

2010. október • VII. évfolyam 3. szám

UROLOGIA ONKOLOGIA

Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment



Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

Direkt enzimpótlás természetes eredetű laktáz enzimmal



A vékonybél nyálkahártya sérülése elégtelen laktáz aktivitást okoz. Megoldás: **Lactase®** rágótabletta

- ✓ **klinikai vizsgálatokkal igazolt hatékonyság:** a Lactase rágótabletta természetes, 2000 FCC enzimtartalma szignifikánsan csökkenti a gasztrointesztinális panaszokat.
- ✓ **gyors felszabadulás, azonnali hatás:** laktóz fogyasztása előtt elrágva a Lactase rágótablettát, azonnali a hatás. Egy rágótabletta kb. 10g laktóz lebontásához elegendő enzimet tartalmaz.
- ✓ **a 100x kiszerezés általános támogatással rendelhető:** térítési díj: 2.177.-Ft/100darab

Javallat: Laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. • Lactase rágótabletta 100x fogy.ár: 4.837 Ft Beteg térítési díj: 2.177 Ft • További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat: Strathmann GmbH & Co. KG képviselete: 1133 Budapest, Ipoly utca 5/F; Telefon: (36-1) 320-2865 info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2010. augusztus.

UROLOGIA

Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment

FŐSZERKESZTŐ – EDITOR IN CHIEF

Romics Imre

FŐSZERKESZTŐ-HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF

Szűcs Miklós

OLVASÓ SZERKESZTŐ – READING EDITOR

Szendrői Attila

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

Genetika, molekuláris biológia

Falus András, Oláh Edit, Csuka Orsolya

Epidemiológia, statisztika
Gundy Sarolta, Józán Péter

Patológia

Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla, Tímár József

Kemoterápia

**Kásler Miklós, Bodrogi István, Baki Márta, Géczi Lajos,
Horti József †, Mavrogenis Stelios, Riesz Péter**

Urológia

**Farkas László, Keszthelyi Attila, Nyirády Péter,
Pajor László, Szabó Zoltán, Tóth Csaba**

Sugárterápia

Ágoston Péter, Németh György, Mayer Árpád

Nukleáris medicina

Szilvási István

Nőgyógyászat

Rigó János

Sebészet, ortopédia

Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László

Képpalkotó eljárások

Gődény Mária, Bérczi Viktor

Laboratórium

Ottó Szabolcs

Pszichológia

Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Rübben, H. (Essen, Németország)

Marberger, M. (Wien, Ausztria)

Altwein, J. (München, Németország)

Wirth, M. (Dresden, Németország)

Fitzpatrick, J. (Dublin, Írország)

Haas, G. (Deerfield, IL., USA)

Heidenreich, A. (Köln, Németország)

Hammerer, P. (Braunschweig, Németország)

Trombetta, C. (Trieste, Olaszország)

Pummer, K. (Graz, Ausztria)

Hoznek, A. (Paris, Franciaország)

Kirkali, Z. (Izmir, Törökország)

Jacqmin, D. (Strasbourg, Franciaország)

Debruyne, F. M. J. (Nijmegen, Hollandia)

Kurth, K. H. (Amsterdam, Hollandia)

Reijke, T. (Amsterdam, Hollandia)

Zlotta, A. (Torontó, Kanada)

Weidner, W. (Giessen, Németország)

Chapple, C. (Sheffield, Anglia)

Felelős kiadó: Romics Imre

Szerkesztőség: Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

1082 Budapest, Üllői út 78/B. Telefon/fax: (1) 210-0796 • E-mail: romimre@urol.sote.hu

Lapmenedzselés: Vomelin Kft. Telefon: (23) 441-523, (20) 290-7800, (20) 290-7772, E-mail: lapiroda@vomelin.hu

ISSN: 1785-864X

Megjelenik negyedévente 1000 példányban, a Magyar Urológiai Társaság és a Magyar Onkológusok Társasága tagjainak ingyenesen, címlista alapján, postai úton. Az egyes példányok megvásárolhatók vagy megrendelhetők a kiadóban 1 990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetéseket és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és a kiadó által készített grafikai anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

TARTALOM

Impresszum	65
Bevezető	68
Predictors of major complications after radical cystectomy with urinary diversion Radikális cystectomia utáni szövődményekre hajlamosító tényezők <i>Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L., Rolevich A.I., Minich A.A., Mavrichev A.S., Volkov A.N., Mirilenko L.V., Alexandrov N.N.</i>	69
A hypoxia hatása a gének kifejeződésére és azok prognosztikus szerepe veserákban The prognostic significance of hypoxia induced genes in kidney cancer <i>Szász A. Marcell, Szendrői Attila, Szűcs Miklós, Roni Idan, Tőkés Anna-Mária, Kardos Magdolna, Székely Borbála, Szabó Gyula, Kulka Janina, Szendrői Miklós, Romics Imre, Tímár József</i>	74
Vesetranszplantáció után a saját vesében kialakult vesedaganat Kidney cancer after renal transplantation <i>Berczi Csaba, Varga Attila, Szabó László, Asztalos László, Tóth Csaba, Flaskó Tibor</i>	82
Oncocytoma és azonos oldali vesesejtes rák előfordulása <i>Wijesinghe Ivor, Pintér József György</i>	85
Török Sándor emlékére halálának 72. évfordulóján	90
ASCO 2010.	91
Búcsú dr. Horti Józseftől (1958–2010)	92
Könyvszemle: Europe – The Cradle of Urology	94
A legrégebbi Urológiai Klinika születésnapjára	95
MUOT kongresszus programja	96



Ha a **házá**t kell őrizni,
megbízható társra van szüksége

GYORS¹
EGYSZERŰ¹
BIZTONSÁGOS²

Rövidített alkalmazási előírás

ZOLADEX depot 3,6 mg implantátum előretöltött fecskendőben (OGYI-T-1976/01) ZOLADEX depot 10,8 mg implantátum előretöltött fecskendőben (OGYI-T-1976/02). Hatóanyag: 3,6 mg, ill. 10,8 mg goszerelin (goszerelin-acetát formájában). Terápiás javallatok: Hormonális kezelésre reagáló prosztatacarcinoma. Adagolás 3,6 mg: 28 naponként egy Zoladex 3,6 mg depot alkalmazandó subcutan az elülső hasfalba. Adagolás 10,8 mg: Felnőtt férfiaknak 3 havonta egy depot injekció adandó subcutan az elülső hasfalba. Ellenjavallatok: A készítménnyel vagy más LHRH-analóggal szembeni túlérzékenység. Gyermekeknek történő alkalmazás. Mellékhatások: Ritkán hypersensitivitás, ill. anaphylaxia egyes tünetei, arthralgia. Nem-specifikus paraesthesia, bőrpír, vérnyomásváltozás, hipofízis eredetű apoplexia, hőhullám, verejtékezés, potencia csökkenése, melléduzzanat, nyomásérzékenység, a csontdenzitás csökkenése. Kivételesen uretheroobstructio és spinalis compressio fordult elő. Osztályozás: II./2 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnosztikóvető folyamatosszakorvosi ellenőrzéssel alkalmazható gyógyszer (Sz). Kérjük, olvassa el a gyógyszerek részletes alkalmazási előírását! (2008. 11. 20.). Ár: Zoladex depot 3,6 mg implantátumfogy. ár: 38 210 Ft; 100% 8c Sz; 100% 24 Sz; TB támogatás: 37 910 Ft, térítési díj: 300 Ft, Zoladex depot 10,8 mg implantátumfogy ár: 106 164 Ft; 100% 8h Sz; TB támogatás: 105 864 Ft, térítési díj: 300 Ft. Az időközi változások a <http://www.oep.hu> honlapon (Szakmai kezdőlap/gyógyszer) érhetőek el.

