusztítására, míg nem malignus sejteket érintetlenül hagynak [101]. LAK-sejtek aktivitása nem tumorspecifikus, különböző hisztológiájú, autológ és allogén tumorsejteket egyaránt képesek elpusztítani *in vitro*. Állatkísérletekben LAK-sejtekkel sikeresen lehet kezelni transzplantált tumorokat, a máj- és tüdőmetasztázisok létrejötte is meg-

akadályozható [102]. A daganatölő hatásáért aktivált ($CD25^+$, $HLA-DR^+$, $CD56^+$, $Cd16^+$) természetes ölősejtek (NK-lymphocyták) és MHC non-restricted cytotoxikus T-lymphocyták (elsősorban azok, amelyek γ/δ TCR-rel rendelkeznek) a felelősek. A leukoferézissel gyűjtött perifériás vérlymphocytákat ($3-5 \times 10^9$ sejt) magas dózisú IL-2 és cimetidin jelenlétében tenyésztik (az utóbbit a H-2 hisztaminreceptor pozitív szuppresszor-sejtek aktivitásának csökkentésére alkalmazzák). A tenyésztés 4–5. napján a sejteket összegyűjtik és intravénásan alkalmazzák [103]. A LAK-sejtek *in vivo* életben tartására és aktivitásának megőrzésére IL-2-t, a H-2 receptorhordozó szuppresszor T-sejtek gátlására cimetidint és/vagy indomethacint alkalmaznak. Indomethacin adását indokolja, hogy prostaglandin-E gátolhatja a T-lymphocytá-proliferációt [104, 105].

A terápiás eljárás új reményeket keltett a metasztatikus veserák kezelésében. Rosenberg és mtsai 12 teljes remissziót és 7 részleges választ írtak le 36 beteg LAK-sejt kezelésével (58%-os objektív válasz). A kezelés azonban súlyos mellékhatásokkal járt, ami az IL-2-nek volt tulajdonítható. A kezdeti látványos eredményeket nem sikerült megismételni. Ma a LAK-sejtek alkalmazása IL-2-vel elsősorban malignus melanoma és vesecarcinoma kezelésére szorítkozik. Az I és II fázisú klinikai vizsgálatokban vesecarcinomás betegeknek az egyedüli szerként alkalmazott IL-2 az esetek 4,2%-ában idézte elő a daganat teljes, 10,2%-ánál részleges visszafejlődését. LAK-sejtek alkalmazása IL-2-vel 8,4% teljes, 17,8% részleges remissziót produkált. Rosenberg és mtsainak kettős, vak kísérletei alátámasztották a LAK-sejt-terápia létjogosultságát malignus melanomában. Vesecarcinomában nem tudták igazolni, hogy előnyösebb lenne a túlélésre, mint az egymagában alkalmazott IL-2, bár LAK-sejtek alkalmazásával teljes remissziót gyakrabban lehetett elérni [106]. Hasonló következtetésre jutottak Murray és mtsai is kevésbé toxikus, közepes dózisú folyamatos infúzióban alkalmazott IL-2-vel. Eredményeik szerint a LAK-sejtek nem növelték jelentősen sem a daganatmentes időszakot, sem a betegek túlélését, viszont a kezelés toxicitását fokozták [107].

Escudier és mtsai tisztított és *lymphokine-aktivált NK-sejtekkel* kezeltek olyan betegeket, akik IL-2-terápiára részleges tumorredukcióval válaszoltak. A kezelt 10 beteg közül 4-nél teljes, 2-nél további részleges remissziót tudtak elérni [108].

Az *autolymphocytá-terápia* (ALT) többlépcsős folyamat. Az első lépésben IL-2 helyett a TCR-komponens $CD3$ -specifikus OKT-3 ellenanyaggal stimulált autológ perifériás lymphocyták választanak ki különböző lymphokineket a kondicionált tápfolyadékba. A második fázisban ezt a tápfolyadékot használják a beteg leukoferézissel összegyűjtött lymphocytáiból aktivált sejtek előállítására, 5×10^{-6} mol/l cimetidin és 10^{-8} mol/l indomethacin hozzáadásával. A betegek napi 600 mg cimetidint szednek, IL-2-kezelést nem

kapnak [109, 110]. A túlélést a csak cimetidint szedő kontrollcsoporttal hasonlították össze. Az ALT-ben részesülő betegek túlélése 2,5-szer nagyobb volt, mint a csak cimetidint szedő kontrolloké. Minél magasabb volt a kondicionált médiumban a lymphocyták által termelt IL-1 mennyisége, annál valószínűbb volt, hogy a beteg klinikailag válaszol a kezelésre. Nehezen magyarázható módon a férfiak túlélése négyszerese volt a kontrollcsoporténak, míg a nők túlélése azonos volt a csak cimetidint szedőkkel.

b) Tumorinfiltráló lymphocyták

A LAK-sejtekkel elért eredmények (és problémák) tumorspecifikus és hatékonyabb daganatpusztító sejtek használatára serkentettek. Számos daganattípusnál megfigyelhető a gyulladásos, sejtes beszűrődés. A daganatban lévő lymphocyták jó részéről feltételezhető, hogy nem „passanger”-ként vannak jelen, hanem tumorspecifikus immunválaszt reprezentálnak. Állati tumorokból *in vitro* felnevesztett TIL-sejtek tumorregressziót idéztek elő, hatékonyabban, mint a LAK-sejtek [111]. E lymphocyták *in vitro* csak syngeneticus tumorsejteket tudtak elpusztítani és az állatokat csak az immunizáló tumor ellen tudták megvédeni.

Sebészileg eltávolított humán tumorból kivont TIL-sejtek IL-2 jelenlétében képesek *in vitro* szaporodni és néhány hetes inkubáció alatt 10^9 – 10^{11} nagyságrendű sejtpopuláció nyerhető [112–114]. A lymphocyták nagy része tumorspecifikusnak tartott, s mintegy 50–150-szer hatásosabb, mint azonos számú LAK-sejt-populáció [115]. Genetikailag jelölt (neo^R-gént hordozó retrovírussal transzdukált) lymphocytákkal végzett kísérletekkel igazolták, hogy a betegbe visszajuttatott TIL-sejtek sokáig kimutathatók a beteg keringésében [116]. Szemben a LAK-sejtekkel, a gazdába visszajuttatott, radioaktívan jelzett TIL-sejtek egy része a keringést elhagyva a tumorban telepszik meg [117]. A TIL-sejtek általában CD3⁺, CD4⁺ és CD3⁺, CD8⁺ kevert populációt képviselnek. A daganatölő hatásért elsősorban tumorspecifikus, CD3⁺, CD8⁺ cytotoxikus lymphocyták a felelősek. A néhány hetes tenyésztés során azonban a CD4⁺ T-helper-sejtek gyakran túlnövik a cytotoxikus lymphocytákat [118]. A veserákban található TIL-sejtek túlnyomó többsége CD4⁺ fenotípusú (T-helper) lymphocyták [114, 119]. A CD4⁺ T-lymphocytáknak nincs jelentős direkt tumorlitikus hatása; tumorspecifikus CD4⁺ T-sejtek HLA Class II restrikciót mutatnak s tumorantigének hatására GM-CSF-, IFN- α - és TNF- α -termeléssel válaszolnak [120]. A TIL-k TCR-ának vizsgálata bebizonyította, hogy a TIL-sejtek oligoklonális sejtpopulációt képeznek; bizonyos TCR V β -lánc használata előnyben részesül, valószínűleg a tumorantigénnel való interakció csak bizonyos konfigurációjú V β -láncsal lehetséges [121].

In vitro a TIL hatékonyan elpusztítja az autológ tumorsejteket, azonban a kísérleti eredmények nem mindig párhuzamosak a klinikai válasszal. Míg

állatkísérletekben a TIL-sejtek IL-2-vel alkalmazva igen hatékonynak bizonyultak transzplantálható tumorok elpusztítására [122], melanomán és vesecarcinomán kívül más tumorokban az eredmények csalódást keltettek. Daganatölő hatásukat bolus vagy folyamatos infúzióban alkalmazott magas dózisú IL-2-vel elsősorban melanomában és vesecarcinomában igazolták. A különböző helyeken TIL-sejtekkel kezelt vesecarcinómások összesített eredményei szerint a betegek 21%-a mutat regressziót [123–127].

Magunk az IL-2-t sc. 5×10^6 U/m² egyszeri napi dózisban használjuk: a TIL-sejtek reinfúziója ambuláns ellátásban történik s a beteg otthon maga alkalmazza az IL-2-t a sejterápia napján és az azt követő 5–10 napon át [114]. A kezelésnek nincs nagyobb, orvosi beavatkozást szükségessé tevő mellékhatása. Tíz metasztatikus veserákban szenvedő betegünk közül 4 kapott LAK-sejt- és 6 TIL-terápiát IL-2-vel. Egy beteg részleges regresszióval válaszolt, mely 29 hónapig tartott; ez idő alatt 6 ízben kezeltük LAK-sejtekkel, ezt követően 9 alkalommal kapott TIL-terápiát. A másik betegnél, aki a kezelésre válaszolt, a 4 alkalommal alkalmazott TIL-reinfúzió parciális remissziót eredményezett; a kezelés abbahagyása után néhány hónappal a tüdőmetasztázisok növekedni kezdtek. Új biopsiás anyagából második TIL-populációt sikerült kifejleszteni és ennek használatával (5 reinfúzió) a betegnél csaknem teljes remissziót sikerült elérni.

Racionális koncepciója és a korai látványos eredmények ellenére jelenlegi formájában LAK-sejtekhez hasonlóan a TIL-sejtekkel végzett adoptív immunterápia sem váltotta be eddig a hozzáfűzött reményeket. Talán a kezelésre potenciálisan válaszoló betegek előzetes szelekciója megment bennünket a kudarctól és a beteget a szükségtelen mellékhatások, indokolatlan remények és csalódások és nem utolsósorban a jelentős kiadások elszenvedésétől.

3. Monoklonális ellenanyagok felhasználása a veserák gyógyításában

A Kohler és Milstein által 1975-ben felfedezett monoklonális ellenanyag-technológia nemcsak a diagnosztikában, hanem a daganatterápiában is új lehetőségeket csillantott meg. Radioaktívan jelölt monoklonális ellenanyag (G250 specifikus) megállította a daganat növekedését, de komplett visszafejlődést nem lehetett elérni és többszörös használatának gátat szabott az egér-IgG-ellenes ellenanyagok megjelenése a kezelt betegekben [128]. A tumorantigén specifikus monoklonális ellenanyaggal konjugált toxinok (ricin, bacterialis toxinok stb.) ígéretes eszköznek ígérkeznek [129]. Érdekes próbálkozás a bispecifikus ellenanyagok használata. E hibrid molekulák egyrészt a CD3-antigén, másrészt egy pancarcinoma transzmembrán antigén, EGP-2 ellen irányulnak. A Dal K29 antitest – anti-CD3 heterokonjugált

PBL-lel alkalmazva – igen hatásosnak bizonyult *in vitro* tumorsejtek elpusztításában, thymushiányos egérben pedig meggátolta az intraperitoneálisan beoltott tumor növekedését [130]. Az ellenanyagot IL-2-vel együtt alkalmazzák. Az ellenanyaggal való kötődés után a lymphocyták elhagyják a keringést és a tumorba vándorolnak, ahol tumorsejtekkel kötődve TNF-t termelnek [131, 132].

4. Növelhető-e az adoptív immunterápia hatásfoka?

Számos lehetőség járhatónak látszik az adoptív immunterápia hatásának fokozására. A *residualis tumor eltávolítása* a hatásos IL-2- vagy LAK/TIL-kezelés után hosszú daganatmentességet ígér [133, 134]. Azok a betegek, akiknek tumora megkisebbedett IL-2 vagy IL-2 és lymphocytaterápia hatására, és a residualis tumort sebészileg eltávolították, hosszú daganatmentes időszakra számíthatnak. Sebészi beavatkozás nélkül a komplett remisszióba került betegek 24%-ánál és a részleges választ mutató betegek 65%-ánál a betegség visszatér (az utóbbi csoportnál átlag 10 hónapon belül).

Érdekes megoldásnak ígérkezik az immunterápiában adjuvánsként alkalmazott IL-2 toxicitásának elkerülésére olyan TIL-sejtek használata, amelyek az IL-2R β és γ alegység intracelluláris részét és az erythropoietin-R extracelluláris részét tartalmazó rekombináns *fúziós proteínreceptort* hordozzák [135]. Míg a CTL-D egér T-lymphocytasejtvonal IL-2-dependens, a belőle kifejlesztett, kombinált receptorral rendelkező variáns erythropoietin jelenlétében korlátlan ideig képes szaporodni. Humán eredmények még váratnak magukra.

Rosenberg és mtsai olyan rekombináns retrovírus-vektort vittek be TIL-be, amelyek az IL-2 cDNS-ét hordozta. A *transzdukált lymphocyták* IL-2-t termeltek s így függetlenné váltak az exogén IL-2-től [136]. TNF- α -t hordozó rekombináns retrovírus-vektorral fertőzött TIL-sejtek jelentős mennyiségű TNF- α -t produkáltak és fokozott cytotoxicitást mutattak tumorsejtekkel szemben [137, 138]. A TNF-fel transzdukált lymphocyták azonban elvesztették azon képességüket, hogy a tumorba vándoroljanak.

Bár feltételezzük, hogy a TIL-sejtpopuláció egy része tumorspecifikus, a terápia hatását fokozni lehet *tumorspecifikus cytotoxikus T-sejt-klónok* kifejlesztésével [139, Gitlitz, személyes közlés]. TIL-sejtek tumorspecificitását fokozni lehet irradiált tumorsejtekkel való együtttenyésztéssel és CD3-specifikus ellenanyag-stimulálással [140]. MART-1/Melan-A immunogén peptiddel vagy APC jelenlétében tumorsejtekkel végzett *in vitro* szenzitizálás perifériás vérből tumorspecifikus cytotoxikus lymphocytákat képes aktiválni [58, 141]. A tenyésztéskor használt alacsony koncentrációjú IL-2 tumorspecifikus T-sejtek növekedését segíti elő, míg magas koncentráció LAK-sejteket

favorizál. Járható útnak látszik az aktív immunizálás után a regionális nyirokcsomóból vagy az aktív immunizálás alatt visszamaradt és később eltávolított daganatból gyűjtött tumorspecifikus lymphocyták felhasználása adoptív immunterápiára [142, 143]. Lokoregionálisan alkalmazott LAK- vagy TIL-sejtek hatásosabbak lehetnek, mint szisztémásan bejuttatva [144, 145].

*

Összefoglalva, az áttételes veserák kemo- és radioterápiás kezelése nem megoldott. Immunterápiás beavatkozásokkal veserákban szenvedő betegek egy részénél lehetséges tartós remissziót előidézni és aktív tumorspecifikus vakcinálással a betegség visszatértét megelőzni. Az adoptív immunterápiával elérhető remissziók aránya legalább olyan vagy jobb, mint ami egyéb terápiás eljárásokkal elérhető. Ha jelenleg alkalmazott formájában nem képes is az ígéreteket teljességgel valóra váltani, az immunterápia rohamosan fejlődik, számos új protokoll van klinikai kipróbálás alatt és vár kiértékelésre.

A szerző ez úton fejezi ki köszönetét prof. Sinkovics Józsefnek a témához kapcsolódó számtalan személyes tapasztalata megosztásáért.

Rövidítések

APC	antigen presenting cell
FDA	Food and Drug Administration
HPCL	high performance liquid chromatography
IFN	interferon
MAb	monoklonális ellenanyag
MHC	major histocompatibility complex
NDV	Newcastle disease virus
RCC	renal cell carcinoma
TCR	T cell receptor
TNF	tumor necrosis factor
TNF-R	tumor necrosis factor receptor
sTNF-R	solubilis tumor necrosis factor receptor

Irodalom

- [1] DUENSING, S., DALLMANN, I., GROSSE, J., BUER, J. M., LOPEZ HANNINEN, E., DECKERT, M., STORKEL, S., KIRCHNER, H., POLIWODA, H., ATZPODIEN, J.: Immunocytochemical detection of P-glycoprotein: Initial expression correlates with survival in renal cell carcinoma patients. *Oncology* 51: 309–313 (1994).
- [2] OLIVER, R. T. D., NETHERSELL, A. B. W., BOTTOMLEY, J. M.: Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br. J. Urol.* 63: 128–131 (1989).

