

# Hólyagtumor radiokemoterápiája szöveti-szervi védelemmel, illetve anélkül

Takácsi Nagy László<sup>1</sup>, Páczelt Ferenc<sup>2</sup>, Patyánik Mihály<sup>1</sup>, Mayer Árpád<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fővárosi Onkoradiológiai Központ, <sup>2</sup>Budapesti MÁV Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

A szerzők beszámolnak előrehaladott és kezdeti, de rossz prognózisú hólyagrák radiokemoterápiájáról saját eredmények és az irodalmi adatok tükrében. A betegek több mint fele egyidejűleg radioprotektív gyógyszert kapott. Megállapítják, hogy a rövid követési idő nem tesz lehetővé messzemenő következtetéseket, de a kezdeti eredmények és a mérsékelt fokú szövődmények biztatók. Hangsúlyozzák, hogy megfelelő indikációval a radiokemoterápia a cisztektómia alternatívája lehet. *Magyar Onkológia* 45: 331–333, 2001

The authors report the results of radiochemotherapy for bladder cancer, both advanced and early with a poor prognosis, on the basis of their own material as well as based on the literature. More than half of the patients received radioprotective medication at the same time. The short follow-up does not allow for far-reaching conclusions, but early results and limited complications appear hopeful. The authors emphasise that, if indicated, radiochemotherapy can serve as an alternative to cystectomy. *Takácsi Nagy L, Páczelt F, Patyánik M, Mayer Á. Radiochemotherapy of bladder cancer with/without tissue-organ protection. Hungarian Oncology* 45: 331–333, 2001



## Bevezetés

A kiterjedt, illetve a rossz prognózisú kezdeti hólyagdaganat gyógyításával kapcsolatban a korábbi terápiás elvek újragondolásának igénye egyre határozottabban megfogalmazódik az utóbbi másfél évtizedben (16). A radikális sebészi megoldás (cisztektómia) elkerülése természetes igény a szervmegtartásra törekvés korában, különös tekintettel arra, hogy az arteficiális hólyag nem működik úgy, mint az eredeti szerv és a kiterjesztett helyi műtét ellenére a betegek jelentős részében a távoli metasztázis a halál oka (2). A hólyagtumorkok körülbelül 95%-a sugárérzékeny urotélkarcinóma (16). A hátrányosan szelektált betegcsoport és a klinikai stádium megközelítően 30%-os alulértékelése dacára ellátásában az irradiáció multimodális felfogásban és megfelelő indikációval valószínűleg biztosítja a cisztektómiával elérhetőhöz hasonló túlélést, azzal a kiegészítéssel,

hogy a hólyag megőrizhető a túlélők 65-80%-ában (2, 3, 11, 16, 17). Belgyógyászati okból fennálló inoperabilitáskor, vagy sebészi irreszekabilitáskor alternatív kuratív beavatkozás.

## Anyag és módszer

1998. január és 2000. december között 13 beteg magas rizikójú T1, illetve izominfiltrációt okozó T2-T3 nagyságú primer vagy recidiváló hólyagtumort kezeltük transzuretrális reszekciót (TUR) követő radiokemoterápiával (RKT). A T1 dagagaton kockázati tényezőnek tekintettük a grading 3-at. A kezelés kezdete előtt az összes betegen hasi ultrahang, mellkasröntgen és kismencedei computertomográfia történt, utóbbi egyrészt diagnosztikus, másrészt besugárzástervezési céllal. Regionális nyirokcsomó- vagy távoli metasztázist nem találtunk, hydronephrosis nem fordult elő. Az 1. táblázat szemlélteti a tumor és a beteg jellemzőit. A reszekció mértéke (ablasztikus, mikroszkopikus maradékdaganat, makroszkopos méretű reszt tumor) nem állt rendelkezésre. A szövettani vizsgálat minden esetben transitiocellularis karcinómát igazolt. A kezelés TUR-ral kezdődött. A UICC 1992-es osztályozása szerint határoztuk meg a

Közlésre érkezett: 2001. június 13.

Elfogadva: 2001. augusztus 29.