1. Montgomery BS, Prostate cancer and prostatic diseases, 2005, 8(1): 66-68.; 2. lsd. alkalmazási előírat;

Zoladex[®]
goszerelin



AstraZeneca
UROLOGY
Társ a sikeres mindennapokban

AstraZeneca Kft., 1113 Budapest, Bocskai út 134-146.
Tel.: +36/1 883 6500, www.astrazeneca.hu

Kedves Kolléganő/Úr!



Kelet- és közép-európai ember hajlamos – főleg, ha tudományról van szó – a nyugatit nagyra értékelni. Én egy kiváló munkacsoportot ismertem meg Fehéroroszországban. Előadásukat dolgozat formájában elkértem. A téma: 408 cystectomya eredménye. Ezt-azt tudunk mi is itt a térségben. Nálunk idén két fiatal görög és egy üzbég töltött 3–3 hónapot. Ők tudják, miért jöttek... A fentieket támasztják alá a Szász Marcell és munkacsoportja által végzett, kiváló alap-kutatás eredményei.

Két esetismertetéshez kommentárt is elfogadunk!

Urológiatörténettel három írás is foglalkozik.

Kongresszusi beszámoló nem maradhat el.

Hasznos időtöltést kívánok a lap olvasásával!

Romics Imre

Predictors of major complications after radical cystectomy with urinary diversion

Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L., Rolevich A.I., Minich A.A., Mavrichev A.S., Volkov A.N., Mirilenko L.V., Alexandrov N.N.

National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Introduction: Radical cystectomy with urinary diversion is a major procedure with reported complication rate 20–60%. Minor complications are manageable, while major complications may have significant influence on treatment outcome. The aim of the study was to assess burden of cystectomy-related complications and to define prognostic factors of major complications.

Material and methods: We retrospectively analyzed complications after radical cystectomy performed in our institution between 1999 and 2008 in a total of 408 patients. Urinary diversion types were: orthotopic neobladder (n=335), ileal conduit (n=51) and continent ileal pouch (n=22). All complications were reviewed and graded according to modified Clavien classification system. Univariate and multivariable logistic regression analyses were used to evaluate variables associated with major complication defined as grade 3 and more.

Results: A total of 132 complications occurred in 91 patients. Overall 22% of patients experienced one or more complication: 63 (15%) pts had one complication, 20 (5%) – two complication and 8 (2%) patients – more than two complications. There were 26 (20%) Clavien grade I, 39 (30%) grade II, 48 (36%) grade III, 5 (4%) grade IV and 14 (10%) grade V complications. A univariate analysis found only body mass index (BMI) as significant predictor of major complication (OR=2.08; 95% CI 1.03-4.18; p=0.041). Type of urinary diversion (orthotopic vs other, p=0.060) and surgeon experience more than 100 cystectomies (p=0.072) trended toward significance. In multivariate analysis, BMI>25 (OR=2.62; 95% CI 1.23-5.55; p=0.012) and surgeon experience (OR=0.48; 95%

Radikális cystectomia utáni szövődményekre hajlamosító tényezők

Bevezetés: A radikális cystectomia vizeleteltereléssel, jelentős szövődéményrátaival járó (20-60%) műtéti beavatkozás. Míg az enyhébb szövődémények könnyen kezelhetők, addig a súlyosabb szövődémények az eredményességre is hatással lehetnek. Célunk a cystectomiával kapcsolatos szövődémények felmérése és az arra hajlamosító tényezők meghatározása volt.

Betegek és módszer: Retrospektív vizsgálatunk során az intézetünkben 1999 és 2008 között radikális cystectomiában részesült 408 beteg szövődéményeit vizsgáltuk. A vizeletelterelés módja szerint az alábbi felosztást alkalmaztuk: orthotop hólyagképzés (n=335), ureteroileocutaneostomia (sec. Bricker; n=51) és kontinens ileum pouch (n=22). A szövődéményeket Clavien szerint rendszereztük. A vizsgált paraméterek súlyos szövődéményekkel való összefüggését előbb egy-, majd többváltozós logisztikus regresszió segítségével elemeztük. Súlyosnak tekintettük a grade 3 vagy azt meghaladó szövődéményt.

Eredmények: Kilencvenegy betegnél (22%) 132 komplikációt észleltünk. A betegek 15%-ának (63 beteg) volt egy, 5%-ának (20 beteg) kettő és 2%-ának (8 beteg) ennél is több szövődéménye. A komplikációk 20%-a (26 beteg) tartozott a Clavien szerinti I-es, 30%-a (39 beteg) a II-es, 36%-a (48 beteg) a III-as, 4%-a (5 beteg) a IV-es és 10%-a (14 beteg) az V-ös besorolásba. Az egyváltozós analízis szerint csak a testtömeg-index (BMI) mutatott szignifikáns összefüggést a súlyos szövődémények kialakulásával (OR=2,08; 95% CI 1,03-4,18; p=0,012). A vizeletelterelés módja (orthotop, illetve egyéb; p=0,060) és a sebész gyakorlata (100 cystectomia feletti műtéti szám; p=0,072) nem szignifikánsan ugyan, de szintén korreláltak a szövődéményekkel. A multivariancia analízis alapján a BMI>25 (OR=2,62; 95% CI 1,23-5,55; p=0,012) és a sebész jár-

CI 0.24-0.99; $p=0.048$) were significant predictors of major complication.

Conclusion: Radical cystectomy with urinary diversion is associated with substantial number of complications. Patient-related (obesity) and surgeon-related (experience) factors may influence on treatment outcomes and should be considered before surgery.

Key-words: radical cystectomy, major complications, risk factors, Clavien grading system

INTRODUCTION

Radical cystectomy (RC) is regarded as a standard therapy in muscle-invasive bladder cancer and frequently employed in high risk superficial disease (1). However, RC with urinary diversion remains among the most complex operations in current urological practice with significant morbidity and mortality. Reported complication rate make up to 50–60% (2). Although minor complications not always alter postoperative outcome, major complications significantly affect patient's quality of life, treatment experience, and pose a risk of postoperative death.

Understanding of causes and risk factors of complications may lead to implementation of evidence-based interventions to decrease complication rate. However there are no reliable strategies to predict major complications before RC at this moment.

In this study we assessed the burden of early cystectomy-related complications using standardized classification system and defined risk factors of major complications after RC.

MATERIAL AND METHODS

From the institutional database containing information on 945 RC performed in 1995–2008, all cases were selected with following diversions: orthotopic neobladder (n=335; 82%); Bricker operation (n=51; 13%); continent heterotopic pouch (n=22; 5%). A total of 408 patients were included: 375 (92%) males and 33 (8%) females. Median age was 63 years (range 30 to 87). Patient's characteristics are shown in Table 1. All registered cases of

tassága (OR=0,48; 95% CI 0,24-0,99; $p=0,048$) függték össze a komplikációkkal.