- [3] MARCUS, S. G., CHOYKE, P. L., REITER, R.: Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J. Urol.* 150: 463–466 (1993).
- [4] SINKOVICS, J. G., SHIRATO, E., MARTIN, R. G., CABINESS, J. R., WHITE, E. D.: Chondrosarcoma. II. Immune reactions of a patient to autologous tumor. *Cancer* 27: 782–793 (1971).
- [5] OHMORI, T., OKADA, K., ARITA, N., WATANABE, Y., MIYAZAKI, T., TABERI, R.: Characteristics of MHC antigen expression and tumor-infiltrating mononuclear cells in renal cell adenomas and carcinomas. *Histol. Histopathol.* 10: 789–794 (1995).
- [6] THURNHER, M., RADMAYR, C., RAMONER, R., EBNER, S., BOCK, G., KLOCKER, H., ROMANI, N., BARTSCH, G.: Human renal cell carcinoma tissue contains dendritic cells. *Internat. J. Cancer* 68: 1–7 (1996).
- [7] STORKEL, S., KEYMER, R., STEINBACH, F., THOENES, W.: Reaction patterns of tumor infiltrating lymphocytes in different renal cell carcinomas and oncocytomas. *Progr. Clin. Biol. Res.* 378: 217–223 (1992).
- [8] CORDON-CARDO, C., FUKS, Z., DROBNJAK, M., MORENO, C., EISENBACH, L., FELDMAN, M.: Expression of HLA-A, B, C antigens on primary and metastatic tumor cell populations of human carcinomas. *Cancer Res.* 51: 6372–6380 (1991).
- [9] MARINCOLA, F. M., SHAMAMIAN, P., ALEXANDER, R. B., GNARRA, J. R., TURETSKAYA, R. L., NEDOSPASOV, S. A., SIMONIS, T. B., TAUBENBERGER, J. K., YANNELLI, J., MIXON, A., RESTIFO, N. P., HERLYN, M., ROSENBERG, S. A.: Loss of HLA haplotype and B locus down-regulation in melanoma cell lines. *J. Immunol.* 153: 1225–1237 (1994).
- [10] NATALI, P. G., NICOTRA, M. R., BIGOTTI, A., VENTURO, I., MARCENARO, L., GIACOMINI, P., RUSSO, C.: Selective changes in expression of HLA Class I polymorphic determinants in human solid tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 6719–6723 (1989).
- [11] SINKOVICS, J., HORVATH, J., HORAK, A.: Lymphocytes cytotoxic to human tumor cells. *Proceedings of the XVI International Cancer Congress*. Editors: R. S. RAO, M. G. DEO, L. D. SANGHVI and I. MITTRA. Bologna, Italy, pp. 93–102 (1994).
- [12] LUBOLDT, H. J., KUBENS, B. S., RUBBEN, H., GROSSE-WILDE, H.: Selective loss of human leukocyte antigen class I allele expression in advanced renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 56: 826–830 (1996).
- [13] RESTIFO, N. R., MARINCOLA, F. M., KAWAKAMI, Y., TAUBENBERGER, J., YANNELLI, J. R., ROSENBERG, S. A.: Loss of functional beta 2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *JNCI* 88: 100–108 (1996).
- [14] MATSUI, K., BONIFACE, J. J., REAY, P. A., SCHILD, H., FAZEKAS DE ST. GROTH, B., DAVIS, M. M.: Low affinity interaction of peptide-MHC complexes with T-cell receptors. *Science* 254: 1788–1791 (1991).
- [15] HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E., SJÖGREN, H. O., WARNER, G. A.: Demonstration of cell mediated immunity to human neoplasms of various histological type. *Int. J. Cancer* 7: 1–8 (1971).
- [16] MOON, T. D., VESSELLA, R. L., PALME, D. F., NOWAK, J. A., LANGE, P. H.: A highly restricted antigen for renal cell carcinoma defined by a monoclonal antibody. *Hybridoma* 4: 163–171 (1985).
- [17] SCHÄRFE, T., BECHT, E., KALTWASSER, R., THÜROFF, J. W., JACOBI, G. H., HOHENFELLNER, R.: Tumorspecific monoclonal antibodies for renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 11: 117–120 (1985).
- [18] OOSTERWIJK, E., RUTTER, D. J., HOEDEMAEKER, PH. J., PAUWELS, E. K. J., JONAS, U., ZWARTENDIJK, J., WARNAAR, S. O.: Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int. J. Cancer* 38: 489–494 (1986).
- [19] FINSTAD, C. L., CORDÓN-CARDO, C., BANDER, N. H., WHITMORE, W. E., MELAMED, M. R., OLD, L. J.: Specificity analysis of mouse monoclonal antibodies defining cell surface antigens of human renal cancer. *PNAS* 82: 2955–2959 (1985).

- [20] GAUGLER, B., BROUWENSTIJN, N., VANTOMNE, V., SZIKORA, J. P., VAN DER SPEK, C. W., PATARD, J. J., BOON, T., SCHRIER, P., CAN DEN EYNDE, B. J.: A new gene coding for an antigen recognized by autologous cytotoxic T lymphocytes on a human renal carcinoma. *Immunogenetics* 44: 323-330 (1996).
- [21] STORKUS, W. J., ZEH, H. J., MAEURER, M. J., SALTER, R. D., LOTZE, M. T.: Identification of human melanoma peptides recognized by Class I restricted tumor infiltrating lymphocytes. *J. Immunol.* 151: 3719-3725 (1993).
- [22] BERNHARDT, H., JAGER, E., MAEURER, M. J., MEYER ZUM BUSCHENFELDS, K. H., KNUTH, A.: Tumor associated antigens in human renal cell carcinoma: MHC restricted recognition by cytotoxic T lymphocytes. *Tissue Antigens* 48: 22-31 (1996).
- [23] OLIVER, R. T., NOURI, A. M.: T-cell immune response to cancer in humans and its relevance for immunodiagnosis and therapy. *Cancer Surv.* 13: 172-204 (1992).
- [24] ROMICS, I., HORVATH, J.: Study of nonspecific lymphocyte transformation in urological patients. *Intern. Urol. Nephrol.* 10: 261-266 (1978).
- [25] VOSE, B. M., VANKY, F., KLEIN, E.: Human tumor-lymphocyte interaction in vitro. V. Comparison of the reactivity of tumor infiltrating blood and lymph node lymphocytes with autologous tumor cells. *Int. J. Cancer* 20: 895-899 (1977).
- [26] TOTTERMAN, T. H., HAYRY, P., SAKSELA, E., TIMONEN, T., EKLUND, B.: Cytological and functional analysis of inflammatory infiltrates in human malignant tumors. *Eur. J. Immunol.* 8: 872-876 (1978).
- [27] VOSE, B. M., MOORE, M.: Suppressor cell activity of lymphocytes infiltrating human lung and breast tumors. *Int. J. Cancer* 24: 579-584 (1979).
- [28] VOSE, B. M.: Quantitation of proliferative and cytotoxic precursor cells directed against human tumors: Limiting dilution analysis in peripheral blood and at the tumor site. *Int. J. Cancer* 30: 135-139 (1982).
- [29] KEONG, A., RABSON, A. R.: Supernatant derived from a human hepatocellular carcinoma cell line (PLC/PRF/5) activates a population of T-suppressor cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 15: 178-185 (1983).
- [30] RABINOWICH, H., COHEN, R., BUDERMAN, I., STEINER, Z., KLAJMAN, A.: Functional analysis of mononuclear cells infiltrating into tumors: Lysis of autologous human tumor cells by cultured infiltrating lymphocytes. *Cancer Res.* 47: 173-178 (1987).
- [31] ALEXANDER, J. P., KUDAH, S., MELSOP, K. A., HAMILTON, T. A., EDINGER, M. G., TUBBS, R. R., SICA, D., TUASON, L., KLEIN, E., BUKOWSKI, R. M., FINKE, J. H.: T-cells infiltrating renal cell carcinoma display a poor proliferative response even though they can produce interleukin 2 and express interleukin 2 receptors. *Cancer Res.* 53: 1380-1387 (1993).
- [32] MIZOGUCHI, H., O'SHEA, J. J., LONGO, D. L., LOEFFLER, C. M., MCVICAR, D. W., OCHOA, A. C.: Alteration in signal transduction molecules in T lymphocytes from tumor bearing mice. *Science* 258: 1795-1798 (1992).
- [33] FINKE, J. H., ZEA, A. H., STANLEY, J., LONGO, D. L., MIZOGUCHI, H., TUBBS, R. R., WILTROUT, R. H., O'SHEA, J. J., KUDOH, S., KLEIN, E., BUKOWSKI, R. M., OCHOA, A. C.: Loss of T-cell receptor zeta chain and p56lck in T-cells infiltrating human renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 53: 5613-5616 (1993).
- [34] NAKAGOMI, H., PETERSSON, M., MAGNUSSON, I., JUHLIN, C., MATSUDA, M., MELLSTEDT, H., TAUPIN, J. L., VIVIER, E., ANDERSON, P., KIESSLING, R.: Decreased expression of the signal-transducing ζ chains in tumor infiltrating T-cells and NK cells of patients with colorectal carcinoma. *Cancer Res.* 53: 5610-5612 (1993).
- [35] FARACE, F., ANGEVIN, E., CANDERPLANCKE, J., ESCUDIER, B., TRIEBEL, F.: The decreased expression of CD3-zeta chains in cancer patients is not reversed by IL-2 administration. *Int. J. Cancer* 59: 752-755 (1994).

- [36] JUNKER, K., SCHLICHTER, A., JUNKER, U., KNÖFEL, B., SCHUBERT, J., CLAUSSEN, U.: Cytogenetic, histopathologic, and immunologic studies of multifocal renal cell carcinoma. *Cancer* 79: 975–981 (1997).
- [37] MAEURER, M. J., GOLLIN, S. M., MARTIN, D., SWANEY, W., BRYANT, J., CASTELLI, C., ROBBINS, P., PARMIANI, G., STORKUS, W. J., LOTZE, M. T.: Tumor escape from immune recognition: lethal recurrent melanoma in a patient associated with downregulation of the peptide transporter protein TAP-1 and loss of expression of the immunomodulant MART-1/Melan-A antigen. *J. Clin. Invest.* 98: 1633–1641 (1996).
- [38] BELLDEGRUN, A., PIERCE, W., SAYAH, D., DEKERNIOM, J., WALLACK, D., ADERKA, D., FIGLIN, R. A.: Soluble tumor necrosis factor receptor expression in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interleukin-2-based immunotherapy. *J. Immunother.* 13: 175–180 (1993).
- [39] HAHNE, M., RIMOLDI, D., SCHRÖTER, M., ROMERO, P., SCHREIER, M., FRENCH, L. E., SCHNEIDER, P., BORNARD, T., FONTANA, A., LIENARD, D., CEROTTINI, J.-C., TSCHOPP, J.: Melanoma cell expression of FAS (Apo-1/CD95) ligand: Implications for tumor immune escape. *Science* 274: 1363 (1996).
- [40] RETHY, L. A., HORVATH, J. C., SINKOVICS, J. G., UCKAN, D., STEELE, A., HORVATH, E., HORAK, A., GOOD, R. A.: Subversion of host immunity by melanoma cells (HMC): I FasL counterattack on lymphocytes. Abstract #812. 88th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. San Diego, CA. April 12–16 (1997).
- [41] NIEHANS, G. A., BRUNNER, T., FRIZELLE, S. P., LISTON, J. C., SALERNO, C. T., KNAPP, D. J., GREEN, D. R., KRATZKE, R. A.: Human lung carcinomas express Fas ligand. *Cancer Res.* 57: 1007–1012 (1997).
- [42] MILLER, G. A., PONTES, J. E., HUBEN, R. P., GOLDBROSEN, M. H.: Humoral immune response of patients receiving specific active immunotherapy for renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 45: 4478–4482 (1985).
- [43] FRANCINI, M., GALLIGIONI, E., CARBONE, A., TROVO M. G., DI DONNA, D., MERLO, A., DAL BO, V., QUAIÀ, M., SPADA, A., CRIVELLARI, D.: Evaluation of the specific delayed cutaneous hypersensitivity response (DTCH) after specific active immunotherapy (SAI) using autologous tumor cells in patients operated upon for renal carcinoma. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 65: 185–188 (1993).
- [44] GALLIGIONI, E., QUAIÀ, M., MERLO, A., CARBONE, A., SPADA, A., FAVARO, D., SANTAROSA, M., SACCO, C., TALAMINI, R.: Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin. Five year results of a prospective randomized study. *Cancer* 77: 2560–2566 (1996).
- [45] LINDENMANN, J., KLEIN, P. A.: Viral oncolysis: increased immunogenicity of host cell antigen associated with influenza virus. *J. Exp. Med.* 126: 93–108 (1967).
- [46] LINDENMANN, J.: Viruses as immunological adjuvants in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 355: 49–75 (1974).
- [47] AUSTIN, F. C.: In: Modulation of host immune resistance in the prevention and treatment of induced neoplasia. M. A. Chirigos, editor, Publication 77–893, Fogarty International Cancer Proc. 28: 235 (1974).
- [48] SINKOVICS, J. G., GYORKEY, F., KUSYK, C., SICILIANO, M.: Growth of human tumor cells in established cultures. In *Methods in Cancer Research* (H. BUSCH, editor) Academic Press, New York, vol. 14: 243–323 (1978).
- [49] SINKOVICS, J. G., LOH, K. K., SHULLENBERGER, C. C.: Use of viral oncolysates for tumor-specific immunotherapy in man. In “Modulation of Host Immune Resistance in the Prevention or Treatment of Induced Neoplasias”, Fogarty International Center Proceedings, No. 28: 235–236 (1974).

- [50] SINKOVICS, J. G., WILLIAMS, D. E., CAMPOS, L. T., KAY, H. D., ROMERO, J. J.: Intensification of immune reactions of patients to cultured sarcoma cells: attempts at monitored immunotherapy. *Semin. Oncol.* 1: 351-365 (1974).
- [51] SINKOVICS, J. G.: Viral oncolysates for the immunotherapy of human tumors. *Proc. 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, Austria*, p. 43 (Abstracts, Part 225: SS 94-95, pp. 43-53) (1983).
- [52] LIEBRICH, W., SCHLAG, P., MANASTERSKI, M., LEHNER, B., STÖHR, M., MÖLLER, P., SCHIRRMACHER, V.: *In vitro* and clinical characterization of a Newcastle disease virus-modified autologous tumour cell vaccine for treatment of colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer* 27: 703-710 (1991).
- [53] CASSEL, W. A., MURRAY, D. R., PHILLIPS, H. S.: A Phase II study on the postsurgical management of stage II malignant melanoma with a Newcastle disease viral oncolysate. *Cancer* 52: 856-860 (1983).
- [54] CASSEL, W. A., MURRAY, D. R.: A ten year follow-up on stage II malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus oncolysate. *Med. Oncol. Tumor. Pharmacol.* 9: 169-171 (1992).
- [55] HORAK, A., HORVATH, J. C., SINKOVICS, J. G.: Progress report on melanoma viral oncolysates. *Clinical Virology Symposium*. Clearwater, Florida, April 27-May 2, 1997. Abstract.
- [56] KIRCHNER, H. H., ANTON, P., ATZPODIEN, J.: Adjuvant treatment of locally advanced renal cell with autologous virus-modified tumor vaccines. *World J. Urol.* 13: 171-173 (1995).
- [57] ZORN, U., DALLMAN, I., GROSSE, J., KIRCHNER, H., POLIWODA, H., ATZPODIEN, J.: Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus. *Cancer Biother.* 9: 225-235 (1994).
- [58] CORMIER, J. N., SALGALLER, M. L., PREVETTE, T., BARRACCHINI, K. C., RIVOLTINI, L., RESTIFO, N. P., ROSENBERG, S. A., MARINCOLA, F. M.: Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan A. *Cancer J. Scient. American* 1: 37-44 (1997).
- [59] MAYORDOMO, J. I., ZORINA, T., STORKUS, W. J., ZITVOGEL, L., CELLUZZI, C., FALO, L. D., MELIEF, C. J., ILDSTAD, S. T., KAST, W. M., DELEO, A. B., LOTZE, M. T.: Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumor peptides elicit protective and therapeutic antitumor immunity. *Nature Med.* 1: 1297-1302 (1995).
- [60] REEVES, M. E., ROYAL, R. E., LAM, J. S., ROSENBERG, S. A., HWU, P.: Retroviral transduction of human dendritic cells with a tumor-associated antigen gene. *Cancer Res.* 56: 5672-5677 (1996).
- [61] GANSBACHER, B., BANERJI, R., DANIELS, B., ZIER, K., CRONIN, K., GILBOA, E.: Retroviral vectormediated γ -interferon gene transfer into tumor cells generates potent and long lasting antitumor immunity. *Cancer Res.* 50: 7820-7825 (1990).
- [62] SCHENDEL, D. J., GANSBACHER, B.: Tumor-specific lysis of human renal cell carcinomas by tumor-infiltrating lymphocytes: modulation of recognition through retroviral transduction of tumor cells with interleukin 2 complementary DNA and exogenous α interferon treatment. *Cancer Res.* 53: 4020-4025 (1993).
- [63] FEARON, E. R., PARDOLL, D. M., ITAYA, T., GOLUMBEK, P., LEVITSKY, H. I., SIMONS, J. W., KARASUYAMA, H., VOGELSTEIN, B., FROST, P.: Interleukin-2 production by tumor cells bypasses T-helper function in the generation of an antitumor response. *Cell* 60: 397-403 (1990).
- [64] GOLUMBEK, P. T., LAZENBY, A. J., LEVITSKY, H. I., JAFFEE, L. M., KARASUYAMA, H., BAKER, M., PARDOLL, D. M.: Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. *Science* 254: 713-716 (1991).