Levelezési cím: Dr. Takácsi Nagy László, Fővárosi

Onkoradiológiai Központ, Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház,

1145 Budapest, Uzsoki u. 29. Telefon: 2517-333, Fax: 251-1478

tumornagyságot (T) és a gradinget (G) (19). A műtét után legkorábban 4 héttel kezdtük a sugárterápiát, 6 MV-s elektrongyorsítót használva, 4 mezős „box”-technikát alkalmazva. A hólyagot átlagban 59 (56-60) Gy, a medencét átlagban 49 (45-50) Gy dózissal sugaraztuk.

Az első és az ötödik héten adtuk a kemoterápiát öt napon keresztül, napi 25 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin formájában 9 betegen, illetve napi 65 mg/m<sup>2</sup> Carboplatint 4 betegen. Random kiválasztott 7 beteg a citosztatikus kezelést közvetlenül megelőzően napi 300 mg/m<sup>2</sup> Amifostine-t kapott.

A kezelés eredményességének megítélése cisztoszkópiával történt a terápia után 6 héttel. 2001 júniusáig követtük mindegyik beteget, a medián követési idő 15 (6-30) hónap.

## Eredmények

Leukopénia miatt egy betegen kellett megszakítani a citosztatikus kezelést, valamint leukopénia illetve trombocitopénia következtében két betegen elhagyni a második szériát. Három betegen szükségessé tette az irradiáció szüneteltetését - gyógyszeres kezelést igénylő - diarrhoe, továbbá egy betegen a sugárzási mezőnek megfelelően kialakult exfoliatív dermatitisz. Utóbbi mellékhatásért - viszonylag alacsony sugárdózisnál fejlődött ki - feltételezhetően fokozott intrinsic radioszenzibilitás felelős. A fenti szövődmények 43%-a fordult elő a radioprotektív gyógyszerrel (Amifostine) szimultán kezelt betegcsoportban. Az RKT után a cisztoszkópia az összes betegen komplett remissziót állapított meg. A 13 betegből 10 él (77%). A három elvesztett beteg közül egynél a halál oka nem ismert, a másik két beteg pulmonális második tumor/tüdőmetasztázis, illetve nem daganatos eredetű, kismedencei abscessus következtében halt meg. Az utolsó ellenőrző urológiai vizsgálat két betegen talált recidívát, sebészi ellátásuk jelenleg folyamatban van.

## Megbeszélés

A TUR és az RKT kombinációja szignifikánsan hatékonyabbnak tűnik az elsődleges komplett

remisszió szempontjából, mint a TUR és az egyedüli irradiáció együttes alkalmazása (2). A hólyagdaganat RKT-jának ideális sémájával még nem rendelkezünk. Az eddig közölt retro- és prospektív, részben randomizált tanulmányok eredményei számos értékes adattal szolgálnak. A citosztatikumok közül valószínűleg a Cisplatin - akár egyedül, akár kombinációban - alapvetőnek bizonyult. Okát a szer hatásmechanizmusában megnyilvánuló kettősségben kereshetjük. Egyrészt a leeffektívebb gyógyszer az urotélkarcinóma kezelésében, másrészt direkt citosztatikus hatása mellett radioszenzibilizáló tulajdonsága előnyösen fokozza az irradiáció hatását együttes adáskor (1, 17). A Cisplatinon kívül jó eredményekről számolnak be az egyedül vagy kombinációban, szisztémásan adott 5-fluorouracillal, intraarteriális Doxorubicin kezeléssel, illetve újabban Paclitaxel és sugárterápia kombinálásával kapcsolatban (2, 3, 6, 10, 11, 20). Az irradiációt megelőzve, általában neoadjuváns céllal együtt adnak Methotrexatot, Vinblastint és Cisplatinot. Úgy tűnik, hogy a neoadjuváns kemoterápia szignifikánsan nem javítja a sugárterápia és a szimultán adott Cisplatin kezelés eredményeit (18).

A sugaras kezelés leggyakoribb formája a négy mezős „box” technika, hagyományos frakcionálással (1,8-2 Gy/die), de a hiperfrakcionált, sőt az akcelerált irradiációt is alkalmazzák. A folyamatos sugaras kezelés effektívebbnek mutatkozik, mint a „split-course” terápia (10, 11, 15). Az összdózis általában 60-65 Gy között mozog, 45-50 Gy elérésekor a hólyagra, vagy a tumorra szűkítik a mezőt. A nagy energiájú elektrongyorsító egyértelműen előnyösebb a telekobalt besugárzó készüléknél.