Következtetések: A radikális cystectomia kapcsán sok szövődménnyel számolhatunk. A beteggel összefüggést mutató tényezők (úm. BMI) és a sebéssel kapcsolatos tényezők (gyakorlat) egyaránt befolyásolják a kezelés sikerét, ezért ezeket célszerű figyelembe venni a műtét tervezésekor.

Kulcsszavak: radikális cystectomia, súlyos szövődmények, rizikófaktorok, Clavien-féle beosztás

Table 1: Patient characteristics

Variable	n (%)	Variable	n (%)
Age		physical status	
< 50	42 (10.3)	1-2	150 (36.7)
50-59	117 (28.6)	3-4	208 (50.9)
60-69	162 (39.6)	Missing	50 (12.2)
≥ 70	87 (21.3)		
Gender		Charlson comorbidity index	
Male	375 (91.7)	0	291 (71.1)
Female	33 (8.1)	1	89 (21.8)
Diversion	3-4	2	22 (5.4)
Bricker	51 (12.5)	6	(1.5)
Continent pouch	22 (5.4)	BMI, kg/m²	
Neobladder	335 (81.9)	< 20	15 (3.7)
Stage		20-25	174 (42.5)
I	31 (7.6)	25-30	187 (45.7)
II	133 (32.5)	> 30	10 (2.4)
III	138 (33.7)	Volume of the surgeon	
IV	106 (25.9)	High (> 100 op)	176 (43.0)
Grade		Medium (80÷30 op)	149 (36.4)
G1	61 (14.9)	Low (< 20 op)	83 (20.3)
G2	134 (32.8)	Surgical experience	
G3-4	208 (50.9)	1st 40 operations	108 (26.4)
Completeness of ca resection		Subsequent operations	300 (73.3)
R0	398 (97.3)	Operation length	
R1	2 (0.5)	< 4 h	125 (30.6)
R2	8 (2.0)	4-5 h	173 (42.3)
Previous XRT > 50 Gy	11 (2.7)	5-6 h	76 (18.6)
		> 6 h	29 (7.1)

complications within 30 days after operation were retrieved from medical records and graded according to Dindo-Clavien classification system (3).

Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to evaluate variables associated with experiencing a severe complication, defined as Clavien grade ≥ 3 . Variables analyzed were as follows: gender, age at surgery, body mass index (BMI) (categorized as $>25 \text{ kg/m}^2$ and $\leq 25 \text{ kg/m}^2$), operative time, type of urinary diversion (orthotopic vs conduit vs continent), Charlson-Romano score (0 vs ≥ 1), American Society of Anesthesiologists (ASA) score (≤ 2 vs > 2), tumor stage (stage IV vs I-III and stage III-IV vs I-II), presence of metastases, presence of residual tumor after operation, tumor grade (G 3-4 vs G 1-2), volume of the surgeon (> 100 RC of included cases vs < 100), surgical experience (first 40 RC vs subsequent operations).

With all variables univariate logistic regression analysis was performed. Variables with most significant ($p < 0.1$) odds ratios (OR) were included in multivariate logistic regression analysis. OR, their 95% confidence intervals (CI) and statistic significance (P) were calculated for all variables studied. Statistical analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 13.0.

RESULTS

A total of 132 complications occurred in 91 (22%) patients (Table 2) within 30 days after operation. There were 27 (20%) Clavien grade I, 39 (30%) grade II, 47 (36%) grade III, 6 (5%) grade IV and 13 (10%) grade V complications. A total of 66 major complications (grade 3-5) in 42 (10%) patients were registered in the study.

In univariate logistic regression analysis only BMI was found as significant predictor of major complication (OR=2.08; 95% CI 1.03-4.18; $p=0.041$) (Table 3). Type of urinary diversion (orthotopic vs other, $p=0.060$) and surgeon experience more than 100 RC ($p=0.072$) trended toward significance (Table 3). In multivariate analysis only BMI > 25 (OR=2.62; 95% CI 1.23-5.55; $p=0.012$) and surgeon experience (OR=0.48; 95% CI 0.24-0.99; $p=0.048$) were significant predictors of major complication (Table 4).

Table 2: Complications according to severity grade

Complication	n (%)	Grade		
		3a-b	4a-b	5
Mechanical ileus	21 (5.1)	18	2	2
Intestinal anastomotic leak	12 (2.9)	8	-	4
DVT and PE	8 (2.0)	-	1	3
Sepsis	5 (1.0)	-	-	2
Necrosis of distal ureter, ureterointestinal anastomotic leak	10 (2.5)	9	1	-
Upper gastrointestinal bleeding	3 (0.7)	-	-	1
Renal failure	3 (0.2)	-	1	-
Recurrent prestomal ileal necrosis	1 (0.2)	1	-	1
Pyelonephritis	21 (5.1)	1	-	-
Urine leak (fistula)	15 (3.7)	-	-	-
Wound infection	10 (2.5)	2	-	-
Wound dehiscence	8 (2.0)	5	-	-
Pneumonia	4 (1.0)	-	-	-
Myocardial infarction	3 (0.7)	-	-	-
Lymphorrhea	3 (0.7)	-	-	-
Paralytic ileus	2 (0.5)	-	-	-
Neurological (stroke, peripheral neuropathy)	2 (0.5)	-	1	-
Peritoneal air leak through the gastrostomy	1 (0.2)	1	-	-
Ureteral perforation	1 (0.2)	1	-	-
Reservoir mucus blockage, urinary retention	1 (0.2)	1	-	-
TOTAL	132	47	6	13

Table 3: Results of univariate analysis

Variable	OR	95% CI	p
BMI > 25 vs < 25	2.08	1.03-4.18	0.04
Neobladder vs others	0.50	0.24-1.03	0.06
Bricker vs others	2.10	0.94-4.70	0.07
High surgical volume (> 100 vs < 100)	0.54	0.27-1.06	0.07
Operation length (1 hour)	1.19	0.83-1.72	0.3
Age > 60	1.31	0.67-2.57	0.4
Charlson comorbidity index ≥ 1	1.28	0.65-2.52	0.5
Continent pouch vs others	1.41	0.40-4.96	0.6
Surgical experience (> 40 vs < 40)	1.47	0.34-6.42	0.6
Stage IV vs I-III	1.15	0.57-2.34	0.7
Stage III-IV vs I-II	0.89	0.46-1.69	0.7
Residual tumor	1.15	0.33-3.99	0.8
Metastatic tumor	0.94	0.43-2.05	0.8
G 3-4 vs G 1-2	0.96	0.50-1.84	0.9
ASA 3-4 vs 1-2	0.99	0.50-1.96	0.9

Table 4: Results of multivariate analysis

Variable	OR	95% CI	p
BMI > 25 vs < 25	2.62	1.23-5.55	0.012
High surgical volume (> 100 vs < 100)	0.48	0.24-0.99	0.048
Neobladder vs others	0.61	0.28-1.35	0.2

DISCUSSION

In literature reported incidence of „major” complications after RC varies between 7% and 24% (4, 5). Comparison between different series is complicated by different definitions of „major” complication used, failure to include ambulatory data in analysis, use of different and often not specified time frames for complications reporting and absence of standardized classification system for complications (6).

However recent adoption of Clavien system (3) as standard classification of surgical complications together with reporting guidelines by *Martin et al.* (7) made it possible to study complications in a systematic way. This has led to a number of studies exploring risk factors of complications (8–10) and certain interventions to lower complication rate of RC (11).