- [65] GASTL, G., FINSTAD, C. L., GUARINI, A., BOSL, G., GILBOA, E., BANDER, N. H., GANSBACHER, B.: Retroviral vector-mediated lymphokine gene transfer into human renal cancer cells. *Cancer Res.* 52: 6229–6236 (1992).
- [66] GILBOA, E., LYERLY, H. K., VIEWEG, J., SAITO, S.: Immunotherapy of cancer using gene-modified tumor vaccines. *Sem. Cancer Biol.* 5: 409–417 (1994).
- [67] LOTZE, M. T., ZITVOGEL, L., CAMPBELL, R., ROBBINS, P. D., ELDER, E., HALUSZCZAK, C., MARTIN, D., WHITESIDE, T. L., STORKUS, W. J.: Cytokine gene therapy of cancer using interleukin-12: murine and clinical trials. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 795: 440–454 (1996).
- [68] ZITVOGEL, L., COUDERC, B., MAYORDOMO, J. I., ROBBINS, P. D., LOTZE, M. T., STORKUS, W. J.: IL-12-engineered dendritic cells serve as effective tumor vaccine adjuvants in vivo. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 795: 284–293 (1996).
- [69] SCHULTZE, J., NADLER, L. M., GRIBBEN, J. G.: B7-mediated costimulation and the immune response. *Blood Reviews* 10: 111–127 (1996).
- [70] ZITVOGEL, L., ROBBINS, P. D., STORKUS, W. J., CLARKE, M. R., MAEURER, M. J., CAMPBELL, R. L., DAVIS, C. G., TAHARA, H., SCHREIBER, R. D., LOTZE, M. T.: Interleukin-12 and B7.1 co-stimulation cooperate in the induction of effective antitumor immunity and therapy of established tumors. *Eur. J. Immunol.* 26: 1335–1341 (1996).
- [71] FERRONE, S.: Antiidiopathic monoclonal antibodies as therapeutic vaccines. *Melanoma Res.* 6: 179 (1996).
- [72] MITTELMAN, A., WANG, X., MATSUMOTO, K., FERRONE, S.: Antiidiopathic response and clinical course of the disease in patients with malignant melanoma immunized with mouse antiidiotypic monoclonal antibody MK2-23. *Hybridoma* 14: 175–181 (1995).
- [73] UEMERA, H., OKAJIMA, E., DEBRUYNE, F. M., OOSTERWIJK, E.: Immunization with anti-idiotypic monoclonal antibodies bearing the internal image of the renal-cell carcinoma-associated antigen G250 induces specific cellular immune responses. *Int. J. Cancer* 59: 802–807 (1994).
- [74] MORGAN, D. A., RUSCETTI, F. W., GALLO, R. G.: Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 193: 1007–1010 (1976).
- [75] TANIGUCHI, T., MATSUI, H., FUJITA, T., TAKAOKA, C., KASHIMA, N., YOSHIMOTO, R., HAMURO, J.: Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* 301: 305–308 (1984).
- [76] ROSENBERG, S. A., GRIMM, E. A., MCGROGEN, M., DOYLE, M., KAWASAKI, E., KOTHS, K., MARK, D. E.: Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *E. coli*. *Science* 223: 1412–1415 (1984).
- [77] YASUMURA, S., LIN, W. C., WEIDMANN, E., HEBDA, P., WHITESIDE, T. L.: Expression of interleukin 2 receptors on human carcinoma cell lines and tumor growth inhibition by interleukin 2. *Intern. J. Cancer* 59: 225–234 (1994).
- [78] RIMOLDI, D., SALVI, S., HARTMANN, F., SCHREYER, M., BLUM, S., ZOGRAFOS, L., PLAISANCE, S., AZZARONE, B., CARREL, S.: Expression of IL-2 receptors in human melanoma cells. *Anticancer Res.* 13: 555–564 (1993).
- [79] ALILECHE, A., PLAISANCE, S., HAN, D. S., RUBINSTEIN, E., MIGARE, C., BELLOMO, R., JASMIN, C., AZZARONE, B.: Human melanoma cell line secretes a functional interleukin-2. *Oncogene* 8: 1791–1796 (1993).
- [80] MCMILLAN, D. N., KERNOHAN, N. M., FLETT, M. E., HEYS, S. D., DEEHAN, D. J., SEWELL, H. F., WALKER, F., EREMIN, O.: Interleukin 2 receptor expression and interleukin 2 localisation in human solid tumor cells in situ and in vitro: evidence for a direct role in the regulation of tumor cell proliferation. *Int. J. Cancer* 60: 766–772 (1995).

- [81] HAN, D., POTTIN-CLEMENCEAU, C., IMRO, M. A., SCUDELETTI, M., DOUCET, C., PUPPO, E., BROUTY-BOYE, D., VENRENNE, J., SAHARAOU, Y., BRAILLY, H., POGGI, A., JASMIN, C., AZZARONE, B., INDIVERI, F.: IL2 triggers a tumor progression process in a melanoma cell line MELP derived from a patient whose metastasis increased in size during IL2/INFalpha biotherapy. *Oncogene*. 12: 1015-1023 (1996).
- [82] AZZARONE, B., POTTIN-CLEMENCEAU, C., KRIEF, P., RUBINSTEIN, E., JASMIN, C., SCUDELETTI, M., INDIVERI, F.: Are interleukin-2 and interleukin-5 tumor promoting factors for human nonhematopoietic cells? *Eur. Cytokine Netw.* 7: 27-36 (1996).
- [83] SOSMAN, J. A., KOHLER, P. C., HANK, J., MOORE, K. H., BACHOFER, R., STORER, B., SONDEL, P. M.: Repetitive weekly cycles of recombinant interleukin-2: Responses of renal cell carcinoma with acceptable toxicity. *J. Natl. Cancer Inst.* 80: 60-63 (1988).
- [84] WHITE, R. L., SCHWARTZENTRUBER, D. J., GULERIA, A., MACFARLANE, M. P., WHITE, D. E., TUCKER, E., ROSENBERG, S. A.: Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer* 74: 3212-3222 (1994).
- [85] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., MUUL, L. M., CHANG, A. E., AVIS, F. P., LEITMAN, S., LINEHAN, W. M., ROBERTSON, C. N., LEE, R. E., RUBIN, J. T.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N. Engl. J. Med.* 316: 889-897 (1987).
- [86] ATZPODIEN, J., KÖRFER, A., EVERS, P., FRANKS, C. R., KNUVER-HOPE, J., LOPEZ-HANNINEN, E., FISHER, M., MOHR, H., DALLMAN, I., HADAM, M.: Low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2 in advanced human malignancy: A phase II outpatient study. *Mol. Biother.* 2: 18-26 (1990).
- [87] PALMER, P. A., ATZPODIEN, J., PHILIP, T., NEGRIER, S., KIRCHNER, H., VON DER MAASE, H., GEERTSEN, P., EVERS, P., LORIAUX, E., OSKAM, R., ROEST, G., VINKE, J., FRANKS, C. R.: A comparison of 2 modes of administration of recombinant interleukin-2: continuous intravenous infusion alone versus subcutaneous administration plus interferon alpha in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Biother.* 8: 123-136 (1993).
- [88] FYFE, G. A., FISHER, R. I., ROSENBERG, S. A., SZNOL, M., PARKINSON, D. R.: *To the Editor:* Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.* 14: 2410-2411 (1996).
- [89] ATKINS, M. B., SPARANO, J., FISHER, R. I., WEISS, G. R., MARGOLIN, K. A., ARONSON, F. R., SZNOL, M.: Randomized phase II trial of high dose IL-2 either alone or in combination with interferon alpha 2b in advanced renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 10: 166 (1991).
- [90] ATZPODIEN, J., POLIWODA, H., KIRCHNER, H.: Alpha-interferon and interleukin-2 in renal cell carcinoma: studies in nonhospitalized patients. *Semin. Oncol.* 18: 108-112 (1991).
- [91] BERGMANN, L., FENCHEL, K., WEIDMANN, E., ENZINGER, H.-M., JAHN, B., JONES, D., MITROU, P. S.: Daily alternating administration of high-dose alpha-2b-interferon and interleukin-2 bolus infusion in metastatic renal cell cancer. *Cancer* 72: 1733-1742 (1993).
- [92] GOODING, R., RICHES, P., DADIAN, G., MOORE, J., GORE, M.: Increased soluble interleukin-2 receptor concentration in plasma predicts a decreased cellular response to IL-2. *Brit. J. Cancer* 72: 452-455 (1995).
- [93] KOBAYASHI, M., FITZ, L., RYAN, M., HEWICK, R. M., CLARK, S. C., CHAN, S., LOUDON, R., SHERMAN, E., PERUSSIA, B., TRINCHIERI, G.: Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J. Exp. Med.* 170: 827-845 (1989).

- [94] STERN, A. S., PODLASKI, F. J., HULMES, J. D., PAN, Y.-C. E., QUINN, P. M., WOLITZKY, A. G., FAMILLETTI, P. C., STREMLLO, D. L., TRUITT, T., CHIZZONITE, R., GATELY, M. K.: Purification to homogeneity and partial characterization of cytotoxic lymphocyte maturation factor from human B-lymphoblastoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 6808–6812 (1990).
- [95] TRINCHIERI, G.: Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood* 84: 4008–4027 (1994).
- [96] BRUNDA, M. J., LUISTRO, L., WARRIER, R. R., WRIGHT, R. B., HUBBARD, R. R., MURPHY, M., WOLF, S. F., GATELY, M. K.: Antitumor and antimetastatic activity of interleukin-12 against murine tumors. *J. Exp. Med.* 178: 1223–1239 (1993).
- [97] NASTALA, C. L., EDINGTON, H. D., MCKINNEY, T. G., TAHARA, H., NALESNIK, M. A., BRUNDA, M. J., GATELY, M. K., WOLF, S. F., SCHREIBER, R. D., STORKUS, W. J., LOTZE, M. T.: Recombinant IL-12 administration induces tumor regression in association with IFN gamma production. *J. Immunol.* 153: 1697–1706 (1994).
- [98] COHEN, J.: IL-12 deaths: explanation and a puzzle. *Science* 270: 908 (1995).
- [99] ATKINS, M. B., ROBERTSON, M. J., GORDON, M., LOTZE, M. T., DeCOSTE, M., DuBOIS, J. S., RITZ, J., SANDLER, A. B., EDINGTON, H. D., GARZONE, P. D., MIER, J. W., CANNING, C. M., BATTIATO, L., TAHARA, H., SHERMAN, M. L.: Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. *Clin. Cancer Res.* 3: 409–417 (1997).
- [100] SINKOVICS, J. G., CABINESS, J. R., SHULLENBERGER, C. C.: In vitro cytotoxicity of lymphocytes to human sarcoma cells. *Unifying Concepts of Leukemia. Biblioth. Haemat.* 39: 846–851 (1973).
- [101] GRIMM, E. A., RAMSEY, K. M., MAZUMDER, A., STRAUSSER, J. L., DJEU, J. Y., ROSENBERG, S. A.: Lymphokine-activated killer cell phenomenon: lysis of NK resistant fresh tumor cells by IL-2 activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med.* 155: 1823–1831 (1982).
- [102] MULE, J. J., YANG, J. C., SHU, S., ROSENBERG, S. A.: The anti-tumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 in vivo: Direct correlation between reduction of established metastases and cytolytic activity of lymphokine-activated killer cells. *J. Immunol.* 136: 3899–3906 (1986).
- [103] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., MUUL, L. M., LEITMAN, S., CHANG, A. E., VETTO, J. T., SEIPP, C. A., SIMPSON, C.: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 313: 1485–1492 (1985).
- [104] KHAN, M. M., SANSONI, P., ENGELMAN, E. G., MELMON, K. L.: Pharmacologic effects of autacoids on subsets of T-cells. Regulation of expression function of histamin-2 receptors by a subset of suppressor cells. *J. Clin. Invest.* 75: 1578–1583 (1985).
- [105] WAYMACK, J. P., GUZMAN, R. F., BURLESON, D. G., McMANUS, A. T., MASON, A. D., PRUITT, B. A.: Effect of prostaglandin E in multiple experimental models. *Prostaglandins* 38: 345–353 (1989).
- [106] ROSENBERG, S. A., LOTZE, M. T., YANG, J. C., TOPALIAN, S. L., CHANG, A. E., SCHWARTZEN-TRUBER, D. J., AEBERSOLD, P., LEITMAN, S., LINEHAN, M. W., SEIPP, C. A., WHITE, D. E., STEIBERG, S. M.: Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 622–632 (1993).
- [107] MURRAY LAW, T., MOTZER, R. J., MAZUMDAR, M., SELL, K. W., WALTHER, P. J., O'CONNELL, M., KHAN, A., VLAMIS, V., VOGELZANG, N. J., BAJORIN, D. F.: Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 76: 824–832 (1995).

- [108] ESCUDIER, B., FARACE, F., AUGERIN, E., CHARPENTIER, F., NBITENBERG, G., TRIEBEL, E., HERCEND, T.: Immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated natural killer cells: Improvement of clinical responses in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with IL2. *Eur. J. Cancer* 30A: 1078-1083 (1994).
- [109] OSBAND, M. E., LAVIN, P. T., BABAYAN, R. K., GRAHAM, S., LAMM, D. L., PARKER, B., SAWCHUK, I., ROSS, S., KRANE, R. J.: Effect of autolymphocyte therapy on survival and quality of life in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet* 335: 994-998 (1990).
- [110] GRAHAM, S., BABAYAN, R. K., LAMM, D. L., SAWCZUK, I., ROSS, S. D., LAVIN, P. T., OSBAND, M. E., KRANE, R. J.: The use of ex vivo-activated memory T cells (autolymphocyte therapy) in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: final results from a randomized, controlled multisite study. *Semin. Urol.* 9: 27-34 (1993).
- [111] ROSENBERG, S. A., SPIESS, P., LAFRENIERE, R.: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 233: 1318-1321 (1986).
- [112] ITOH, K., TILDEN, A. B., BALCH, C. M.: Interleukin-2 activation of cytotoxic T-lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas. *Cancer Res.* 46: 3011-3017 (1986).
- [113] TOPALIAN, S. L., MUUL, L. M., SOLOMON, D., ROSENBERG, S. A.: Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials. *J. Immunol. Methods* 102: 127-141 (1987).
- [114] HORVATH, J., SZABO-SZABARI, M., SINKOVICS, J.: Autologous activated lymphocyte therapy in a community hospital. *Acta Microbiol. Hung.* 41: 205-214 (1994).
- [115] BROUWENSTIJN, N., GAUGLER, B., KRUSE, K. M., VAN DER SPEK, C. W., MULDER, A., OSANTO, S., VAN DENNEYNDE, B. J., SCHRIER, P. I.: Renal-cell carcinoma-specific lysis by cytotoxic T-lymphocyte clones isolated from peripheral blood lymphocytes and tumor infiltrating lymphocytes. *Int. J. Cancer* 68: 177-182 (1996).
- [116] ROSENBERG, S. A., AEBERSOLD, P., CORNETTA, K., KASID, A., MORGAN, R. A., MOEN, R., KARSON, E., LOTZE, M. T., YANG, J. C., TOPALIAN, S. L., MERINO, M., CULVER, K., MILLER, D., BLAESE, R. M., ANDERSON, W. F.: Gene transfer into humans - immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *New England J. Med.* 323: 570-578 (1990).
- [117] FISHER, B., PACKARD, B. S., READ, E. F., CARRASQUILLO, J. A., CARTER, C. S., TOPALIAN, S. L., YANG, J. C., YOLLES, P., LARSON, S. M., ROSENBERG, S. A.: Tumor localization of adoptively transferred indium¹¹¹-labeled tumor infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 7: 250-261 (1989).
- [118] YANNELLI, J. R., HYATT, C., MCCONNELL, S., HINES, K., JACKNIN, L., PARKER, L., SANDERS, M., ROSENBERG, S. A.: Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from solid cancers: summary of a 5-year experience. *Int. J. Cancer* 65: 413-421 (1996).
- [119] BANNER, B. F., BURNHAM, J. A., BAHNSON, R. R., ERNSTOFF, M. S., AUERBACH, H. E.: Immunophenotypic markers in renal cell carcinoma. *Modern Path.* 3: 129-134 (1990).
- [120] MARKUS, N. R., ROSENBERG, S. A., TOPALIAN, S. L.: Analysis of cytokine secretion by melanoma specific CD4⁺ T-lymphocytes. *Anal. Interferon Cytokine Res.* 15: 739-746 (1995).
- [121] PUISIEUX, I., BAIN, C., MERROUCHE, Y., MALACHER, P., KOURILSKY, P., EVEN, J., FAVROT, M.: Restriction of the T-cell repertoire in tumor-infiltrating lymphocytes from nine patients with renal-cell carcinoma. Relevance of the CDR3 length analysis for the identification of *in situ* clonal T-cell expansions. *Int. J. Cancer* 66: 201-208 (1996).

- [122] YRON, I., WOOD, T. A., SPIESS, P. J., ROSENBERG, S. A.: In vivo growth of murine T-cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J. Immunol.* 125: 238–244 (1980).
- [123] TOPALIAN, S. L., SOLOMON, D., AVIS, F. P., CHANG, A. E., FREERSEN, D. L., LINEHAN, W. M., LOTZE, M. T., ROBERTSON, C. N., SEIPP, C. A., SIMON, P.: Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant IL-2: A pilot study. *J. Clin. Oncol.* 6: 839–853 (1988).
- [124] DILLMAN, R. O., CHURCH, C., OLDHAM, R. K.: A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 plus in 788 patients with cancer. The National Biotherapy Study Group Experience. *Cancer* 72: 2358–2370 (1993).
- [125] BUKOWSKI, R. M., SHARFMAN, W., MURTHY, S.: Clinical results and characterization of tumor-infiltrating lymphocytes with or without recombinant interleukin-2 in human metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 51: 4199–4205 (1991).
- [126] PIERCE, W. C., BELLEDEGRUN, A., DEKERNION, J.: Immunotherapy of patients with metastatic renal cell carcinoma (RCCa) using tumor infiltrating lymphocytes (TIL) in combination with an outpatient regimen of interleukin-2 (IL-2) with or without interferon alpha (IFN-alpha): UCLA Kidney Program. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 13: 238 (Abstr. 736) (1994).
- [127] FIGLIN, R. A., GITLITZ, B. J., FRANKLIN, J., DOREY, E., RAUCH, J., DEKERNION, J., BELLEDEGRUN, A.: Long term survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with IL-2 based immunotherapy with or without tumor infiltrating lymphocytes: the UCLA kidney cancer program. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 32nd Ann Meeting, May 18–21, 13: 265 (Abstr. #699) (1996).
- [128] OOSTERWIJK, E., DEBRUYNE, F. M.: Radiolabeled monoclonal antibody G250 in renal cell carcinoma. *World J. Urol.* 13: 186–190 (1995).
- [129] MICKISCH, G. H., PAI, L. H., SIEGSMUND, M., CAMPAIN, J., GOTTESMAN, M. N., PASTAN, I.: Pseudomonas exotoxin conjugated to monoclonal antibody MRK16 specifically kills multidrug resistant cells in cultured renal carcinomas and in MDR-transgenic mice. *J. Urol.* 149: 174–178 (1993).
- [130] ZHU, Z., GHOSE, T., LEE, S. H., FERNANDEZ, L. A., KERR, L. A., DONOHUE, J. H., MCKEAN, D. J.: Tumor localization and therapeutic potential of an antitumor-anti-CD3 heteroconjugate antibody in human renal cell carcinoma xenograft models. *Cancer Let* 86: 127–134 (1994).
- [131] JANSSEN, R. A., KROESEN, B. J., BUTER, J., MESANDER, G., SLEIJFER, D. T., THE, T. H., MULDER, N. H., DE LEIJ, L.: Immunomodulatory effects of intravenous BIS-1 F(ab')₂ administration in renal cell cancer patients. *Brit. J. Cancer* 72: 795–799 (1995).
- [132] KROESEN, B. J., JANSSEN, R. A., BUTER, J., NIEKEN, J., SEIJFER, D. T., MULDER, N. H., DE LEIJ, L.: Bispecific monoclonal antibodies for intravenous treatment of carcinoma patients: immunobiologic aspects. *J. Hematother.* 4: 409–414 (1995).
- [133] KIM, B., LOUIE, A. C.: Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission. *Arch. Surg.* 127: 1343–1349 (1992).
- [134] SHERRY, R. M., PASS, H. I., ROSENBERG, S. A., WANG, J. C.: Surgical resection of metastatic renal cell carcinoma and melanoma after response to interleukin-2-based immunotherapy. *Cancer* 69: 1850–1855 (1992).
- [135] MINAMOTO, S., TREISMAN, J., HANKINS, W. D., SUGAMURA, K., ROSENBERG, S. A.: Acquired erythropoietin responsiveness of interleukin-2-dependent T lymphocytes retrovirally transduced with genes encoding chimeric erythropoietin/interleukin-2 receptors. *Blood* 86: 2281–2287 (1995).
- [136] TREISMAN, J., HWU, P., MINAMOTO, S., SHAFER, G. E., COWHERD, R., MORGAN, R. A., ROSENBERG, S. A.: Interleukin-2-transduced lymphocytes grow in an autocrine fashion and remain responsive to antigen. *Blood* 85: 139–145 (1995).