A két terápiás modalitás egyaránt felelős a mellékhatásokért. Korai tünetek a hányinger, a stomatitis, a diarrhoe, a leukopénia, a diszúria, az imperatív vizelet inger és a gyakori vizelet (2, 3). A késői mellékhatások (pl. zsugorhólyag, krónikus cisztitisz, hematuria, stb.) elsősorban az irradiáció következményei. A szerzők véleménye szerint ritkaságnak számítanak korrekten kivitelezett sugárzásokor.

Uni- és multivariációs analízissel meghatározott számos prognosztikai faktor befolyásolja a hólyagtumor kezelési eredményét. A recidíva és a tumorprogresszió fokozott kockázati tényezői kezdeti stádiumú daganaton: az alacsony differenciáltság (G3), az egyidejűleg előforduló in situ karcinóma, a tumornagyság (>5 cm-nél), és a multifokális (16). A reziduális tumor fennállása, vagy hiánya, illetve nagysága az elsődleges TUR után kiemelkedő fontosságú (2, 17). E felismerésből következik, hogy a hólyagfalizomzatra korlátozódó tumoron - amennyiben jelentős komplikáció nélkül elvégezhető - törekedni kell az ablasztikus reszekcióra (5). A kezelés sikere szempontjából rossz jelnek számít az ureterobstrukció radiológiai jeleként fennálló hidronefrózis.

Más megfigyelések szerint a daganat mérete a kezelés előtt, egyidejű in situ karcinóma fennállása, továbbá a hemoglobinszint mértéke egyaránt befolyásolja a helyi tumormentességet és a túl-

1. táblázat.  
Beteg- és tumorjellemzők  
13 radiokemoterápiában  
részvett  
hólyagtumoron\*

Átlagéletkor (év)	61 (50-73)
Nem (férfi/nő)	10/3
Primer daganat	7
Recidíva	6
<i>Tumornagyság</i>	
T1	2
T2	6
T3	5
<i>Grading</i>	
G1	1
G2	5
G3	7

\*Egyidejűleg fennálló in situ karcinóma illetve multifokális nem fordult elő.

élést (3, 4, 17). A szolid tumorok a fenti vonatkozásban előnytelen csoportot képeznek a papilláris, illetve a vegyes daganatokhoz képest (8).

A recidíva kialakulása a leggyakoribb az első két évben (2).

A szövődmények csökkentésére adott Amifostine szelektíven képes védeni az ép szöveteket a daganatterápia során alkalmazott ionizáló sugárzások, a platinaszármazékok és az alkilálószeres okozta toxicitástól a terápiás effektus csökkentése nélkül. Az Amifostine szerves tiofoszfát-észter, amelyet a szöveti alkalikus foszfatáz enzim alakít át aktív hatóanyaggá. Az ép szövetekben a magasabb alkalikus foszfatáz-koncentráció, a jobb erezttség és a normális pH következtében az Amifostine koncentrációja akár százszorosa lehet a daganaténak. A tumorsejtek nem képesek felvenni olyan mennyiségű aktív hatóanyagot, amely biztosítaná hatékony védelmüket. A protektív funkció több mechanizmuson keresztül érvényesül: elősegíti a DNS „repair” mechanizmust, semlegesíti a sejtkben keletkező szabad gyököket, továbbá reakcióba lép az alkilálószeres és a platina-származékok reaktív csoportjaival (7, 13). Az Amifostine szignifikánsan csökkenti a platina-származékok nefro- és hematotoxicitását (9). A rectum- és a collumtumor irradiációjakor a kontroll ághoz képest szignifikánsan kevesebb korai és késői bőr-, mukóza-, hólyag- és bélszövődményt figyeltek meg (12, 14). Az eloszlási vizsgálatok azt mutatják, hogy az Amifostine közel azonos koncentrációban jelenik meg a hólyagban, mint a nyálmirigyekben, amelyekben mindig a legmagasabb koncentrációt mérik (21).