Shabsigh et al. (8) after thorough analysis of large series of RC from Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre reported modified Clavien grade III–V complications in 153/1142 (13%) of patients within 90 days and 117/1142 (10%) within 30 days after operation. In multivariate analysis, age ($p=0.04$), prior abdominal surgery ($p=0.03$), and estimated blood loss ($p=0.04$) were significant predictors of major complication, while ASA score ($p=0.053$) and prior chemotherapy ($p=0.055$) trended toward significance.

Novara et al. (9) evaluated early postoperative complications after 358 consecutive RC using a standardized reporting method. In this report a total of 231 complications in 174 patients (49%) was registered, of which 13% were grades 3 to 5. ASA score was the only covariate significantly associated with grade 3 to 5 complications on univariate analysis. In patients with an orthotopic ileal neo-bladder female gender (HR 0.204, $p=0.017$) and ASA score (HR 2.851, $p=0.013$) were independent predictors of grade 3 to 5 complications on

multivariate analysis.

Svatek et al. (10) analyzed adverse events within 90 days after RC using standardized reporting methods and Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0. At least 1 adverse event was observed in 152 patients (54.0%) and a grade 3–4 adverse event was observed in 40.3%. The only factor associated with any and major adverse events, was body mass index.

Fisher et al. (12) evaluated risk factors for postoperative cardiac complications in RC patients. On univariate analysis, cardiac history, age, type of urinary diversion, and the Charlson Comorbidity Index demonstrated significance. The risk of postoperative cardiac complications was associated with ileal conduit urinary diversion ($P=0.026$, OR 5.58 [1.23–25.36]) and the Charlson Index score ($P=0.030$, OR 1.28 [1.024–1.60]) on multivariate analysis.

Gore et al. (13) analyzed large American prospective database (Nationwide Inpatient Sample) and identified 27,494 patients who undergone RC with urinary diversion between 2001 and 2005. Unfortunately authors did not use any complication severity grading system. Multivariate logistic regression analysis showed that older age, individual comorbid conditions and surgery at urban nonteaching hospitals were associated with increased odds of postoperative medical or surgical complication.

In our study risk factors of major complications were surgeon's experience and high BMI. BMI is well recognized factor that impose technical difficulty of surgery and may lead to greater risk of technical errors and complications especially in less experienced surgeons. *Lee et al.* (14) assessed impact of BMI on outcome of RC and found that increased BMI was independently associated with increased estimated blood loss ($p=0.004$), prolonged operative time ($p=0.006$) and increased complication rate ($p=0.01$).

Results of our study underscore technical causes of complications as main origin of significant complications. All significant factors revealed influence on complication rate probably by this mechanism. More precise prediction of major complication rate may pose a significant challenge in further research due to subjective nature of technical errors in surgery. However reclassification of complication rate according

to risk factors found in our study (*Table 5*) enable to give simple practical recommendation: to improve outcome obese patients should be operated on by most experienced surgeons if possible.

Table 5: Risk groups of major complications

GROUP	No major complications/n	%
BMI < 25, high volume	6/83	7.2
BMI < 25, low/medium volume	5/92	5.4
BMI > 25, high volume	8/101	7.9
BMI > 25, low/medium volume	18/85	21.2

CONCLUSION

This study demonstrates that RC with urinary diversion is associated with substantial number of early complications. Patient-related (BMI > 25) and surgeon-related (surgical volume) factors may influence on treatment outcomes and should be considered before surgery.

REFERENCES:

1. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al: The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur. Urol.* 2009; 55: 815-825.

2. Buscarini M, Pasin E, Stein JP: Complications of radical cystectomy. *Minerva Urol. Nefrol.* 2007; 59: 67-87.

3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240: 205-213.

4. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M et al: Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute - lessons to be learned. *J. Urol.* 2006; 176: 161-166.

5. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A et al: Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur. Urol.* 2008; 53: 834-842; discussion 842-844.

6. Donat SM: Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology* 2007; 69: 221-225.

7. Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP: Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann. Surg.* 2002; 235: 803-813.

8. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur. Urol.* 2009; 55: 164-176.

9. Novara G, De Marco V, Aragona M et al: Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J. Urol.* 2009; 182: 914-921.

10. Svatek RS, Fisher MB, Matin SF et al: Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J. Urol.* 2010; 183: 929-934.

11. Roth B, Huwyler M, Studer UE: Closure of the dorsal peritoneal layer after cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy (PLND) and its impact on the early postoperative recovery and postoperative complications: results of a prospective randomized trial. *Eur. Urol. Suppl.* 2009; 8: abstr. 724.

12. Fisher MB, Svatek RS, Hegarty PK et al: Cardiac history and risk of post-cystectomy cardiac complications. *Urology* 2009; 74: 1085-1089.

13. Gore JL, Yu HY, Setodji C et al: Urologic diseases in America Project. Urinary diversion and morbidity after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2010; 116: 331-339.

14. Lee CT, Dunn RL, Chen BT et al: Impact of body mass index on radical cystectomy. *J. Urol.* 2004; 172: 1281-1285.

A hypoxia hatása a gének kifejeződésére és azok prognosztikus szerepe veserákban

Szász A. Marcell dr.¹, Szendrői Attila dr.², Szűcs Miklós dr.², Roni Idan dr.¹, Tőkés Anna-Mária dr.¹, Kardos Magdolna dr.¹, Székely Borbála dr.³, Szabó Gyula⁴, Kulka Janina dr.¹, Szendrői Miklós dr.⁵, Romics Imre dr.², Tímár József dr.¹

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

⁴Applied Biosystems Magyarország Kft., Budapest

⁵Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika, Budapest

Célok: A HIF által szabályozott több mint 300 gén hypoxiás körülmények között előnyt biztosít a tumorsejtnak. Felmérésünkben a HIF1 α és HIF2 α , illetve az általuk szabályozott sejtanyagcsere-folyamatokat reprezentáló egy-egy gén és fehérje expresszióját vizsgáltuk, és prognosztikus képességüket mértük fel.

Betegek és módszerek: 65 metasztatizáló (M-RCC) és 60 áttétet nem adó vesesejtes daganat (NM-RCC) paraffinos mintáját elemeztük valós idejű PCR és immunhisztokémiai módszerekkel. HIF1 α , HIF2 α , GLUT1, LDH5, GAPDH, CAIX, VEGFR2, VEGF, EGFR és EPOR gének termékeit vizsgáltuk, kontroll génként béta-2-mikroglobulint használva.

Eredmények: A HIF1 α ($p = 0,001$), HIF2 α ($p = 0,001$), VEGFR ($p = 0,002$) és EPOR ($p = 0,001$) jelentősen fokozott kifejeződést mutatott RNS szinten a M-RCC csoportban. Az LDH5 ($p = 0,061$) és CAIX ($p = 0,059$) változásában csak trend volt észlelhető. Az immunohisztokémia megerősítette a HIF1 α ($p < 0,001$), EGFR ($p = 0,012$), GLUT1 ($p = 0,001$), GAPDH ($p = 0,001$), CAIX ($p < 0,001$) és VEGFR2 ($p = 0,010$) fokozott kifejeződését a M-RCC betegek mintáiban.