- [137] TREISMAN, J., HWU, P., YANNELLI, J. R., SHAFER, G. E., COWHERD, R., SAMID, D., ROSENBERG, S. A.: Upregulation of tumor necrosis factor- α production by retrovirally transduced human tumor infiltrating lymphocytes using retinoic acid. *Cell Immun.* 156: 448–457 (1994).
- [138] ITOH, Y., KOSHITA, Y., TAKAHASHI, M., WATANABE, N., KOHGO, Y., NIITSU, Y.: Characterization of tumor-necrosis-factor-gene-transduced tumor-infiltrating lymphocytes from ascites fluid of cancer patients: analysis of cytotoxic activity, growth rate, adhesion molecule expression and cytokine production. *Cancer Immunol. Immunother.* 49: 95–102 (1995).
- [139] MELIEF, C. J. M.: Tumor eradication by adoptive transfer of cytotoxic T-lymphocytes. *Adv. Cancer Res.* 58: 143 (1992).
- [140] YOSHIZAWA, H., CHANG, A. E., SHU, S.: Specific adoptive immunotherapy mediated by tumordraining lymph node cells sequentially activated with anti-CD3 and IL-2. *J. Immunol.* 147: 729–737 (1991).
- [141] HORVATH, J., SINKOVICS, J. G.: Adoptive immunotherapy with activated peripheral blood lymphocytes. *Leukemia* 8: (Suppl. 1) S121–S126 (1994).
- [142] SINKOVICS, J. G., HORVATH, J., HORAK, A.: Lymphocytes Cytotoxic to Human Tumor Cells. *Proc. of the XVI Int'l Cancer Congress*, New Delhi, India, Munduzzi Editore, Bologna, Italy, pp. 93–102 (1994).
- [143] CHANG, A. E., ARUGA, A., CAMERON, M. J., SONDAK, V. K., NORMALLE, D. P., FOX, B. A., SHU, S.: Adoptive immunotherapy with vaccine-primed lymph node cells secondarily activated with anti-CD3 and interleukin-2. *J. Clin. Oncol.* 15: 796–807 (1997).
- [144] YOSHIDA, S., TANAKA, R., TAKAI, N., ONO, K.: Local administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with malignant brain tumors. *Cancer Res.* 48: 5011–5016 (1988).
- [145] KEILHOLZ, U., SCHLAG, P., TILGEN, W., BRADO, B., GALM, E., GÖRICH, J., KAUFFMANN, G. W., MÖLLER, P., SCHNEIDER, S., HUNSTEIN, W.: Regional administration of lymphokine-activated killer cells can be superior to intravenous application. *Cancer* 69: 2172–2175 (1992).

Nephronkímélő sebészet a vesesejtes rák kezelésében

K. Taari

Bevezetés

A vesesejtes rák a legfontosabb felső húgyúti, rosszindulatú daganat felnőttkorban. Incidenciája az elmúlt évtizedben lassú növekedést mutatott. Finnországban 1990-ben férfiaknál 341, nőknél 255 új esetet diagnosztizáltak [9]. A lokalizált veserák szokásos kezelése: nephrectomia regionális nyirokcsomó-disszekcióval vagy anélkül.

Egyre növekszik a parciális nephrectomia szerepe a veserákok kezelésében, mivel a noninvazív képalkotó vizsgálatokkal (ultraszonográfia, computertomográfia) egyre gyakrabban fedeznek fel kis carcinomákat incidentálisan, másrészt a vesemegtartó műtétek utáni hosszú távú túlélési arány elég jó [20, 24, 46].

Hatékony kemoterápiás kezelést még nem találtak e betegségek kezelésére.

A vesereszekció története

Az első parciális nephrectomiát feltehetően Wells végezte (véletlenül) 1884-ben, amikor perirenalis fibrolipomát távolított el [49]. 1887-ben Czerny szándékosan végzett parciális nephrectomiát angiosarcoma eltávolítása céljából [12]. Ezt az eljárást kezdetben ritkán alkalmazták a gyakori, súlyos szövődmények miatt (erős intra- vagy posztoperatív vérzés, infekció és vizeletfistulák), amelyek reoperációt igényeltek [48].

Az érdeklődést a parciális nephrectomia iránt vesetumorok kezelésében Vermooten élesztette újra [50]. Javaslatára szerint a perifériás, tokkal rendelkező vesetumorokat úgy szabad kimetszeni, hogy körülötte egészséges parenchyma maradjon vissza, akkor is, ha az ellenoldali vese ép.

1969-ben Robson és munkatársai kimutatták, hogy a veserák miatt végzett nephrectomia után, ha a Gerota-fasciát is eltávolították (radikális neph-

rectomia), hosszabb volt a túlélés, mint a pericapsularis (egyszerű) nephrectomia után. Lokalizált veserákban a radikális nephrectomia előnye a parciálissal szemben jelenleg nem egyértelmű, és randomizált, prospektív tanulmányt sem végeztek még a két kezelési forma összehasonlítására [19, 39]. Az utóbbi időben a képalkotó vizsgálatokkal (UH, CT) egyre nagyobb számban incidentálisan felfedezett vesetumorok, valamint a módszerrel elért kiváló hosszú távú túlélési arányok a vesemegtartó műtétek felé terelték a figyelmet. A módszerről nyert széles körű tapasztalat igazolta, hogy a vesemegtartó műtetet biztonságosan, alacsony morbiditással, a vese-funkció megőrzésével és a tartós túlélés reményében lehet végezni sok betegnél.

A vesereszekció indikációja

A vesesejtes rákot sebészileg a hagyományos radikális nephrectomiával kezelik, amely során a vesét a zsírostokkal, a Gerota-fasciával és mellékvesével együtt távolítják el [41]. Robson azon következtetését, hogy a radikális nephrectomia után szignifikánsan magasabb a túlélés, mint egyszerű nephrectomia után, annak alapján vonta le, hogy a saját eredményeit retrospektív hasonlította össze a régebbiekkel. Randomizált, prospektív tanulmányt nem végeztek következtetéseinek igazolására [25].

A vesemegtartó műtet elfogadottan akkor indikált, ha egyidejűleg kétoldali a veserák vagy funkcionálisan szoliter vesében van. Javallt a vesemegtartó műtet egyoldali veserákban is, ha az ellenoldali vese funkciója valamilyen betegség progressziója folytán károsodhat, mint pl. vesekövesség, hydronephrosis, krónikus pyelonephritis, veseartéria-szűkület, ureter-reflux vagy olyan szisztémás betegség, mint a diabetes vagy a nephrosclerosis [19]. Azokat a betegeket, akiknek a funkcionálisan vagy anatómiailag szoliter veséjében van carcinoma, fel kell világosítani az átmeneti vagy permanens dialízis műtet utáni esetleges szükségességéről. A normális vese legalább 20%-nyi működő maradékát kell megtartani, hogy a veseelégtelenséget kivédjük [30].

A parciális nephrectomia sebészi technikái

A parciális nephrectomia utáni főbb szövődmények a következők: vérzés, vizeletsipoly-képződés, ureter obstructio, veseelégtelenség és infekció [6, 32, 33]. A műteti vérzés minimalizálására ellentmondásos eredményekkel

számos technikát alkalmaztak kísérleti és klinikai tanulmányok során, mint például: különböző lézerek [45], lineáris varrógépek [3], ultrahangos sebészeti szíró [1], argonsugaras koagulátor [13, 40], mikrohullámú szövetkoagulátor [27], fibrinragasztó [18] és felszívódó membrán [43]. Kontrollált klinikai tanulmány jelenleg nem áll rendelkezésre és kísérleti is csak néhány a parciális nephrectomiánál alkalmazott különböző sebészeti eljárások összehasonlítására.

A parciális nephrectomia számos technikáját ismerjük: enucleatio, nagy harántreszekció (guillotine-reszekció), poláris-szegmentális nephrectomia a megfelelő artériaág lekötése után, ékreszekció és extracorporalis parciális nephrectomia autotranszplantációban [33]. Murphy és Best [28] az egyszerű guillotine-amputációt (nagy harántreszekció) ajánlotta az erek egyenkénti lekötésével, mint a vesét legkevésbé roncsoló eljárást. Számos szerző ezt a módszert ajánlja standard eljárásnak parciális nephrectomiában [35].

Mindegyik technika figyelembe veszi a következő alapelveket:

1. az erek korai kipreparálása;
2. ischaemiás vesekárosodás megelőzése;
3. a daganat mélyen az épben történő kimetszése;
4. a húgyutak gondos bezárása;
5. alapos vérzéscsillapítás;
6. a veseseb fedése [10, 31, 33].

A daganatot a látható szélétől legalább 1–2 cm távolságban kell kimetszeni. Vitatott az enucleatio értéke veseráknál. A fő kifogás az enucleatióval szemben, hogy nagy a veszélye a műtét után tumor bennmaradásának. Újabb tanulmányokban residualis tumorsejteket találtak a veseágyban és a pseudocapsulát infiltrálva [5, 16, 22, 42]. Ugy tűnik, biztonságosabb módosítani a hagyományos enucleatiós technikát és a tumort mélyen az ép parenchymában kimetszeni. Az ex vivo sebészet szerepe a veserák miatt végzett parciális nephrectomiában szintén kérdéses. Ex vivo parciális nephrectomia és autotranszplantáció után gyakrabban fordul elő átmeneti vagy permanens veseelégtelenség, jelenleg ez a technika ritkán javallt [30].

Klinikai eredmények

Számos beszámoló jelent meg kiváló túlélési arányról lokális veserák miatt végzett vesemegtartó műtétek után [4, 7, 15, 21, 23, 25, 34, 39, 47]. A betegségre specifikus átlagos túlélési arány 78–96% között változott (átlag 88%).

A rák miatt végzett vesemegtartó műtétek fő hátránya a lokális tumorrecidíva kockázata, amely az újabb beszámolók szerint 0–10,2% között változott (átlag 5,8%) [4, 7, 15, 21, 23, 25, 34, 39, 47].

A helyi recidívát a primer tumor tökéletlen kimetszése vagy multiplex vesetumor okozhatja. Magas multiplex vesetumor-incidenciáról számoltak be von Hippel-Lindau-betegségben [32, 36, 46].

A multicentrikus előfordulás sporadikus veserák esetén 7–20% között változott [8, 26]. Az előzőleg nem ismert multifokális daganat valódi kockázata egy friss tanulmány szerint 6% volt, ami megfelel a helyi recidíva gyakoriságának egy másik közleményben [16]. Néhány esetben a veserák miatt végzett szervmegtartó műtét után kialakult helyi recidívát a daganat multicentrikussága okozhatta.

Szervmegtartó veseműtét ép ellenoldali vese esetén

A szervmegtartó műtét szerepének megítélése féloldali veserák és ép ellenoldali vese esetén ellentmondásos. Az ultrahangos és computertomográfiás vizsgálatok széles körű alkalmazása megnövelte a véletlenül felfedezett vesecarcinomák számát. Ezek az incidentálisan felfedezett tumorok általában kicsik, alacsony stádiumban vannak és feltehetően jobb a prognózisuk is [14, 17, 29, 44]. Egy új keletű klinikai tanulmány mindössze 1%-os recidívaarányt talált incidentálisan felfedezett veserák miatt végzett szervmegtartó műtét után [20].

Egyre több szerző számol be kiváló eredményekről féloldali veserák miatt végzett szervmegtartó műtétek után olyan betegeknel, akiknek az ellenoldali veséje ép volt. A közelmúltban írt tanulmányokban 90–100% közötti túlélési arányról tudósítanak 3, 4 éves átlagos utánkövetéssel [4, 7, 25, 37, 39, 47]. Az átlagos tumorméret ezekben a tanulmányokban mindig 3,5 cm alatt maradt. A kis tumorméret alapján történő betegkiválasztás lényeges tényezőnek látszik a parenchymakímélő sebészet jó műtéti eredményeiben [19].

Még nem végeztek randomizált, prospektív tanulmányt a szervmegtartó műtét és a radikális nephrectomia eredményeinek összehasonlítására kis, lokalizált veserák kezelésében.

Von Hippel-Lindau-betegség

A von Hippel-Lindau-kór egy autoszomálisan, dominánsan öröklődő betegség, melyet az agyban és a gerincvelőben elhelyezkedő haemangioblastomák, retinaangiomák, pancreasciszták és -daganatok, pheochromocytomák, epididymis cystadenomák, veseciszták és -carcinomák jellemeznek [11].

Egyes közleményekben a multifokális veserák magas incidenciájáról számoltak be von Hippel-Lindau-betegségben [32, 36]. A von Hippel-Lindau-kórban szenvedő betegek 8–63%-ában alakul ki vesesejtes rák, és e betegek mintegy egyharmada hal meg a daganatáttét miatt [11]. A vesedaganatok kezelésében ezeknél a betegeknél a kétoldali nephrectomia és esetleg transzplantáció vagy szervmegtartó műtét jön szóba. Újabban végzett tanulmányok azt hangsúlyozzák, hogy szervmegtartó műtét esetén az összes megtalált vesecisztát el kell távolítani, ha ezt biztonságosan el lehet végezni, mert tüzetes patológiai vizsgálattal a ciszták 21%-át találták malignusnak [38].

Szervmegtartó műtét előrehaladott vesesejtes rákban

A szervmegtartó műtét szerepe a kiterjedt lokális, illetve áttétes veserák kezelésében nem tisztázott. Nagyobb a posztoperatív recidíva előfordulása szervmegtartó műtét után, ha vénás érintettség is van [2]. Csak kevés adat áll rendelkezésre veserák miatt végzett szervmegtartó műtétről, ha már nyirokcsomó- és távoli áttétek is vannak. Jelenleg a szervmegtartó műtét kontraindikált ilyen esetekben.

Irodalom

- [1] ADDONIZIO, J. C., CHOUDHURY, M. S., SAYEGH, N., CHOPP, R. T.: Cavitron ultrasonic surgical aspirator. Applications in urologic surgery. *Urology* 23: 417 (1984).
- [2] Angermeier, K. W., Novick, A. C., Streem, S. B., Montie, J. E.: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. *J. Urol.* 144: 1352 (1990).
- [3] Baniel, J., Schein, M.: Partial nephrectomy using a linear stapling device. *Br. J. Urol.* 69: 218 (1992).
- [4] Bazeed, M. A., Schärfe, T., Becht, E., Jurincic, C., Alken, P., Thüroff, J. W.: Conservative surgery of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 12: 238 (1986).
- [5] Blackley, S. K., Ladaga, L., Woolfitt, R. A., Schellhammer, P. F.: Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. *J. Urol.* 140 (1988).
- [6] Campbell, S. C., Novick, A. C., Streem, S. B., Klein, E., Licht, M.: Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J. Urol.* 151: 1177 (1994).
- [7] Carini, M., Selli, C., Barbanti, G., Lapini, A., Turini, D., Costantini, A.: Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: clinical experience and reappraisal of indications. *J. Urol.* 140: 725 (1988).
- [8] Cheng, W. S., Farrow, G. M., Zincke, H.: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J. Urol.* 146: 1221 (1991).