Saját anyagunkból nem lehet levonni messzeemenő következtetéseket, figyelembe véve a viszonylag rövid követési időt, de a korai eredmények mindenképp iránymutatók. Célszerűnek tartjuk kiemelni az alábbi megfigyeléseket:

- helyi daganatküijulás nem fordult elő a betegek 85%-ában az RKT befejezésétől eltelt időben
- a mellékhatások száma és súlyossága elfogadhatónak bizonyult
- korai mellékhatások előfordulása kevesebb az Amifostine kezelésben részesült betegcsoportban, de egyértelmű véleményalkotás nem lehetséges.

A saját és a szakirodalom eredményei azt mutatják, hogy a TUR és az RKT kombinációja hatásos lehetőség a hólyagrák szervmegőrző kezelésében. E megállapítás azt jelenti, hogy jelentős számú betegen a gyógyulás veszélyeztetése nélkül lényegesen jobb életminőség biztosítható. A tumor sajátosságainak és a beteg általános állapotának gondos mérlegelése, valamint az urológus és a radioterapeuta szoros együttműködése képezi a siker feltételét.

## Irodalom

1. Begg A. Cisplatin and radiation: Interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1183-1189, 1990
2. Birkenhake S, Martus P, Kühn R, et al. Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platina derivatives following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 174:121-127, 1998
3. Birkenhake S, Leykamm S, Martus P, et al. Concomittant radiochemotherapy with 5-FU and cisplatin for invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 175:97-101, 1999
4. Cole D, Durrant R, Roberts J, et al. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br J Radiol* 65:792-798, 1992
5. Dunst J, Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platinum derivatives following transurethral resection of the bladder. *Strahlenther Onkol* 174: 381, 1998
6. Dunst J, Weigel Ch, Heynemann H, et al. Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 175:7-10, 1999
7. Grdina DJ, Shigematsu N, Dale P, et al. Thiol and disulfide metabolites of the radiation protector and potent chemopreventive agent WR-2721 are linked to both its anti-cytotoxic and anti-mutagenic mechanisms of action. *Carcinogenesis* 16:767-774, 1995
8. Gosporadowicz M, Hawkins N, Rawlings G. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Failure analysis. *J Urol* 142:1448-1453, 1989
9. Heidenreich A, Marx FJ, Peters HJ, et al. Renale Protektion unter MVEC-Polychemotherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Harnblase durch Amifostin. *Urologe* 38:586-591, 1999
10. Jakse G, Fritsch E, Frommhold H. Hyperfractionated, accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol* 13:22, 1987
11. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WV, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil or cysterectomy depending on the initial response. *The Oncologist* 5:477-476, 2000
12. Kligerman MM, Liu T, Liu Y, et al. Interim analysis of a randomized trial of radiation therapy of rectal cancer with/without WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:799-802, 1992
13. Korst AE, Eltink CM, Vermorcken JB, et al. Pharmacokinetics of amifostine and its metabolites in patients. *Eur J Cancer* 33:1425-1429, 1997
14. Niibe H, Takahashi I, Miyaishi K, et al. An evaluation of the clinical usefulness of Amifostine (YM-08310), radioprotective agent. A double-blind placebo-controlled study. *Abdominal and pelvic tumors. J Jpn Soc Cancer Ther* 20:994-1001, 1985
15. Retz M, Lekmann J, Trocha Ch, et al. Long term follow-up of combined radiochemotherapy for locally advanced bladder carcinoma. 10-year survival after radiochemotherapy. *Cancer* 89:1089-1094, 2000
16. Rödel C, Dunst J, Grabenbeuer GG, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 177:82-88, 2001
17. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platina derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:121-127, 1998
18. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 16:3576-3583, 1998
19. Spiessl B, Beahrs OH, Harmanek P. *International Union Against Cancer: TNM-atlasz*, Springer Hungarica, Budapest 1992
20. Sumiyoshi Y, Yohota K, Akiyama M, et al. Neoadjuvant intraarterial doxorubicin chemotherapy in combination with low dose radiotherapy for the treatment of locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 152:362-366, 1994
21. Utley JF, Marlowe C, Waddell WJ. Distribution of 35S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. *Radiat Res* 68:284-291, 1976