Összefoglalás: A hypoxia és a HIF1 α következményes fokozott kifejeződése egy sor további gén átírásának serkentésével a tumorsejt alkalmazkodásának alapvető segítője. A különböző gének expressziója megbízható módon vizsgálható az archivált paraffinos szövetbankokban tárolt mintákban is, és önmagában is prognosztikus a vesesejtes rák kimenetele szempontjából.

Kulcsszavak: világos sejtes veserák, csontmetasztázis, hypoxia, HIF, prognózis,

The prognostic significance of hypoxia induced genes in kidney cancer

Background: Hypoxia may contribute to local and/or systemic tumor progression. HIF1 α , targeting the transcription of over 300 genes involved in many aspects of cancer biology including cell survival, invasion and angiogenesis, is an essential component in changing the transcriptional response of tumors under hypoxia. Overexpression of HIF1 α was associated with increased patient mortality in several cancer types including breast, renal, head and neck, endometrial and ovarian cancers.

Methods: 65 patients, who developed bone metastases after being treated for renal cell carcinoma, and 60 patients with no recurrence on long-term follow-up were evaluated for clinical and pathological parameters. FFPE tissue was used to extract RNA and construct tissue microarrays (TMA). The expression levels of the HIF2 α gene and those regulated by HIF1 α : GLUT1, LDH5, GAPDH, CAIX, VEGFR, VEGF, EGFR and EPOR were evaluated by qPCR and IHC analysis. Reference gene was B2M.

Results: HIF1 α ($p=0.001$), HIF2 α ($p=0.001$), VEGFR ($p=0.002$) and EPOR ($p=0.001$) showed significantly higher expression in the metastasizing renal cell carcinoma group compared to non-metastasizing cancers. Immunohistochemistry confirmed the higher expression on the protein level for HIF1 α ($p=0.001$), and additionally EGFR ($p=0.012$), GLUT1 ($p=0.001$), GAPDH ($p=0.001$) and CAIX ($p=0.001$).

Conclusions: HIF1 α is activated in poor prognosis renal cell carcinomas, thus, several pathways are stimulated by itself which make the survival of the aggressive phenotype possible through metabolic fine-tuning of tumor cells and

Rövidítések:

B2M: béta-2-mikroglobulin
 CAIX: carbonic anhydrase 9
 DNS: dezoxi-ribonukleinsav
 EGFR: epidermal growth factor receptor
 EPOR: erythropoietin receptor
 FFPE: formalin-fixed, paraffin-embedded (formalinban fixált, paraffinba ágyazott minta)
 GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
 GLUT1: glucose transporter 1
 HIF: hypoxia-inducible factor
 HRE: hormone responsive element
 LDH5: laktát dehidrogenáz 5
 M-RCC: metasztatikus vesesejtes rák
 NM-RCC: nem metasztatizáló vesesejtes rák
 PCR: polimeráz-láncreakció
 RNS: ribonukleinsav
 TMA: tissue microarray, szöveti multiblokk
 VEGF: vascular endothelial growth factor
 VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

A vesesejtes rákról általában, prognosztikus faktorok

A vesesejtes rák klinikai lefolyása, a betegség várható kimenetele mai tudásunk alapján nehezen jósolható meg. A vesesejtes rák prognosztikai tényezőinek és a betegség lefolyását befolyásoló klinikai, szöveti és molekuláris elváltozásoknak a kutatása az elmúlt két évtizedben felgyorsult. Ennek oka, hogy a technika fejlődésével a diagnosztikus és terápiás lehetőségek száma, valamint azok költségei is megsokszorozódtak. Megnőtt tehát a jelentősége annak, hogy a betegség várható kimenetelének figyelembevételével választhassunk a rendelkezésre álló kezelési módszerek közül, valamint ennek megfelelően alakíthassuk a beteg utánkötését is. Továbbá a betegek jogainak és tájékozottságának bővülésével szükségessé vált, hogy bevonjuk őket a kezelés tervezésébe. Tájékoz-

maintenance of favorable local milieu. The representative genes regulated by HIF are able to independently predict prognosis of RCC patients in FFPE tissues based on IHC method.

Key-words: *light cell renal cancer; bone metastasis, hypoxia, HIF, prognosis*

tatást kell nyújtatnunk betegségük várható alakulásáról, a rendelkezésre álló diagnosztikus és kezelési lehetőségek várható előnyeiről és esetleges veszélyeiről is. Ez pedig a betegség várható lefolyásának ismeretén alapul. RCC-ben a betegség *stádiuma* a legrégebben, legnagyobb elemszámú vizsgálatokkal alátámasztott és a túlélést leginkább befolyásoló tényező. A Robson által 1969-ben ismertetett RCC beosztás és a jelenleg a WHO által ajánlott TNM klasszifikáció egyaránt szorosan összefügg a prognózissal (1, 2). A daganat *mérete*, bár a stádiumbeosztás része, a stádiumtól függetlenül is önálló prognosztikai tényező (3, 4).

A vesedaganat *grade*-jét több morfológiai felosztás szerint is lehet értékelni, mindegyik a sejtmag mérete, alakja, polimorfizmusa és a sejtmagvacska szerkezete alapján jellemzi a daganatokat. Az alábbiakban elterjedtsége – és a WHO ajánlása alapján – a Fuhrman szerinti felosztást ismertetjük (5). Bár a Fuhrman grade esetén a vizsgálok között nagy különbségeket tapasztaltak, a felosztás szubjektív, mégis szinte minden vizsgálatban szoros összefüggést mutattak ki a grade és a prognózis között. A betegek várható 5 éves túlélése grade 1, 2, 3, 4-es daganatok esetén hozzávetőlegesen 64%, 34%, 31% és 10% (6, 7). A legtöbb vizsgálat szerint a 2-es és 3-as grade-ű daganatok prognózisa nem különbözött, és többen javasolták ezek összevonását. A grade prognosztikai értéke érthetően leginkább a T1-es (4 cm alatti, szervre lokalizált) daganatok esetén mérhető. A Fuhrman-*klasszifikáció* jelentősége elsősorban konvencionális világossejtes veserákban bizonyított, és értékelhetősége papillaris, illetve kromofób daganatok esetén kérdéses.

A *szövettani beosztás* is befolyásolja az RCC-s betegek túlélését, a konvencionális világossejtes típushoz képest (várható 5 éves túlélés hozzávetőlegesen 50–60%) papillaris és kromofób daganatok esetén jobb (5 éves túlélés: 60–90%), míg sarcomatoid elfajulás, medullaris sejtes és Bellini-carcinoma esetén lényegesen rosszabb (5 éves túlélés: 0–5%) prognózisra számíthatunk. A daganatban

leírt *necrosis* egyes vizsgálatok alapján rossz prognosztikai faktornak bizonyult, a betegek daganatos mortalitását két-háromszorosra emelte.

A betegek *általános állapota* kísérőbetegségeiktől, életkoruktól függetlenül szignifikánsan befolyásolta túlélésüket.

A *laborértékek* közül az anaemia, a thrombocytaszám, a neutrophil lymphocytaszám, a hypercalcaemia, a hypalbuminaemia, az alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése és a gyorsult süllyedés mutattak összefüggést a betegek túlélésével.

A *tünetek* prognosztikai jelentőségét több szerző kiemelte. Bár a tünetek jelentkezése bizonyítottan összefügg a beteg általános állapotával, a daganat méretével és a grade-del, mégis a többi prognosztikai faktortól függetlenül is negatívan befolyásolta a betegek túlélését (8, 9).