- [9] Finnish Cancer Registry – The Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research. Cancer Incidence in Finland 1989 and 1990. Cancer Statistics of the National Agency for Welfare and Health. Cancer Society of Finland, Helsinki, pp. 8–9 (1992).
- [10] FLANIGAN, R. C.: Partial nephrectomy and tumor enucleation. In: Urologic surgery. GLENN, J. E. (ed.). J. B. LIPPINCOTT, Philadelphia, pp. 51–59 (1991).
- [11] GLENN, G., CHOYKE, P., ZBAR, B., LINEHAN, W. M.: Von Hippel-Lindau disease: clinical review and molecular genetics. *Probl. Urol.* 4: 312 (1990).
- [12] HERCZEL, E.: Über Nierenexstirpation. *Beitr. Klin. Chir.* 6: 485 (1890).
- [13] HERNANDEZ, A. D., SMITH, J. A. JR., JEPSON, K. G., TERREROS, D. A.: A controlled study of the argon beam coagulator for partial nephrectomy. *J. Urol.* 143: 1062 (1990).
- [14] HONKALA, V., KONTTURI, M.: Incidentally detected renal carcinoma. *Ann. Chir. Gynaecol.* 77: 114 (1988).
- [15] JACOBS, S. C., BERG, S. I., LAWSON, R. K.: Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision. *Cancer* 46: 2341 (1980).
- [16] KLETSCHER, B. A., QIAN, J., BOSTWICK, D. G., ANDREWS, P. E., ZINCKE, H.: Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: Influence of histological pattern, grade, number, size, volume and desoxyribonucleic acid ploidy. *J. Urol.* 153: 904 (1995).
- [17] KONNAK, J. W., GROSSMAN, H. B.: Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J. Urol.* 134: 1094–1096 (1985).
- [18] LEVINSON, A. K., SWANSON, D. A., JOHNSON, D. E., GRESKOVICH, F. J. III, STEPHENSON, R. A., LICHTIGER, B.: Fibrin glue for partial nephrectomy. *Urology* 38: 314 (1991).
- [19] LICHT, M. R., NOVICK, A. C.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 149: 1 (1993).
- [20] LICHT, M. R., NOVICK, A. C., GOORMASTIC, M.: Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J. Urol.* 152: 39 (1994).
- [21] MARBERGER, M., PUGH, R. C. B., AUVERT, J., BERTERMANN, H., COSTANTINI, A., GAMMELGAARD, P. A., PETTERSON, S., WICKHAM, J. E. A.: Conservative surgery of renal carcinoma: the EIRSS experience. *Br. J. Urol.* 53: 528 (1981).
- [22] MARSHALL, F. F., TAXY, J. B., FISHMAN, E. K., CHANG, R.: The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 135: 231 (1986).
- [23] MARSHALL, F. F., WALSH, P. C.: In situ management of renal tumors: renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 131: 1045 (1984).
- [24] MONTIE, J. E., NOVICK, A. C.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 140: 129 (1988).
- [25] MORGAN, W. R., ZINCKE, H.: Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J. Urol.* 144: 852 (1990).
- [26] MUKAMEL, E., KONICHEZKY, M., ENGELSTEIN, D., SERVADIO, C.: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J. Urol.* 140: 22 (1988).
- [27] MURAKI, J., CORD, J., ADDONIZIO, J. C., ESHGHI, M., SCHWALB, D. M., ARMENAKAS, N., NAGAMATSU, G. R.: Application of microwave tissue coagulation in partial nephrectomy. *Urology* 37: 282 (1991).
- [28] MURPHY, J. J., BEST, R.: The healing of renal wounds: I. Partial nephrectomy. *J. Urol.* 78: 504 (1957).
- [29] NAKANO, E., IWASAKI, A., SEGUCHI, T., KOKADO, Y., YOSHIOKA, T., SUGAO, H., KOIDE, T.: Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 21: 294 (1992).
- [30] NOVICK, A. C.: Renal-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North. Am.* 20: 277 (1993).
- [31] NOVICK, A. C., STRAFFON, R. A.: Management of locally recurrent renal cell carcinoma after partial nephrectomy. *J. Urol.* 138: 607 (1987).

- [32] NOVICK, A. C., STREEM, S. B.: Long-term followup after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J. Urol.* 147: 1488 (1992a).
- [33] NOVICK, A. C., STREEM, S. B.: Surgery of the kidney. In: CAMPBELL'S urology. WALSH, P. C., RETIK, A. B., STAMEY, T. A., VAUGHAN, E. D. JR. (ed.). W. B. SAUNDERS, Philadelphia, pp. 2413–2500 (1992b).
- [34] NOVICK, A. C., STREEM, S., MONTIE, J. E., PONTES, J. E., SIEGEL, S., MONTAGUE, D. K., GOORMASTIC, M.: Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J. Urol.* 141: 835 (1989).
- [35] ORAVISTO, K. J.: Transverse partial nephrectomy. *Acta Chir. Scand.* 130: 331 (1965).
- [36] PEARSON, J. C., WEISS, J., TANAGHO, E. A.: A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J. Urol.* 124: 910 (1980).
- [37] PETRITSCH, P. H., RAUCHENWALD, M., ZECHNER, O., LUDVIK, W., PUMMER, K., URLESBERGER, H., EBERLE, J., JOOS, H., KAUFMAN, F., KUGLER, W., DECRISTOFORO, A., DITTEL, E. E.: Results after organ-preserving surgery for renal cell carcinoma. An Austrian multi-center study. *Eur. Urol.* 18: 84 (1990).
- [38] POSTON, C. D., JAFFE, G. S., LUBENSKY, I. A., SOLOMON, D., ZBAR, B., LINEHAN, W. M., WALTHER, M. M.: Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J. Urol.* 153: 22 (1995).
- [39] PROVET, J., TESSLER, A., BROWN, J., GOLIMBU, M., BOSNIAK, M., MORALES, P.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. *J. Urol.* 145: 472 (1991).
- [40] QUINLAN, D. M., NASLUND, M. J., BRENDLER, C. B.: Application of argon beam coagulation in urological surgery. *J. Urol.* 147: 410 (1992).
- [41] ROBSON, C. J., CHURCHILL, B. M., ANDERSON, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 101: 297 (1969).
- [42] ROSENTHAL, C. L., KRAFT, R., ZINGG, E. J.: Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma: tumor enucleation versus partial kidney resection. *Eur. Urol.* 10: 222 (1984).
- [43] SCOTT, R., GORHAM, S. D., AITCHESON, M., BRAMWELL, S. P., SPEAKMAN, M. J., MEDDINGS, R. N.: First clinical report of a new biodegradable membrane for use in urological surgery. *Br. J. Urol.* 68: 421 (1991).
- [44] SMITH, S. J., BOSNIAK, M. A., MEGIBOW, A. J., HULNICK, D. H., HORII, S. C., RAGHAVENDRA, B. N.: Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 170: 699 (1989).
- [45] TAARI, K.: Partial nephrectomy. An experimental and clinical study. Academic dissertation. University of Helsinki, Helsinki University Press (1993).
- [46] TAARI, K., SALO, J. O., RANNIKKO, S., KÄRKKÄINEN, P., NORDLING, S., LEHTONEN, T.: Parenchyma-conserving surgery for renal cell carcinoma. *Ann. Chir. Gynaecol.* 82: 54 (1993).
- [47] VAN POPPEL, H., CLAES, H., WILLEMEN, P., OYEN, R., BAERT, L.: Is there a place for conservative surgery in the treatment of renal carcinoma? *Br. J. Urol.* 67: 129 (1991).
- [48] WEIN, A. J., CARPINIELLO, V. L., MULHOLLAND, S. G., MURPHY, J. J.: Partial nephrectomy. Review of 80 cases emphasizing its role in management of localized renal stone disease. *Urology* 10: 193 (1977).
- [49] WELLS, S.: Successful removal of two solid circum renal tumours. *Br. Med. J.* 1: 758 (1884).
- [50] VERMOOTEN, V.: Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear cell carcinoma. *J. Urol.* 64: 200 (1950).

A vese- és ureterdaganatok sugárterápiája

Németh György

A vese- és ureterdaganatok együttes tárgyalását az indokolja, hogy az utóbbiak gyakran jelentkeznek primeren, több gócban, egyidejűleg a vesemedencében és az ureter különböző szakaszain. Az alsó ureterszakaszok tumorai gyakoribbak. Sokan ezeket „lecsepegő” metasztázisként fogják fel, mivel a fiziológiás szűkület miatt a vizeletelfolyás akadályozottabb, ennek megfelelően a tumor implantálódhat.

A vesetumorokat két nagy csoportra oszthatjuk: a veseparenchyma és a vesemedence tumoraira.

Parenchymatumorok

A parenchymatumorok között a felnőttkorban a vesesejtes carcinoma (veseadenocarcinoma, hypernephroma, Grawitz-tumor) a leggyakoribb. A férfiak–nők aránya 2:1. A kétoldali malignus vesedaganat (szinkrón vagy aszinkrón) igen ritka és csak az esetek 1,5%-ában fordul elő.

Parenchymatumorok sugárterápiája

Minden esetben a tumor radikális műtéti eltávolítására kell törekedni. A parenchymatumorok a sugárterápiára csak gyengén reagálnak. Megkülönböztethetünk preoperatív, posztoperatív, terápiás és palliatív sugárterápiát.

A preoperatív sugárterápiával kapcsolatosan kevés a klinikai tapasztalat. A szerzők által ajánlott dózis 20–48 Gy összgócdózis között változik [4, 8].

A posztoperatív besugárzásnál az ajánlott összgócdózis 45 és 60 Gy között mozog a különböző szerzők szerint. Nem áll rendelkezésre bizonyító erejű nagy beteganyag ennek egyöntetű ajánlására. Mégis bizonyos indikációk alapján javasoljuk a posztoperatív sugárterápiát, melyek a követ-

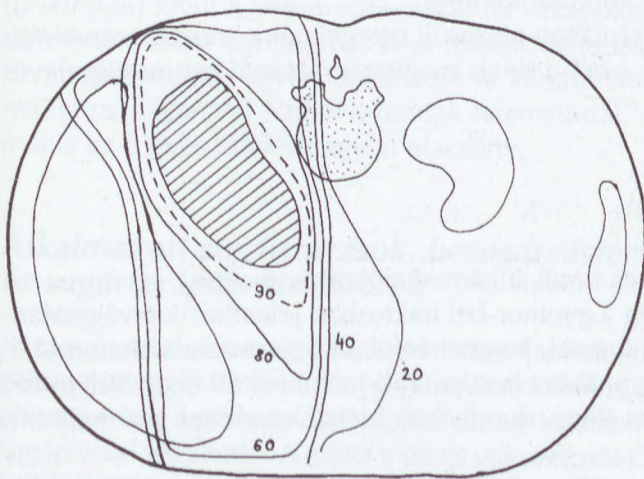
kezők: a tumor a vesetokot áttörte, nyirokcsomó-metasztázist adott, vénába tört, a vesemedencét infiltrálta, a műtét nem volt radikális, a tumor szövettanilag magas malignitású [10]. Mások az előzőeken kívül a vese körüli zsírszövet infiltrációjánál a műtét közben történt tumoros szóródás (kontamináció) veszélyénél is javasolják a posztoperatív sugárkezelést a fenti kritériumokon kívül [2].

A terápiás besugárzás csak inoperábilis esetekben jöhet szóba. Az összgócdózis 50 Gy/5 hét, mely szűkített mezőből 10 Gy/5 nap boost-kezelés formájában egészíthető ki.

A palliatív sugárterápia leginkább szoliter csontmetasztázisnál jön szóba. Multiplex csontmetasztázisok közül csak azokat sugarazzuk be, melyeknél a fraktúra veszélye fennáll. Szoliter agyi metasztázisnál, műtét után vagy palliatív célból a sugárterápia megkísérelhető [5]. Az összgócdózist mindig a tumorkiterjedés és a beteg általános állapota határozza meg.

Alkalmazott sugárforrások, besugárzástervezés és sugárterápiás módszerek

Sugárforrásként legalább 6 MV energiájú fotonbesugárzás ajánlott, de a testkörfogattól függően természetesen magasabb energiák is szükségesek lehetnek [7]. Általánosan elfogadott az elülső és hátsó opponáló mezőkből, valamint az ehhez csatlakozó hátsó ferdéből történő besugárzás, mely a legjobb dóziseloszlást mutatja (1. ábra). A műtét előtt és után végzett CT-,



1. ábra. Az izodózisgörbék (20–40–60–80%) alakulása a jobb oldali veseágy és a paraaortalis régió elülső és hátsó opponáló és jobb hátsó döntött mezőből 6 MV fotonnal történő besugárzásánál

III. sz. e. MR-vizsgálatok nélkülözhetetlenek a céltérfogat meghatározásához. Csak CT-vezérelt 3D besugárzástervezés biztosítja a környező sugárérzékeny és kímélendő szervek megfelelő sugárvédelmét. Az ellenoldali vese 15 Gy-nél többet semmiképp sem kaphat [1], tekintettel arra, hogy magasabb dózisnál súlyos károsodással kell számolni az amúgy is egyoldali vesénél. A céltérfogat posztoperatív besugárzásnál a veseágyat és a paraaortalis, illetve paracavalis nyirokutakat foglalja magába. Sajnos a műtét időpontjában az esetek 20%-ában már nyirokcsomó-metasztázisok állnak fenn. Kis tumornál (5 cm átmérő alatt) viszont igen ritka a lymphogén metasztázis. Igen lényeges, hogy a besugárzástervezést követően minden nap minden mezőt sugárkezeljünk.

Kritikus szervek sugárvédelme

Itt elsősorban az ellenoldali vesére, májra, vékonybelekre, gyomorra, pancreasra és a gerincvelőre kell tekintettel lenni. Nagyban segíti ezen szervek védelmét, ha a műtét kapcsán intraoperatív clipsszel megjelölik a besugárzandó területet. A toleranciadózis az egyes szerveknél a következő:

ellenoldali ép vese	15 Gy,
máj	20 Gy,
gerincvelő	30 Gy,
intestinum	30 Gy.

A májnak csupán az 1/3-a lehet a sugárnyaláiban, mivel ellenkező esetben komoly májkárosodással kell számolnunk.

Az előzetesen kemoterápiában részesült betegeknél a kritikus szervek toleranciadózisa csökkent, ezért a dózis meghatározásánál ezt mindig figyelembe kell venni.

Sugármellékhatások

A mellékhatásokat korai és késői sugárreakciókra oszthatjuk.

Korai mellékhatás főleg a gyomor-bél traktusban jelentkezik étvágytalansággal, hányingerrel, hányással, hasmenéssel járó gastroenteritis formájában. Ezek súlyossága leginkább a besugárzási technikáktól függ. Súlyosabb sugárreakció jelentkezik ileus, duodenalis ulcus, icterussal járó hepatitis formájában is.

Késői mellékhatásként vékonybélstenosis és radiogén myelitis jelentkezhet.

Sugárterápiás eredmények

Az összes stádiumra vonatkoztatva az 5 éves túlélés radikális műtét és sugárterápia végzése után 50%. Pozitív nyirokcsomó esetében az 5 éves túlélés 33%-ra csökken [3].

A sugárkezelt betegek gondozása

A kezelés alatt a bőr vizsgálata és a bélfunkciók ellenőrzése az elsődleges. A hasmenést azonnal kezelni kell, hogy a sugárterápiát ne kelljen szüneteltetni. Hetente egy alkalommal ajánlott a hasi UH-vizsgálat a necrosis, beolvadás, bevérzés mielőbbi diagnosztizálása céljából. Ugyancsak javasolt a vérkép és vörösvérsejtszám, valamint a trombocytaszám hetenkénti vizsgálata. Az utóbbira a besugárzott májvolumen funkcionális ellenőrzése miatt van szükség.

A kezelés után 6 héttel végezzük az első kontrollt, utána 3 havonként (vérkép, szüllyedés, kreatinin, alkalikus foszfatáz, gamma-GT, vizelet, mellkasröntgen, hasi UH, szükség esetén csontszcintigráfia).

Veseüregrendszeri és uretertumorok

A vesemedencéből kiinduló transitionalis-sejtes tumorok, valamint a lap-hámrákok a vesetumorok 15%-át teszik ki. A férfi-nő arány itt 1:1. Ezen tumorokon kívül a vesemedencéből, ha ritkábban is, de adenocarcinoma, differenciálatlan carcinoma, nephroblast daganatok (pl. Wilms-tumor) és nem hámeredetű, kevert daganatok is kiindulhatnak. A veseüregrendszer malignus daganatai hamar okoznak haematuriát, így korán felismerhetők, mégis az 5 éves túlélés nagyon alacsony.

Alkalmazott sugárforrások, besugárzástervezés és sugárterápiás módszerek

Mint a parenchymatumoroknál már megállapítottuk, ezek a daganatok is sugárérzékenyek. Az eredmények javulása kizárólag a radikális műtétet követő posztoperatív sugárkezeléstől várható, mely legalább 6 MV energiájú fotonbesugárzással végzendő. A műtét előtt és után végzett CT-, illetve szükség esetén MR-vizsgálatok itt is nélkülözhetetlenek a céltérfogat pontos meghatározásához. A CT-vezérelt 3D besugárzástervezés biztosítja legjobban a homogén dóziseloszlást a céltérfogatban. A besugárzendő mezők felvétele annyiban kü-

lönbözik a parenchymatumoroktól, hogy a vesemedence-tumrok gyakran adnak paraaortalis és paracavalis nyirokcsomó-áttéteket, ezért ezen nyirokutakat is be kell sugarazni. A vesemedence- és uretertumorok gyakori multicentricitása miatt a veseágy és ureterágy, valamint az ipsilateralis trigonum besugárzása is ajánlatos a műtéti specimen szövettani feldolgozásától függően. Az összgócdózis 50 Gy/5 hét, napi 2 Gy-s frakciókkal, melyet 10 Gy/5 frakció boost-kezelés formájában egészíthetünk ki szűkített mezőből. Az uretertumoroknál a felső harmadi tumorok az aortalis és cavalis nyirokcsomóba, míg a középső harmadi daganatok az iliaca-communis nyirokcsomóba adnak áttétet. Az ureter alsó harmadának tumorai a paravesicalis, illetve az obturatorius nyirokcsomó-csoportba metasztatizálnak. A posztoperatív sugárterápiával kombinált radikális műtét a metasztatizálódási lehetőségek sokfélesége miatt jobb eredményt biztosít, mint az egyedüli radikális műtét [6].

Kritikus szervek sugárvédelme és sugárreakció

A kritikus szervek azonosak a parenchymatumoroknál említettekkel. A sugárreakciók abban különböznek a parenchymatumorok sugárterápiájánál leírtakétól, hogy a sugár okozta gyulladások az esetek 30–40%-ában főleg a duodenumban és a jejunumban lépnek fel és a jobb oldali nyirokláncbesugárzottaknál gyakoribbak a bal oldalon kezeltéknél [9].

Sugárterápiás eredmények

Az irodalomban ismertettett kisszámú beteganyag miatt a terápiás eredmények igen különbözőek. Az 5 éves túlélés 30 és 60% között változik. Egyértelműen kimutatható volt azonban, hogy a nephro-ureterectomián és posztoperatív sugárkezelésen átesett betegek gyógyulási esélyei jobbák, mint az egyedül műtötteké.

A sugárkezelt betegek gondozása

A gondozás frekvenciája és a vizsgálatok menete azonos az operált és sugárkezelt parenchymatumoros betegekével. A különbség csak az, hogy különös figyelmet kell fordítani a húgyhólyagra. Rendszeresen cisztoszkópiát is kell végezni, mivel ezen tumorok a multicentricitás miatt a műtétet és sugárkezelést követően daganatrecidívát képezhetnek a hólyagban is.

Irodalom

- [1] BÖTTCHER, H. D., SCHNEPPER, E.: Zur Ätiologie, Klinik und Prognose der Strahlen-nephritis. *Strahlentherapie* 159: 168–172 (1983).
- [2] BRADY, L. W.: Carcinoma of the kidney: the role of radiation therapy. *Semin. Oncol.* 10: 417 (1983).
- [3] deKERNION, J. B., BERRY, D.: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 45: 1947–1956 (1980).
- [4] LINEHAN, W. M., SHIPLEY, W. V., LONGO, D. L.: Cancer of the kidney and urether. In: DE VITA, V. T., HELLMANN, S., ROSENBERG, S. A.: *Cancer: principles and practice of oncology*, 3rd ed. Lippincot, Philadelphia 979 (1989).
- [5] MAOR, M. H., FRIAS, A. E., OSWALD, M. J.: Palliative radiotherapy of brain metas-tases in renal cell carcinoma. *Cancer* 62: 1912–1917 (1988).
- [6] MÜLLER, R. P., SCHMIDT, H., SCHNEPPER, E.: Möglichkeit der Strahlentherapie bei Nierenbecken- und Ureterkarzinomen. *Med. Welt.* 35: 846–851 (1984).
- [7] NÉMETH, G., KUTTIG, H.: *Isodose Atlas*. Martinus Nijhoff. The Hague–Boston–Lon-don (1981).
- [8] PEARSE, H. D.: The kidney. In: MOSS, W. T., COX, J. D.: *Radiation oncology: ratio-nale, technique, results*. Mosby, St. Louis 416 (1989).
- [9] SCHWARZBACH, C., KAMMERER, R.: Radiogene Veränderungen am Duodenum und Jejunum nach Strahlentherapie malignes Nierentumoren. *Radiol. Diagn.* 24: 165–174 (1983).
- [10] WANNENMACHER, M.: Präoperative Strahlentherapie des Hypernephroms. *Radiologe* 20: 592–595 (1980).

Urológiai daganatok tüdőmetasztázisainak sebészi kezelése

Besznyák István

Távoli áttét megjelenése malignus tumor esetén egyértelmű jele annak, hogy a folyamat már nem lokalizált, a szervezetben elvben bármely szervben előfordulhatnak daganatsejtek, így a lokális jellegű gyógyító ténykedésnek – s a sebészi beavatkozás egyértelműen ilyen – sok értelme nem lehet. Ilyenkor a műtétet – eltekintve a metasztázis szövődménye által okozott közvetlen életveszélyt elhárító, ún. onkológiai sürgősségi beavatkozástól – értelmetlennek, abszurdnak, legjobb esetben hibásan értékelt segíteni akarásnak tarthatjuk. Bár az irodalomban Divis 1926-ban, majd Barney és Churchill 1939-ben hypernephroma szoliter tüdőmetasztázisa miatt végzett műtéteit említik, mint első sikeres tüdőmetastasectomiákat, tüdőáttétek eltávolításáról alig találunk közleményt századunk közepéig.

Wagner [31] adataira utalunk, aki szerint az 1960-as évekig a világirodalomban csupán kb. 100 tüdőműtétet végeztek különféle tumorok metasztázisai miatt, ez a szám napjainkig viszont már több mint 17 000!

A tüdőmetasztázis sebészete kiterjedt irodalmának részletes ismertetése meghaladná e fejezet kereteit, és nem is célja. Jelen munkánkban csak az urológiai lokalizációjú tumorok tüdőmetasztázisainak sebészi kérdéseivel foglalkozunk. Érdemi ismeretanyag és tapasztalat ezek közül is csupán a vese- és a heretumorok tüdőmetasztázisainak sebészi kezelésével kapcsolatban gyűlt össze, így a következőkben csak ezeket tárgyaljuk [1, 5, 13, 15, 16, 17, 22, 23, 26, 27, 28, 29].

A tüdőmetasztázisok sebészete 3 alapvetően fontos problémával kell hogy szembenézzon:

1. Ellentétben sok más diagnosztikus ténykedéssel, amely az orvostudományban a primer tumorok esetén a műtéti javallat felállításában a sebész rendelkezésére áll, a tüdőmetasztázisok diagnosztikája még napjaink legfejlettebb technikájának alkalmazásával sem tekinthető biztonságosnak. 3 milliméter átmérőnél kisebb daganatáttét a tüdőben nem diagnosztizálható teljes biztonsággal. Így a tüdőbeli folyamat lokalizációját, az áttétek számát

illetően – ezek ismerete alapvetően fontos volna – csak megközelítő pontosságú feltételezésekre hagykozhatunk.

2. Másik máig sem megoldott probléma, hogy nem ismerjük biztosan a malignus tumorok terjedési módját (bár vannak bizonyos pontosságú ismereteink a „nagy számok törvényei” alapján). Rendkívül nehéz megfelelni annak a preoperatív diagnosztikus követelménynek, hogy pontosan tudjuk, van-e egyéb metasztázis a szervezetben a tüdön kívül.

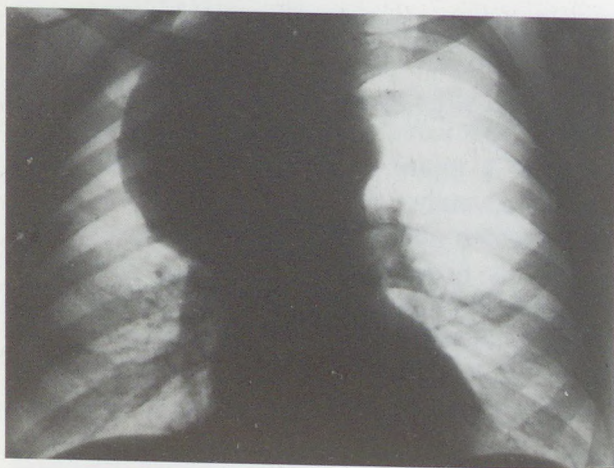
3. Igen fontos volna tudnunk azt is, hogy a daganatos folyamatban szenvedő szervezet saját védekező ereje (immun surveillance) milyen mértékű. Erre vonatkozó adataink is igen szerények. Jelentős különbség van a mindennapi gyakorlatban az egyes lokalizációjú és szövettanú tumorok, pl. osteosarcoma, colon carcinoma, hypernephroma, seminoma stb. között, mindezeket figyelembe véve az irodalmi és saját tapasztalatok alapján csak megközelítően érvényes megállapításokat tudunk tenni, amelyek nem biztos, hogy az adott egyén tüdőmetasztázisának kezelésében teljesen helytállóak lesznek. Ezek előrebocsátásával tárgyaljuk az alábbiakban azokat az alapelveket, amelyeket a vese és a *here* malignus tumorai tüdőmetasztázisaival kapcsolatban ma érvényesnek vélünk.

Tünettan

A tüdőmetasztázisok jelentős százaléka – 75–90% – első észleléskor még tünetmentes. Klinikai tüneteket általában csak akkor okoznak, ha intrabronchialisán vagy a mellhártyára terjednek. Ekkor haemoptoe, mellkasi fájdalom, obstruktív pneumonitis következtében láz, mellkasi folyadékgyülem jelentkezhet. A klinikai képet természetesen nagymértékben színezhetik az alapelbetegség következtében fellépő tünetek (haematuria, deréktáji fájdalom, hereduzzanat, vesefunkció romlásából adódó jelenségek, laboratóriumi vizsgálatok értékeiben történő változások). De manifesztálódhatnak olyan klinikai tünetek is, amelyek a primer vese- vagy heredaganatnak más szervekbe adott áttételeivel függenek össze (agyi, máj-, csontáttétek). A fentiek általában rossz prognosztikai jelek és a tüdőmetasztázis sebészi megoldhatóságát megkérdőjelezzik.

Diagnosztika

A tüdőmetasztázis általában kerekded, ovoid árnyékként manifesztálódik az ún. „*rutin*” mellkasröntgen-felvételen (1. kép). Sokkal ritkábban észlelhető bizonytalan határú foltos vagy diffúzan, „felhőszerűen” jelentkező formában. Alapelveként le kell szögeznünk, hogy éles vagy kissé elmosódott

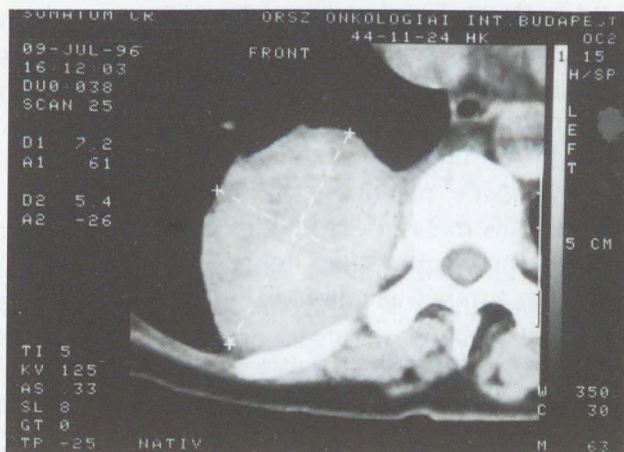


1. kép. *Here teratocarcinomájának nagykiterjedésű, szoliter metasztázisa jobb felső tüdőlebenyben*

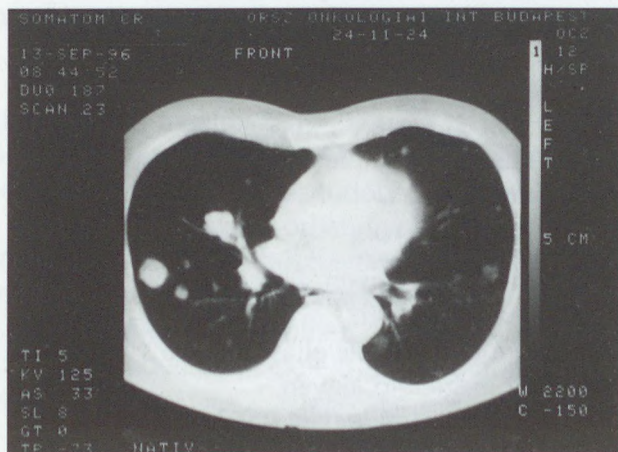
határú szoliter vagy multiplex kerekárnyékot elsősorban metasztázisnak kell tartanunk olyan egyén klinikai vizsgálata során, akinek anamnesisében daganatos megbetegedés szerepelt. Hangsúlyozottan érvényes ez akkor, ha a tumor melanoma, lágyrész-sarcoma, osteogen sarcoma, emlő-, colon carcinoma, malignus vese- vagy heredaganat, choriocarcinoma volt. Természetesen a tüdőbeli szoliter árnyék lehet második primer tumor is (főleg akkor, ha vékonytű-biopsiás vizsgálata laphámrákot (vagy adenocarcinomát) eredményez.

Több mint két évtized klinikai tapasztalatai alapján ma már egyértelmű, hogy tüdőmetasztázis gyanúja esetén a klinikai kivizsgálás alapja a *computer tomographia* (CT) (2–3. kép). Jóllehet az ún. hagyományos, lineáris rétegfelvétel is értékes információkat jelenthet, a CT az az alapvizsgálat, amelyre a tüdőmetasztázis esetleges sebészi megoldását alapoznunk kell. Ma egyetlen vizsgálómódszer sem biztosíthatja azt a pontosságot e tekintetben, amelyet a CT [11]. Sajnos ez sem mondható minden tekintetben megfelelőnek. 3 mm átmérőjűnél kisebb metasztázisok nagy biztonsággal e módszerrel sem detektálhatók, s ez – mint fent már említettük – egyben nyilvánvalóvá is teszi a tüdőmetasztázisok sebészetének egyik alapvetően gyenge pontját. Jóllehet mind több adat kerül közlésre a *magnetic resonance imaging* (MRI)-vel nyert ilyen vonatkozású eredményekről [20], azt kell mondanunk, hogy ennek értéke jelenleg nem nagyobb, mint a CT-é.

A *pozitron emissziós tomográfia* (PET) az utóbbi évtized onkológiai diagnosztikájának és – remélhetőleg – alapkutatásának is ígéretes módszere. Lényege, hogy pozitron emittáló, rövid élettartamú jelzőanyagokkal [F-dezoxi-



2. kép. Hypernephroma szoliter, jobb oldali paravertebrális áttétének CT-felvétele



3. kép. A here csírasejtes tumora multiplex tüdőmetasztázisának CT-felvétele

D-glukóz, FDG: C-(metil)-timidin, C-(metil)-carbocil-methionin] ábrázolják és mennyiségileg meghatározzák a szénhidrát-, fehérje-, nucleinsav-szintézist, amely malignus daganatokban általában fokozott. Segítségével elkülöníthetővé válnának a benignus és malignus kerekárnyékok a tüdőben is. Az Európában működő mintegy 50 PET-centrum eredményei ma még inkább csak ígéretesek e tekintetben, mintsem az idő próbáját kiállt, bizonyított tények.

Természetesen a beteg kivizsgálásában mindazon laboratóriumi módszerek is alkalmazásra kerülnek, amelyek egyéb mellkasi műtétek feltételei. Heretumorok esetén ezenkívül a *béta-HCG*, *alfa-fetoprotein* is [32]. Eszközös vizsgálatok közül bronchosopia csak akkor, ha a folyamat intrabronchialis manifesztációjára, terjedésére utaló jelek (haemoptoe, bronchus-közei radiológiai árnyék, ingerköhögés, rekedtség stb.) észlelhetők. Mint minden tüdőműtét előtt, a pulmonalis metastasectomia előtt is tisztáznunk kell *légzésfunkciós vizsgálatokkal* a respiratorikus teherbíró képességet, amelynek ismerete elengedhetetlen a műtéti javallat felállításában, illetve a műtét elvégezhetőségének megítélésében.

A tüdőmetastasectomia elvégzésének alapvető feltétele, hogy a primer tumor eltávolított legyen és sem lokális, sem egyéb szervi távoli áttétek ne legyenek. Az ezek kizárására szükséges vizsgálatok természetesen értelem-szerűen elvégzendők.

Diagnosztikai lehetőségeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy még sok kívánnivalót hagynak maguk után a tekintetben, hogy segítségükkel a műtéti javallat összes feltételeit biztosan és egyértelműen meg tudjuk határozni. Remélhető azonban, hogy – miként az orvostudomány sok más területén, így a metasztázisok sebészetéhez szükséges diagnosztikai eljárások pontosabbá válása terén is – javulni fognak a lehetőségek és az eredmények.

A tüdőmetastasectomia feltételei

A metastaticus tüdőelváltozások eltávolításának feltételei napjainkban már meglehetősen pontossággal határozhatók meg.

Ezek a következők:

1. A primer tumor kontrollált állapotban legyen.
2. Ne legyen kimutatható áttét más szervben.
3. Legyen lehetőség az összes tüdőmetasztázis eltávolítására.
4. A beteg respiratorikus állapota megfelelő legyen.
5. A műtéti kockázat elfogadható nagyságú legyen (társbetegségek).
6. Ne legyen más, a metastasectomiánál eredményesebb, kisebb kockázatú terápiás lehetőség.

Aneszteziológiai és sebészeti technika

A megfelelő cardiorespiratoricus teherbíró képességű beteg aneszteziájához ajánlatos a kettős lumenű tubussal végzett izolált intraoperatív ventilatio, vagy a nagyfrekvenciájú, ún. jet-ventillatio alkalmazása. Gondos preope-

ratív állapotfelmérés esetén – amennyiben a műtét szövődménymentesen zajlott le – intraoperatív vagy posztoperatív ventilációs zavarokkal általában nem kell számolnunk.

A műtétnél két alapelvet kell figyelembe venni:

1. Minden tumorszövetet el kell távolítani.
2. Minél több ép tüdőszövetet kell megkímélni.

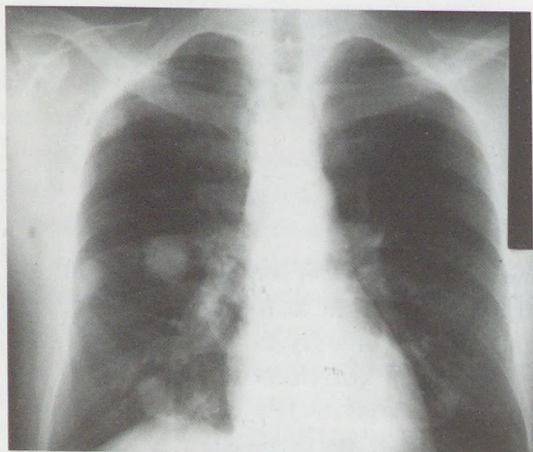
Mint már említettük, diagnosztikus lehetőségeink limitált volta miatt elengedhetetlenül fontos, hogy a tüdőparenchymát át tudjuk tapintani. Így lehet legpontosabban megítélni, hogy valójában hány makroszkóposan észlelhető metasztázis van a tüdőben. Ennek a kritériumnak nem felel meg egyértelműen és minden esetben az ún. minimal invasív vagy videoassisted thoracoscopiás eljárás [3, 4, 10, 14]. Műtéti behatolásként a megfelelő oldali thoracotomia vagy a teljes median sternotomia jön számításba. Az irodalomban nincs egyetértés a tekintetben, mikor melyiket alkalmazzuk. A median sternotomia föltétlen előnye, hogy korrekt rekonstrukció után kevésbé befolyásolja a posztoperatív légzésfunkciót, mint a thoracotomia. Egyértelmű előnye, hogy mindkét tüdő jól áttapintható. Egyértelmű hátránya, hogy paravertebrális területeken – elsősorban a bal oldali retrocardialis tüdőrészekben – elhelyezkedő áttétek nehezebben távolíthatók el ebből a behatolásból, mint thoracotomiából.