A fenti klinikai tényezők felhasználásával több prognosztikai nomogram terjedt el a klinikai gyakorlatban. Ezek közül kiemelt jelentőséggel bír a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-ben (MSKCC) Motzer által kidolgozott rendszer, amelynek segítségével a betegség prognózisát tudjuk meghatározni a célzott kezelések kapcsán (10).

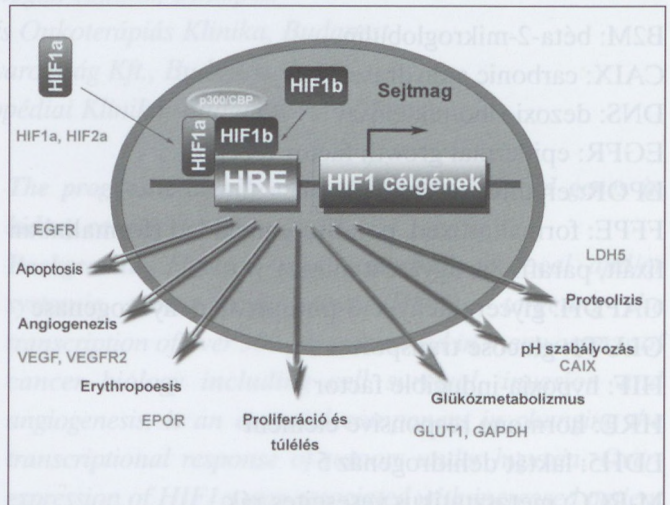
Egyes vizsgálatokban a DNS-ploiditásból voltak lekövetkeztetést a prognózisra. Szervre lokalizált betegség esetén a diploid daganatokban szignifikánsan hosszabb túlélést tapasztaltak, mint *aneuploiditás* esetén (11). A *magas S-fázis-frakció* ugyancsak a rossz prognózis klaszszikus jele.

A vesesejtes rák együtt járhat von Hippel–Lindau-betegséggel, ahol a *vHL* gén mutált. Ennek érintettsége gyakori világossejtes veserákban, amely tumorszuppresszor funkciójának elvesztésével a HIF1 α lebontását a továbbiakban nem segíti elő, így az felhalmozódik, és a VEGF termelése révén fokozott érújdonképződéshez vezet (12).

A *hypoxia* hatására létrejövő génexpressziós változások hasonlóak a *vHL* gén kieséséhez, és leginkább a Hypoxia-Inducible Factor-1alfa (HIF1 α) és HIF2 α géneken keresztül valósulnak meg. A HIF1 α által szabályozott mintegy 300 gén a sejt alapvető működéséért felel: sejtanyagcsere, pH-szabályozás, glükózmetabolizmus, proteolízis, angiogenezis, erythropoiesis, sejtproliferáció és programozott sejthalál.

Célkitűzések

Kutatásunkban a szöveti hypoxia hatására létrejövő, reprezentatív génexpressziós változásokat mértük fel RNS és fehérje szinten (1. ábra) abból a szempontból, hogy a talált változások prognosztikus szereppel bírnak-e metasztatizáló és nem recidiváló világossejtes veserákok esetében.



1. ábra: A HIF1 α és HIF1 β a sejtmagban egyesülve kapcsolódik a HRE-hez („hormone responsive element”). Ez beindítja további gének tucatjainak átírását, amelyek a hypoxiára adott válasz komplexitását (apoptosis, anyagcsere-folyamatok, sav-bázis háztartás stb.) fokozzák. Vizsgálatunkban egy-egy folyamatot reprezentáló gént, illetve annak termékét (világos betűk) elemeztük.

Betegek és módszerek

Betegek

A Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján 1990 és 2008 között operált betegek agyagából 65 veseáttétes esetet tekintettünk át, a primer tumorokat 45 esetben sikerült beszerezni. Az Urológiai Klinika és a II. Sz. Patológiai Intézet közös 1999–2000. évi anyagából 60 kezelt, 102 hónap után sem recidiváló daganatot választottunk ki kontroll csoportnak. A szövettani típus minden esetben világossejtes veseráknak felelt meg.

Szövetminták

A formalinban fixált és paraffinba ágyazott (FFPE) *tumorokból* lemetezett anyagot hematoxylin és eosin festés segítségével értékeltük. A teljes daganatot tartalmazó blokkokból a cellularitás figyelembevétele mellett 5–20 db 5 µm-es réteget metszettünk le RNS-izoláláshoz. Az RNS kivonását Qiagen FFPE kit segítségével végeztük, gyári protokoll szerint. A nukleinsavak mennyiségét Nanodrop 1000 spektrofotométerrel ellenőriztük. Transzlációra 1000 ng RNS került 20 µl-es térfogatba, amelyhez az Applied Biosystems (ABI, Foster City, CA, USA) High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix-ét alkalmaztuk.

Valós idejű PCR

A valós idejű polimeráz-lánreakcióhoz 384 well-es, fehér Roche plate-eket használtunk, amikbe a mintákat Eppendorf epMotion 5070 robottal mértük 20 µl-es végtérfogatot alkalmazva: 10 µl TaqMan Gene Expression Master Mix (ABI), 8 µl víz, 1 µl minta és 1 µl a megfelelő próbából (EGFR; HIF2α; GLUT1; LDH5; EPOR; CAIX; VEGFR2; GAPDH; B2M; HIF1α; VEGF - ABI Taqman Gene Expression Assay ID: Hs01076092_m1; Hs01026142_m1; Hs00892681_m1; Hs00855332_g1; Hs00959432_g1; Hs00154208_m1; Hs00911705_g1; Hs02758991_g1; Hs00984230_m1; Hs00936371_m1; Hs00173626_ml). A reakciókat Roche LightCycler 480 készülékben futtattuk (Roche Diagnostics, Basel, Svájc). Az adatokat Adobe Acrobat program segítségével exportálva MS Excel táblában rögzítettük. A célgének csoportok közötti összevetésére a komparatív Ct módszert használtuk. A csoportok mintáin a béta-2-mikroglobulint (β2M) alkalmaztuk endogén kontrollként. Az amplifikációs görbék exponenciális szakaszában felvett küszöbszint (threshold) mellett vettük fel a Ct értékeket. Az adott mintában a „target” gén és a β2M között számítható Ct érték különbséget, a delta Ct (dCt) értéket használtuk fel a további számításoknál.

Immunhisztokémia

Minden olyan esetben, ahol elegendő tumorszövet állt rendelkezésre, kijelölésre került az FFPE blokkokból 2

db 2 mm átmérőjű terület szöveti multiblokkok (tissue microarray, TMA) készítésére. A vizsgálatba belevettünk morfológiailag egészséges veseszövetet is. Az immunhisztokémiai reakciókat a TMA-kból készített 5 µm-es metseteken végeztük. AbCam antitesteket (AbCam, Cambridge, UK) használtunk a HIF1α (ab85886), CAIX (ab15086), GLUT1 (ab652), GAPDH (ab9484) és VEGFR2 (ab39638) fehérje szintű kimutatásához. Az EGFR esetében a DAKO PharmDx kitjét használtuk (DAKO, Carpinteria, CA, USA). A 30 perces, 90°C-os vízfürdőben történt Tris-EDTA (GAPDH) vagy DAKO Target rendszerű antigénfeltárás után a reakciókat Novolink detektáló rendszerrel gyári protokoll szerint végeztük (Leica Microsystems, Wetzlar, Németország) vagy Ventana Benchmark (Roche) festőautomatában (CAIX, GLUT1) futtattuk. A metseteket MIRAX Midi készülékkel digitalizáltuk, majd Mirax TMA Modullal (Ver. 1.11) értékeltük a következő algoritmus szerint: a frekvenciát 0–8 és az intenzitást 0–3 skálán értékeltük, a túlélési vizsgálatok esetében a kettő összeadásával 0–11 („Allred”) pontrendszerhez jutottunk. Utóbbinál 0–4 alacsony, 5–11 magas expressziót jelöltünk meg.

Adatelemzés

A statisztikai értékelést SPSS 15.0 szoftverrel végeztük. A PCR esetében az egyes mintatípusokból származó eredmények felfoghatók független mintákként, a csoportok átlagértékeinek összehasonlítására alkalmazható a kétmintás t-próba, mely megengedi azt is, hogy az összehasonlított csoportok elemszáma eltérő legyen (13). Bár az egyedi vizsgálatokat két technikai ismétlésben végeztük, a két eredmény középértékét használtuk abban az esetben, ha a két eredményből számítható standard hiba egynél kisebb. A nagy hibát mutató eredményeket kizártuk. A további számításokban a kétmintás t-próbát akkor alkalmaztuk, ha az összehasonlítandó csoportok varianciája azonos volt és normális eloszlást mutattak. Az adatok normalitását feltételeztük, az azonos szórást pedig F próbával ellenőriztük. Nem parametrikus változók (immunhisztokémiai score-ok) esetében Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A túlélési mutatókat Kaplan-Meier analízissel kalkuláltuk, log-rank (Mantel-Cox) módszerrel számszerűsítve a statisztikai jelentőséget. A p értékeket 0,05 érték alatt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Klinikopatológiai jellemzők

A felmérésben szereplő RCC-s betegek között a nemek eloszlása a következőképpen alakult: 50 (77%) férfi és 15 (23%) nő. Az átlagos életkor a diagnózis felállításakor $61,1 \pm 9,7$ év volt (34–79).

Munkánk kezdetének időpontjában 15 beteg volt életben, akik átlagosan 67,8 hónappal (3–137) voltak a veseműtét és 51,8 hónappal (2–137) az ortopédiai operáció után. Az 50 elhunyt vesetumoros beteg átlagosan 47,1 hónapot (2–240) élt a nephrectomia és 17 hónapot (1–65) a metastasectomia után.

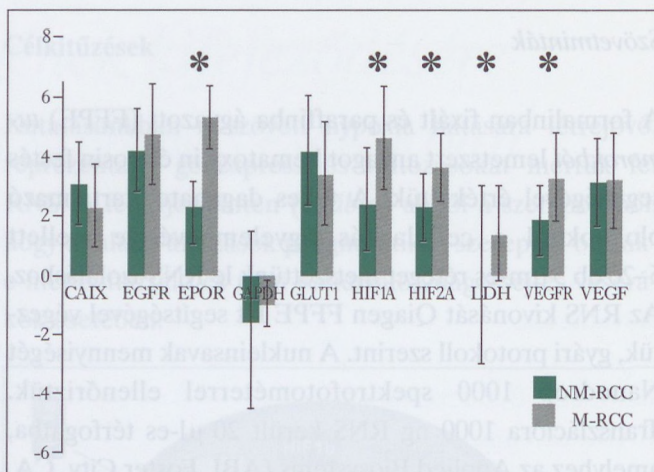
A *Fuhrman grade* a primer tumorokban 17 esetben grade 1 (26,1%), 18 esetben grade 2 (27,7%), 6 esetben grade 3 (9,2%) és 4 betegnél grade 4 (6,2%) volt; 20 esetben nem rendelkezünk adattal. A csontáttétek esetében 12 grade 1 (18,4%), 21 grade 2 (32,3%), 15 grade 3 (23,1%) és 5 grade 4 (7,7%) volt; itt 12 esetben nem tudtuk a differenciálódás fokát felmérni. A grade a tumorok progressziójával nőtt, és a daganatos halálzással összefüggést mutatott (14).

RNS szintű eredmények

A nem metasztatizáló (NM-RCC) és metasztatizáló (M-RCC) vesedaganatok között nem mutatkozott jelentős különbség a CAIX, GAPDH, GLUT1, EGFR és VEGF kifejeződés tekintetében. Ugyanakkor szignifikánsan emelkedett a HIF1 α ($p = 0,001$), HIF2 α ($p = 0,002$) expressziója, és ezekkel párhuzamosan az EPOR ($p = 0,001$) és az LDH5 ($p = 0,050$), valamint a VEGFR2 ($p = 0,002$) kifejeződése (2. ábra). Mivel a valós idejű PCR adatai jelentős szórást mutattak, az adatok megerősítése immunhisztokémiai reakciókkal kívánatos volt.

Protein szintű eredmények

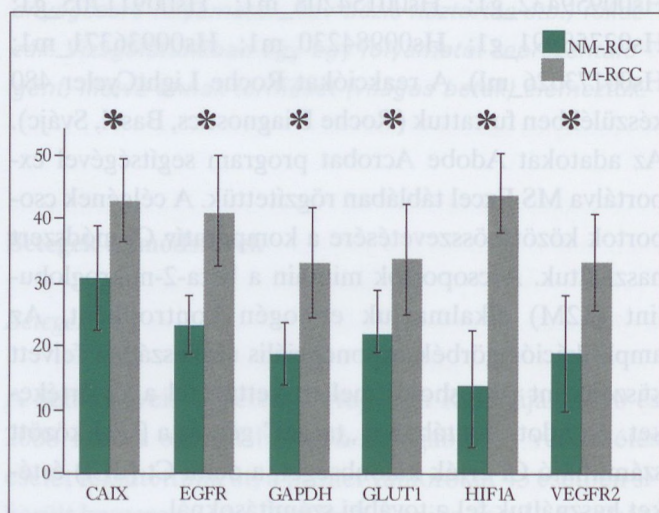
A TMA blokkon elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok lehetővé teszik, hogy egy időben párhuzamosan nagyszámú daganatot vizsgáljunk standard körülmények között. A minták értékelése egy patológus által történt a felállított értékelési rendszer szerint. A HIF1 α esetében



2. ábra: A valós idejű PCR reakciók eredményei összefoglalva. A sötét színű oszlopok jelzik a nem-metasztatizáló daganatokat (NM-RCC), míg a csontáttétet adó tumorokat (M-RCC) a világos oszlopok mutatják. A statisztikailag is jelentős különbségeket *-gal jelöltük.

magi reakciókat, az EGFR és VEGFR2 esetében membránreakciót, a GLUT1, GAPDH és CAIX fehérjéknél a citoplazmatikus festődést vettük pozitívnak.

A M-RCC esetekben protein szinten minden vizsgált génterméknél magasabb kifejeződést tapasztaltunk a NM-RCC betegekhez képest (3. ábra): HIF1 α ($p = 0,001$), EGFR ($p = 0,012$), VEGFR2 ($p = 0,010$), GLUT1 ($p = 0,001$), GAPDH ($p = 0,001$) és CAIX ($p = 0,001$).