Magunk a következő álláspontot foglaljuk el.

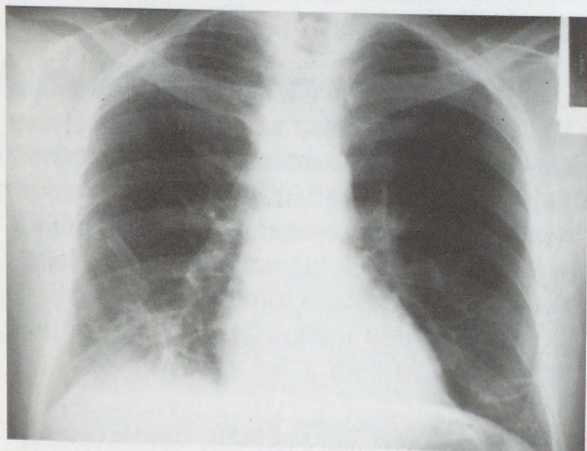
Heretumorok esetén a tüdőmetasztázis eltávolítására általában a median sternotomiát alkalmazzuk [9, 10, 25], kivéve azokat az eseteket, amelyekben a folyamat egyértelműen szoliternek tűnik, és hosszú ellenőrzés során sem manifesztálódik más tüdőbeli elváltozás [2, 18, 32].

Vesetumorok – elsősorban hypernephromák – esetén a multiplex, bilaterális metasztázisok sebészi eltávolításával szerzett tapasztalataink arra készítetnek bennünket, hogy ilyen esetekben a metastasectomiától tekintsünk el, s csak az egyoldali szoliter, illetve multiplex metasztázisokat operáljuk. Ezen esetekben a megfelelő oldali thoracotomia a behatolás módja [24] (4a–c kép).

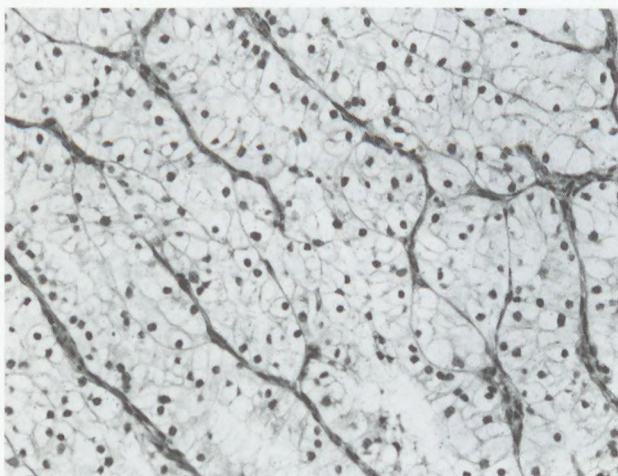
A metasztázisok eltávolítására alkalmazott műtét nagysága természetesen a metasztatikus folyamat kiterjedésétől függ. Műtéti típusként a metasztázis ékreszekcióját tartjuk „arany szabálynak”. Pár milliméteres metasztázisok enucleálhatók, ék alakban kimetszhetők. Nagyobb vagy egy lebenyre lokalizált, többes áttét esetén lobectomiára kerülhet sor. Csak pneumonectomiával megoldható metasztázisok műtéte, úgy véljük, általában elkerülendő – egyrészt a légzőfelszín nagymérvű csökkenése, másrészt az ellenoldali tüdő állapotának diagnosztikus bizonytalansága miatt. Magunk ilyen csak intraoperatív kényszerhelyzet miatt végeztünk, technikai okból. Irodalmi adatok szerint legalább 0,5–1 cm-es ép szegélyt el kell távolítanunk a me-



**4a kép. Hypernephroma multiplex áttétei a jobb alsó tüdőlebenyben
(preoperatív felvétel)**



4b kép. Ugyanazon beteg posztoperatív felvétele



4c kép. Az eltávolított metasztázis mikroszkópos képe.
Jellegzetes növényi sejteket utánzó, világos plazmájú daganatsejtek
(HE-festés, 100×-os nagyítás)

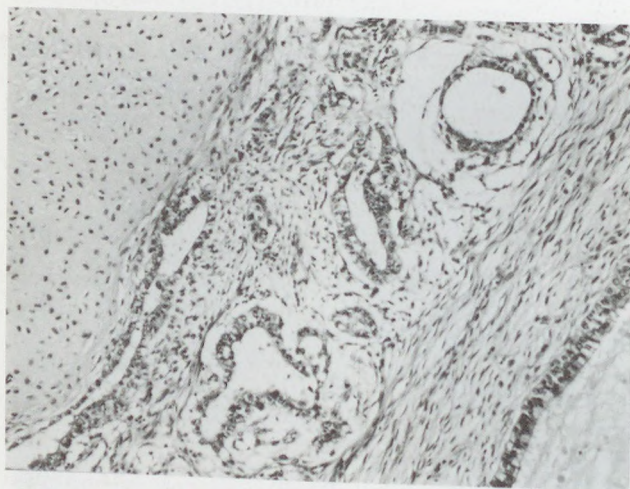
tasztázis környékéről ahhoz, hogy itt recidíva ne keletkezzen. Ismételten jelentkező metasztázisok műtétének is lehet létjogosultsága – bár ezek reális gyakorisága, megítélésünk szerint, nem nagyon nagy – olyan esetekben, amikor a tumor növekedési tendenciája nagyon lassú (5a–c kép).



5a kép. Embrionális hererák multiplex tüdőáttétei
(preoperatív felvétel)



5b kép. Ugyanazon beteg posztoperatív felvétele



5c kép. Az eltávolított tüdőmetasztázis kórszövettani képe. Centrálisan az embrionális carcinoma komponensei. Széleken érett hialin porc, illetve mirigyhám a teratoma alkotójaként (HE-festés, 100×-os nagyítás)

Kiterjedt irodalmi vizsgálatok történtek annak megállapítására, mely tényezők befolyásolják a tüdőmetastasektómia sikerét. Ezek közül egyesek tekintetében egyetértés van, mások vonatkozásában nincs. Magunk úgy véljük, hogy a tüdőmetasztázis sebészi kezelésének eredményeit a következők befolyásolják:

1. A primer daganat hisztológiai típusa (rosszabb prognózisúak a melanoma, a lágyrész-sarcomák, az emlőrák, jobbak általában a heretumороk, osteosarcomák).
2. Kedvezőbb a prognózisa azon tumorok miatt végzett tüdőmetastasectomiáknak, amelyeknél a primer tumor eltávolítása és a tüdőmetasztázis megjelenése között hosszabb idő telt el (ún. *hosszú, szabad intervallum*).
3. *Hosszú kettőződési idejű* tumorok esetén jobbak a metastasectomia kilátásai.
4. *Szoliter metastázis* általában jobb műtéti prognózist jelent, de ez nem általános érvényű szabály, létjogosultsága van a multiplex metastasectomiának is.
5. *Differenciált, érett* tumorok metastázisai miatt végzett műtétek prognózisa jobb, mint az anaplasticusaké.

Összefoglalva, úgy véljük, hogy *heretumороk* esetén megfelelő kritériumok fennálltakor a tüdőmetasztázisok műtéti eltávolításával az eddigieknél aktívabbnak kell lennünk. Ez az a terület, ahol a tüdőmetasztázisok eltávolítása a legjobb eredményeket tudja biztosítani. Hangsúlyozandónak tartjuk, hogy a seminomáknál a radioterápia elsődleges szerepe nem vitatható, míg a non-seminoma tumorok csoportjában a kemoterápiáé. Csak ezek effektusának kihasználása után gondoljunk a tüdőáttét műtéti eltávolítására, amely a kemoterápiával már nem befolyásolható, ún. resttumor-részleteket távolítja el. Olykor a radiológiaiilag észlelt tüdőbeli árnyék kórsvövetanilag csak hegszövetet, necroticus tumormaradványt jelent.

Hypernephroma, világossejtes veserák esetén az eredmények már korántsem ilyen biztatók. Ez a tumor ritkán ad izolált metastázist a tüdőbe, gyakran mediastinalis nyirokcsomó- és egyéb szervi lokalizációjú metastázis is kíséri. A tüdőre lokalizálnak tűnő áttétek is gyakran multiplexek, illetve bilaterálisak. Ez a tumor – biológiai viselkedését tekintve – az emberi szervezet egyik legkiszámíthatatlanabb lefolyású daganata [6, 7, 12, 21]. Spontán regressziót – ha nem is gyakran – e tumornál többször figyeltek meg, mint más rosszindulatú daganatoknál [19, 24, 30]. Olykor kiterjedt, több szervi metastázis mellett is érthetetlenül sokáig él a beteg. Máskor viszonylagosan korai vagy annak minősített daganat is hamarosan a beteg halálához vezet.

Wilms-tumor esetén a tüdőmetasztázisok műtéti eltávolításának eredményei jobbak [18], hypernephroma esetén ezek kiszámíthatatlanok, de általában lényegesen szerényebbek.

Irodalom

- [1] BARR, L. C., SKENE, A. I. and THOMAS, J. M.: Metastasectomy. *Br. J. Surg.* 79: 1268–1274 (1992).
- [2] COULSON, W. F.: Pulmonary resection for metastatic germ cell tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118: 596 (1994).
- [3] DOWLING, R. D., FERSON, P. F. and LANDRENEAU, R. J.: Thoracoscopic resection. *Chest.* 102: 1450–1454 (1992).
- [4] DOWLING, R. D., KEENAN, R. J., FERSON, P. F. and LANDRENEAU, R. J.: Video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 56: 772–775 (1993).
- [5] EINHORN, L. H., RICHIE, J. P., SHIPLEY, W. U.: Cancer of the testis. In: DEVITA, V. T. JR., HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A.: Principles and practice of oncology. Fourth edition, J. B. LIPPINCOTT Co., Philadelphia (1993).
- [6] FITZPATRICK, T. M., COVELLI, H. D. and TENHOLDER, M. F.: The acute and insidious onset of pulmonary metastatic transitional cell carcinoma. *Chest.* 99: 498–500 (1993).
- [7] FRILLING, A., BECKER, H., ACKERMANN, R., KANTARTZIS, M. und RÖHER, H.-D.: Multilocular metastasiertes Nierenzellkarzinom. *Chirurg.* 63: 68–71 (1992).
- [8] GREEN, D. M., BRESLOW, N. E., LI, Y., GRUNDY, P. E., SHOCHAT, S. J., TAKASHIMA, J. and D'ANGIO, G. J.: The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: A report from the National Wilms' Tumor Study. *J. Pediatric. Surgery* 26: 728–733 (1991).
- [9] HARVEY, J. C. and BEATTIE, E. J.: Aggressive pulmonary metastasectomy facilitated by use of median sternotomy and neodymium: Yttrium-aluminium-garnet laser. *Cancer* 72: 1807–1808 (1993).
- [10] HAZELRIGG, S. R., NAUNHEIM, K., AUER, J. E. and SEIFERT, P. E.: Combined median sternotomy and video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastases. *Chest.* 104: 956–958 (1993).
- [11] LIM, D. J. and CARTER, M. F.: Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J. Urol.* 150: 1112–1114 (1993).
- [12] LINEHAN, W. M., SHIPLEY, W. U., PARKINSON, D. R.: Cancer of the kidney and ureter. In: DEVITA, V. T. JR., HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A.: Principles and practice of oncology. Fourth edition, J. B. LIPPINCOTT Co., Philadelphia (1993).
- [13] MATTHAY, R. A. and ARROLIGA, A. C.: Resection of pulmonary metastases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148: 1691–1696 (1993).
- [14] MCCORMACK, P. M., GINSBERG, K. B., BAINS, M. S., BURT, M. E., MARTINI, N., RUSCH, V. W. and GINSBERG, R. J.: Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann. Thorac. Surg.* 56: 863–866 (1993).
- [15] MCCORMACK, P. M. und MARTINI, N.: Langzeitresultate nach chirurgische Therapie von Lungenmetastasen. *Chirurg.* 61: 578–582 (1990).
- [16] METZGER, U., RÖTHLIN, M., JAGGI, F., LARGIADIER, F., STAHEL, R.: 5- und 10 Jahres-Resultate chirurgischer Behandlung von Lungenmetastasen. *Helv. Chir. Acta* 57: 301–305 (1990).
- [17] MOORES, D. W. O.: Pulmonary metastases revisited. *Ann. Thorac. Surg.* 52: 178–179 (1991).
- [18] MORAN, C. A., TRAVIS, W. D., CARTER, D., KOSS, M. N.: Metastatic mature teratoma in lung following testicular embryonal carcinoma and teratocarcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117: 641–644 (1993).

- [19] PALMER, M. A., VINSWANATH, S., DESMOND, A. D.: Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *J. Roy. Soc. Med.* 86: 113–114 (1993).
- [20] PANICEK, D. M.: MR imaging for pulmonary metastases? *Radiology* 182: 10–11 (1992).
- [21] POGREBNIK, H. W., HAAS, G., LINEHAN, W. M., ROSENBERG, S. A. and PASS, H. I.: Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 54: 33–38 (1992).
- [22] PUTMAN, J. B. JR., SUELL, D. M., NATARAJAN, G. and ROTH, J. A.: Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann. Thorac. Surg.* 55: 1440–1446 (1993).
- [23] ROSENBERG, S. A.: Surgical treatment of metastatic cancer. J. B. Lippincott Company, Philadelphia–London–New York–Sao Paulo–Mexico City–St. Louis–Sydney (1987).
- [24] SADLER, G. M. and DUCHESNE, G. M.: Regression of lung metastases after local treatment of bone metastasis of renal adenocarcinoma. *Brit. J. Urol.* 73: 714–715 (1994).
- [25] SHIMIZU, N., ANDO, A., MATSUTANI, T., MARUYAMA, S., DATE, H. and TERAMOTO, S.: Transsternal thoracotomy for bilateral pulmonary metastasis. *J. Surg. Oncol.* 50: 105–109 (1992).
- [26] STAMATIS, G., NIEDERLE, N., GRESCHUCHNA, D.: Interdisziplinäre Konzepte und Langzeitergebnisse nach Chirurgie von pulmonalen Metastasen. *Helv. Chir. Acta* 57: 285–293 (1990).
- [27] STEWART, J. R., CAREY, J. A., MERRILL, W. H., FRIST, W. H., HAMMON, J. W. JR., BENDER, H. W. JR.: Twenty years' experience with pulmonary metastasectomy. *Amer. Surg.* 58: 100–103 (1992).
- [28] SWOBODA, L., WERTZEL, H., BONNET, R., HASSE, J.: Neue Entwicklung in der pulmonalen Metastasen Chirurgie. *Helv. Chir. Acta* 58: 555–558 (1991).
- [29] UNDERWOOD, M. J., GRAHAM, T. R., BAILEY, J. S.: The role of surgery in the management of pulmonary metastasis. *J. Roy. Soc. Med.* 85: 719–720 (1992).
- [30] VOGELZANG, N. J., PRIEST, E. R. and BORDEN, L.: Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J. Urol.* 148: 1247–1248 (1992).
- [31] WAGNER, R.: Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen. *Pneumologie* 48: 103–106 (1994).
- [32] WOOD, D. P. JR., HERR, H. W., MOTZER, R. J., REUTER, V., SOGANI, P. C., MORSE, M. J. and BOSL, G. J.: Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 70: 2354–2357 (1992).



A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó Rt. ügyvezető igazgatója
A számítógépes szedés és tördelés az EDITOR Bt. munkája
A nyomdai munkálatokat az Akadémiai Nyomda Kft. végezte
Martonvásár, 1998
Műszaki szerkesztő Marton Andor
Készült 26,5 ív terjedelemben

***Az előrehaladott
prosztata carcinoma
jól bevált gyógyszere***



Antigonadotróp hatás:
Az Androcur gátolja
a tesztikuláris androgéntermelést.



Antiandrogén hatás: Az Androcur
blokkolja mind a tesztikuláris,
mind pedig az adrenális eredetű
androgének hatását a prosztatában
és a metasztázisokban egyaránt.



NDROCUR[®]

cypoteron acetat

A kettős hatású antiandrogén

További információval készséggel áll rendelkezésére a Schering Kft.

Cím: 1122 Budapest, Maros utca 19-21.

Tel.: 224-0630

Fax: 224-0640

Blemaren® N

**ÚJ MAGYARORSZÁGON
MÁR KAPHATÓ A
GYÓGYSZERTÁRAKBAN**



Javallatok

A húgyutaban lévő húgysav- és urátkövek feloldására és kiújulásuk megakadályozására; max. 25% oxaláthányadú húgysavoxalát összetételű vegyes kövek feloldására; a vizelet lúgosítására, uráturia, ill. citosztatikus kezelés során fokozott húgysavürítés esetén, a vizelet lúgosítására cisztinköveknel és foszfátkövességben renális tubuláris acidózisnál; tüneti kezelésre porphyria cutanea tarda esetében. Adjuvánsként a hyperurikaemia allopurinol kezelésében.

Hatóanyag

Trinatrium citricum anhydricum 0,8355 g,
kalium hydrogencarbonikum 0,9675 g,
acidum citricum anhydricum 1,197 g
pezsgőtablettaként. Segédanyag: mannit,
laktóz, saccharin-, natrium, citromaroma.

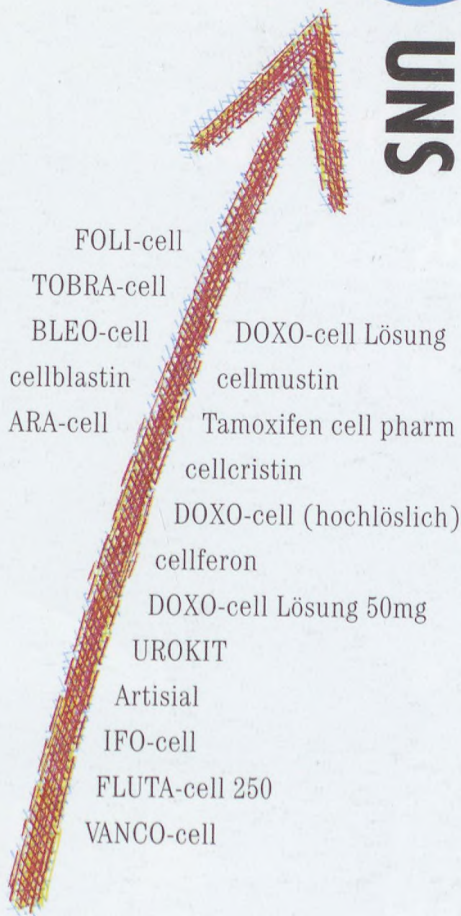


esparma GmbH
Lutherstraße 1-2
39112 Magdeburg
Telefon:
(03 91) 6 28 47 - 0
Telefax:
(03 91) 6 28 47 20

MIT



UNS



Über uns: cell pharm ist ein dynamisches, forschendes Unternehmen und hat mit eine der größten onkologischen Produktpaletten im Angebot. Unsere Forschung und Entwicklung im Bereich innovativer Therapiekonzepte und galenisch optimierter Produktgestaltung, bilden die Basis für unseren Erfolg.

cell 
 pharm

Die Entwicklung und die erfolgreiche Anwendung neuer Therapiekonzepte in der Onkologie sind eine der vielen Grundlagen unseres großen Erfolges. Genauso erfolgreich setzten wir neue Standards in der Optimierung von galenischen Formen und Darreichungen. Dabei garantieren wir stets hohe Qualität und absolute Reinheit der Substanzen zu äußerst günstigen Preisen.

So haben wir zum Beispiel cellmustin, ARA-cell, TOBRA-cell, cellcristin, DOXO-cell Lösung, IFO-cell, und FLUTA-cell 250 galenisch optimal verbessert.
cell pharm: Mit uns immer einen Schritt voraus.

cell pharm GmbH
 Medical Park
 30625 Hannover
 Telefon 05 11/54 86 81
 Fax 05 11/54 86 80

Kinyomoztuk...



a húgyúti fertőzések
gyógyításában
nincs párja...

Ciprobay

Ciprobay

Bayer



Decapeptyl[®]

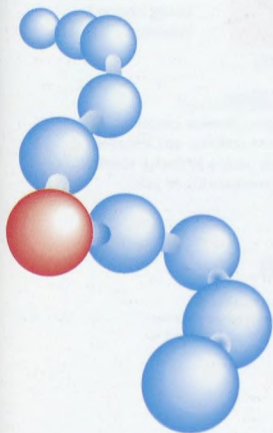
(triptorelin)

FERRING
HUNGARY

1138 Budapest, Szekszárdi u. 10/b.



A referencia molekula



...hiszen nem minden GnRH - analog egyforma

- a szérumban a tesztoszteron szint tartós szuppressziója
- kényelmes adagolás
- kevés mellékhatás
- jó compliance

Erős, krónikus fájdalmakra:

M-ESLON®

...amit tudnia kell

M-ESLON®
100 mg

10, 30, 60, 100 mg retard kapszula

**Tudja amit
tudnia kell**



ERŐS OPIOID

M-ESLON®

+/- nem opioid

+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

gyenge opioid

+/- nem opioid

+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

nem opioid

+/- adjuvánsok

fájdalom

Cancer pain relief, WHO Expert Committee,
Genova 1986.

- a megfelelő hatóanyag
- orális alkalmazhatóság
- 24 órás fájdalommentesség
- napi kétszeri adagolás
- individuális dozírozás lehetősége

További információ beszerezhető:



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel: 260-2282 fax: 265-2192

AN IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACH TO CANCER THERAPY



PROLEUKIN[®]

Aldesleukin (Recombinant Interleukin-2)

First Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma

Significant survival benefit ^[1]

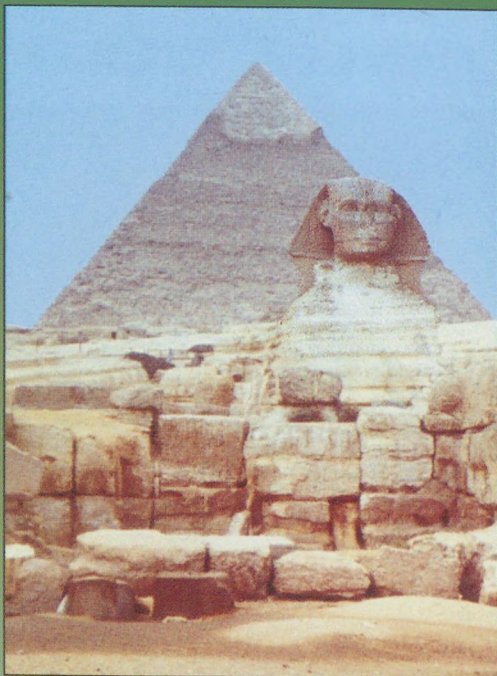
Consistent and durable responses ^[1,2]

Manageable treatment regimen ^[1]

References:

- 1 Jones M. et al, The Impact of Interleukin-2 on Survival in Renal Cancer: A Multivariate Analysis. *Cancer Biotherapy*, Vol 8, No 4, 1993
- 2 Rosenberg S. A. et al, Treatment of 283 Consecutive Patients With Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin 2. *JAMA*, March 23/30, 1994-Vol. 271, No. 12

CHIRON THERAPEUTICS



ROWAtinex®



Vese- és húgyúti betegségek (nephrolithiasis, ureterolithiasis, vesegörcs, és az ezekhez kapcsolódó tünetek). Postoperatív és spontán kötővezés utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekciókban a diuresis elősegítése.

...elősegíti kis és közepes vesekövek kiürülését, oldja, enyhíti a görcsöket a Természet segítségével.

ROWATINEX kapszula: ATC: G04B X20

A Rowatinex elősegíti a vesében és uretérben elhelyezkedő kis és közepes méretű kövek kiürülését, és megelőzi a köképződést. A simaizmokra kifejezett spasmolytikus hatása révén oldja a vesegörcs okozta fájdalmat, segíti a kövek eliminációját. Fokozza a vese véráramlását, így javítja a veseműködést, növeli a diuresist. Gyulladáscsökkentő, antibakteriális hatása. A vizeletben növeli a glükuronsav-kiválasztást, protektív hatása a vizeletben lévő kolloidokra. **Hatóanyaga:** 3 mg cineolum, 4 mg fenchonum, 4 mg anetholum, 10 mg borneolum, 15 mg camphenum, 31 mg pinenum ($\alpha + \beta$), 33 mg olivajában, 100 mg-os sárga színű, gömb alakú, lágyszatinkapszulánként. **Javallatok:** Vese- és húgyúti betegségek (nephrolithiasis, ureterolithiasis, vesegörcs, és az ezekhez kapcsolódó tünetek). Postoperatív és spontán kötővezés utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekcióban a diuresis elősegítése. **Ellenjavallatok:** Bár teratogen hatásáról nem számoltak be, a Rowatinex adása a terhesség első trimeszterében nem javasolt. Bár nincs ismert mellékhatása, a készítmény alkalmazása szoptatás idején nem ajánlott. A Rowatinex nem alkalmas súlyos kólika, anuria vagy súlyos húgyúti fertőzés kezelésére. Gyermekkori alkalmazása nem ajánlott. **Adagolás:** Szokásos adagja felnőtteknek naponta 3–4-szer 1–2 kapszula étkezés előtt fél órával. **Mellékhatás:** Nem ismert. **Gyógyszerköcsönhatások:** Együttadása kerülendő orális antikoagulánsokkal, illetve ismert májkárosodás esetén egyéb, májban metabolizáló gyógyszerekkel.

Figyelmeztetés: Túladagolás esetén gyomormosás és tüneti kezelés javasolt.

Elhárítás: 17–25°C között. **Megjegyzés:** Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 30 db, ill. 50 db, ill. 100 db kapszula.

OGY-T. Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1026/40/96

A kockázat és mellékhatások tekintetében olvassa el a (beteg) tájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

ROWAtinex®

ROWA WAGNER
Made in Germany

Magyarországi képviselő: **SATCO TRADING Co. Ltd.**

Tel./fax: (+36-1) 316-3027, (+36-1) 212-0307



Kapható a gyógyszertárakban!



UVEK

Ultrahangvezérelt
VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR

MŰKÖDIK AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Tel: 169-3297, 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Hollós József Megyei Kórház	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 411-511
5. DEBRECEN:	DOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 411-600
6. DEBRECEN:	Kenézi Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 413-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórház	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Ves Megyei Markuszovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYÖR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 420-211
12. BAJA:	Baja Város Kórház	Telefon: 06 (79) 422-233
13. EGER:	Markhot ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	MÁV Kórház és Rendelőintézet	Telefon: 06 (56) 426-633
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 311-522
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 465-844
17. SOPRON:	Sopron Városi Kórház	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei jogú Városi Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzsar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 310-222
20. SZENTES:	Csongrád M. Önkorm. területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-410
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Fejér Megyei Szent György Kórház	Telefon: 06 (22) 349-100
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Önkormányzat Kórház	Telefon: 06 (74) 412-211
24. BUDAPEST:	SOTE Urológiai Klinika	Tel: 210-0330, 210-0796

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik.

Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783

Vepesid

(etoposide) injekció 100 mg, kapszula 50 mg, 100 mg

AZ ORÁLIS KEZELÉS HATÉKONY ÉS KÉNYELMES, MIVEL:

-AZ INTRAVÉNÁS DÓZIS KÉTSZERESÉT ADVA
A HATÁS MEGEGYEZIK

-A TERÁPIA OTTHON FOLYTATHATÓ,
ÍGY CSÖKKEN A KÓRHÁZI KEZELÉSI KÖLTSÉG ÉS
JAVUL A BETEG ÉLETMINŐSÉGE

TOVÁBBI INFORMÁCIÓ AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRATBAN TALÁLHATÓ.



Bristol-Myers Squibb
ONKOLÓGIA

2112 Veregyház, Lévai utca 5. Telefon/ Fax: 06-28-337-960



Zoladex[®]

goserelin

PROSZTATARÁKBAN



korszerű LHRH-analóg depó
precíz
jól tolerálható
egyszerű

Rövidített alkalmazási előírás

Javallatok: Hormonális kezelésre reagáló prosztata-daganat. **Adagolás:** Feletteseknek 28 naponként egy 3,6 mg-os implantátum sc. depot injekcióként az elülső hasfal bőre alá. **Ellenjavallatok:** Előzetesen ismert gyógyszerérzékenység Zoladexre vagy más LHRH-analógra. **Gyermekekori alkalmazás.** **Figyelmeztetés:** Olyan férfi betegek esetében, akiknél fennáll az uréter-elzáródás, illetve a gerincvelő-compressio kockázata, a Zoladex alkalmazása megfontolandó. E betegek fokozott megfigyelést igényelnek a terápia első hónapjában. **Mellékhatások:** Ritkán túlérzékenység. Arthralgia. Csontdenzitás csökkenése. Bőrkütiés, általában enyhe. Vérnyomás-ingadozás. Az injekció beadása helyén esetenként enyhe vérzés alakulhat ki. Hóhullámok, potencia-csökkenés. Ritkán mellduzzanat és nyomásérzékenység. A kezelés kezdetén átmenetileg fokozódó csontfájdalom. Néhány esetben urethra obstructiot és spinalis compressiót is leírtak. **Kiszerelés:** Steril 3,6 mg goserelint tartalmazó depot (goserelin acetát formájában). **Megjegyzés:** Csak vényre rendelhető, „SZ” jelzés. 
A „Zoladex” védjegyzett márkanév, a ZENECA kizárólagos tulajdona.

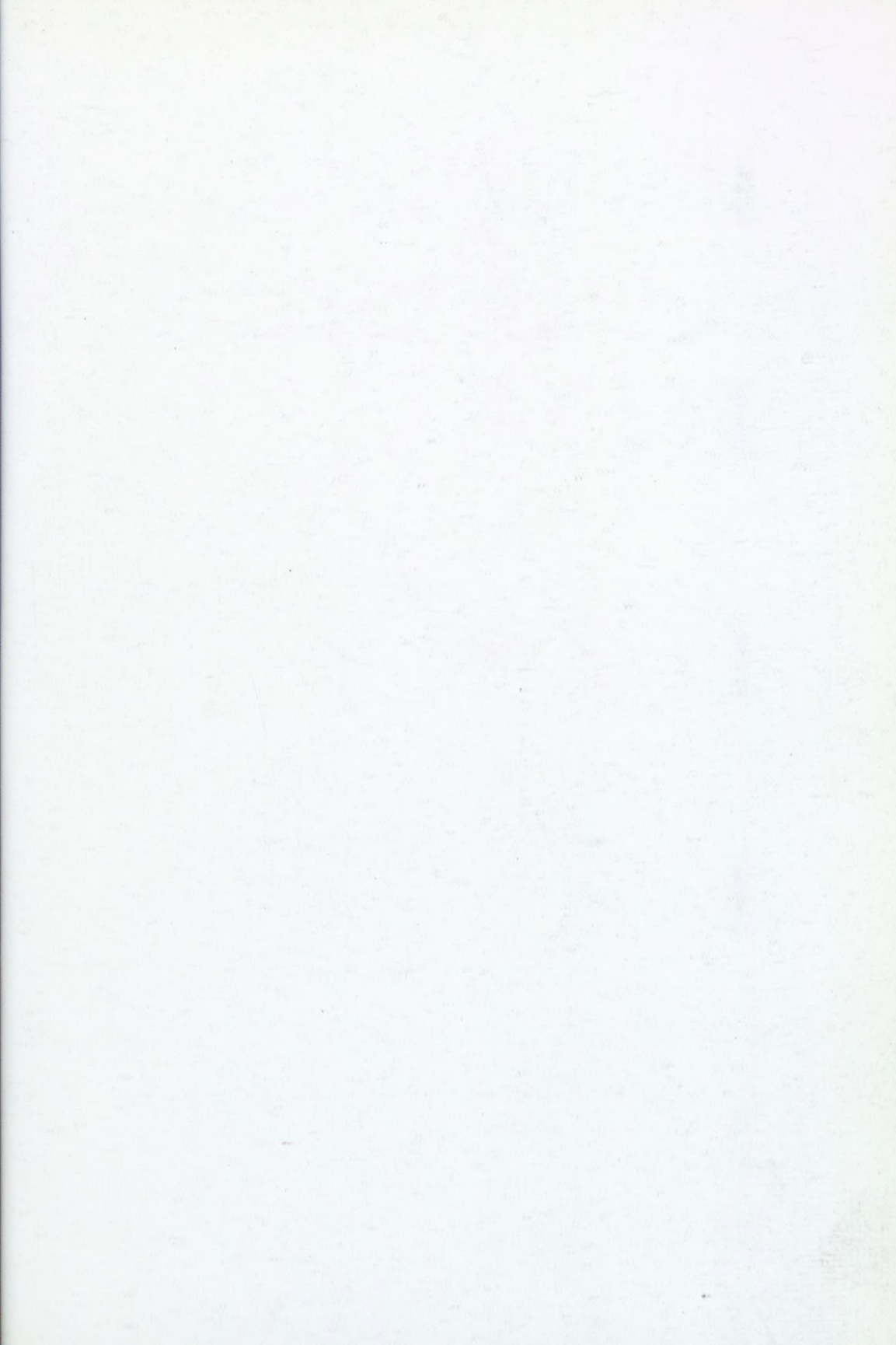
Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

További információval szívesen áll rendelkezésére:

ZENECA Hungary Kft.,

1016 Budapest, Hegyalja út 7-13. Tel.: 202-3191 Fax: 202-3582

HU 018/OKT97





Romics Imre

1947-ben született. 1971-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1974-ig az Egyetem Kórélettani Intézetében dolgozott, azóta az Urológiai Klinikán, 1992–1995 között 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 156, előadásainak száma 160. Hét könyvnek, ill. 20 könyvrészletnek a szerzője. Vezetőségi tagja a Magyar Urológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társasága Urológiai Szekciójának titkára, rendes tagja a Német- és az Északrajna-Vesztfáliai Urológus Társaságnak, levelező tagja az Amerikai Urológusok Társaságának. Tagja az Európai Ráktársaságnak (EACR), a New York-i Tudományos Akadémiának és az EORTC-nek. 1994-ben Dr. med. habil. (Budapest). 1995-től az orvostudomány doktora. 1995–97 között az ORFI Urológiai Osztályának főorvosa, 1997-től a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikájának igazgatója.



Mark Goepel

1957-ben született. 1983-ban végzett az esseni Orvostudományi Egyetemen. Egyéves sebészeti gyakorlat után 1984 óta dolgozik az esseni Urológiai Klinikán. 1988-ban lett szakorvos, 1990 óta főorvos, 1994-ben nevezték ki igazgatóhelyettesnek. 110 tudományos dolgozat, 13 könyvrészlet, illetve 145 előadás szerzője vagy társszerzője. Tagja a Német, az Északrajna-Vesztfáliai, az Amerikai és az Európai Urológus Társaságnak. Ugyancsak tagja az Európai Gyermekurologus Társaságnak, a Német Ráktársaság Uroonkológiai Szekciójának, valamint a Nemzetközi Kontinencia Társaságnak. A „Der Urologe „A” és „B” szerkesztőbizottsági tagja. 1996 óta tagja az esseni transzplantációs munkacsoportnak. 1997-ben habilitált. Fő érdeklődési területe az uroonkológia, a gyermekurologia és az inkontinencia.

ISBN 963-05-7503-5



9 789630 575034



Szerkesztette Romics Imre és Mark Goepel *A here- és vesedagantók diagnosztikája és terápiaja*

952.469