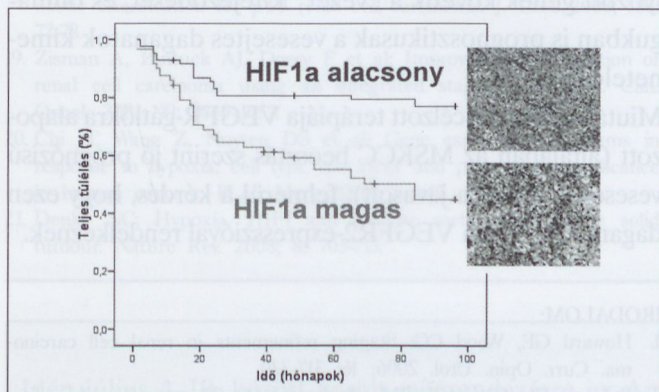


3. ábra: Az immunhisztokémiai reakciók eredményei összefoglalva. A sötét színű oszlopok jelzik a nem-metasztatizáló daganatokat (NM-RCC), míg a csontáttétet adó tumorokat (M-RCC) a világos oszlopok mutatják. A statisztikailag is jelentős különbségeket *-gal jelöltük.

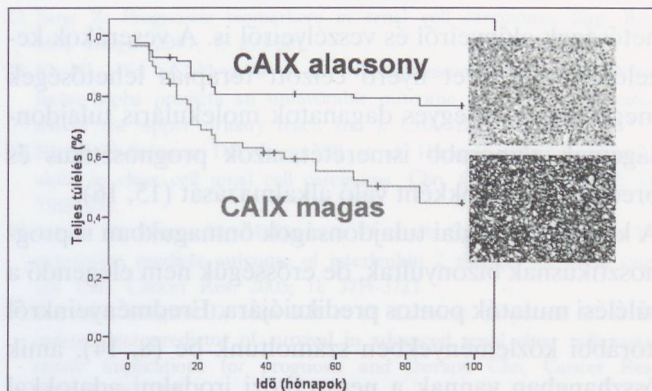
A hónapokban számolt túlélési adatokkal egybevetettük az Allred score mintájára (0–11) kialakított értékelési eredményeket. 0–4 pontig alacsony, 5–11 pontig magas expressziót határoztunk meg mindegyik reakció esetében. Kaplan–Meier-analízis segítségével elemeztük a vizsgált proteinek kifejeződésének hatását a teljes és a betegségmentes túlélésre. A log-rank teszt igen szignifikáns különbséget mutatott a túlélésre gyakorolt hatásban a HIF1 α ($p = 0,001$) (4. ábra), GLUT1 ($p = 0,001$), GAPDH ($p = 0,005$), CAIX ($p = 0,001$) (5. ábra) és VEGFR2 ($p = 0,001$) (6. ábra) esetében. Érdekes módon a betegségmentes túléléssel való összefüggést nem tudtuk kimutatni. Fontos megfigyelés volt, hogy az EGFR protein expresszió sem a recidívával ($p = 0,343$), sem a halálozással ($p = 0,602$) (7. ábra) nem függött össze.

Megbeszélés

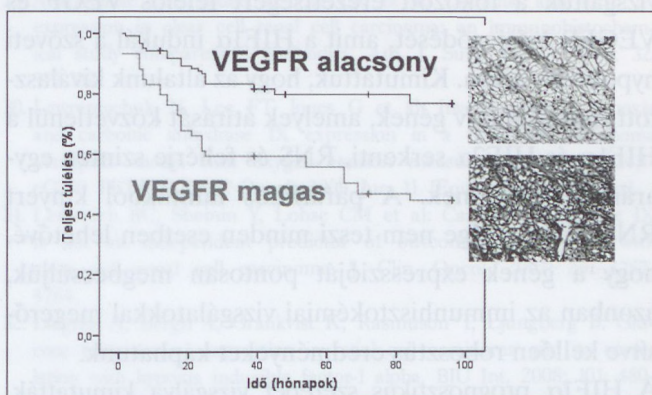
A vesesejtes daganat klinikai lefolyása a korábban leírt prognosztikus tényezők (tumorméret, szövettani típus, differenciáltsági fok, stádium, tünetek, vérkép és klasszikus laborértékek) alapján nehezen jósolható meg. Az aneuploiditás és a magas S-fázis-frakció ugyancsak a rossz prognózis már elfogadott jelei. Azonban a tumoros betegségek kimenetelére már pontosabb választ kell adnunk a lefolyás jobb előrejelzésével, tájékoztatást kell nyújtatnunk a betegeknek betegségük várható alakulásáról, a rendelkezésre álló diagnosztikus és kezelési le-



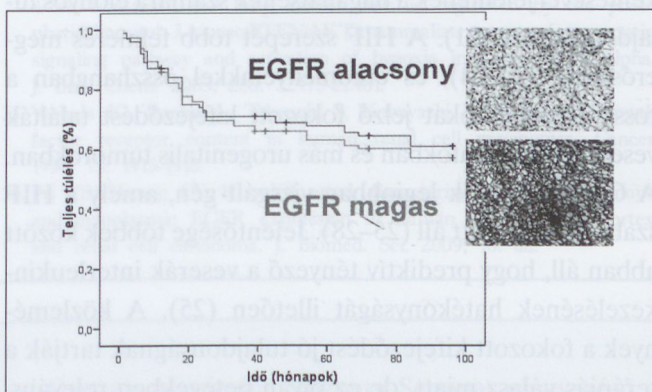
4. ábra: A HIF1 α fehérje szintű kifejeződésének összefüggése a teljes túléléssel. A HIF1 α -t kifejező (5–11) daganatok rosszabb prognózisúak a fehérjét alacsonyan expresszálókhöz (0–4) viszonyítva ($p = 0,001$).



5. ábra: A CAIX fehérje szintű kifejeződésének összefüggése a teljes túléléssel. A CAIX-t kifejező (5–11) daganatok rosszabb prognózisúak a fehérjét alacsonyan expresszálókhöz (0–4) viszonyítva ($p = 0,001$).



6. ábra: A VEGFR2 fehérje szintű kifejeződésének összefüggése a teljes túléléssel. A VEGFR2-t kifejező (5–11) daganatok rosszabb prognózisúak a fehérjét alacsonyan expresszálókhöz (0–4) viszonyítva ($p = 0,001$).



7. ábra: Az EGFR fehérje szintű kifejeződésének összefüggése a teljes túléléssel. Az EGFR-t erősebben kifejező daganatok nem mutattak összefüggést a halálozással a fehérjét alacsonyan expresszálókhöz viszonyítva ($p = 0,602$).

hetőségek előnyeiről és veszélyeiről is. A veserákok kezelésében is teret nyerő célzott terápiás lehetőségek megkívánják az egyes daganatok molekuláris tulajdonságainak alaposabb ismeretét, azok prognosztikus és prediktív faktorokként való alkalmazását (15, 16).

A klinikopatológiai tulajdonságok önmagukban is prognosztikusnak bizonyultak, de erősségük nem elegendő a túlélési mutatók pontos predikciójára. Eredményeinkről korábbi közleményekben számoltunk be (8, 14), amik összhangban vannak a nemzetközi irodalmi adatokkal (3, 6, 17–19).

A vesetumorok ismert tulajdonsága a gazdagon erezett daganatos szövet, a neoangiogenesis következményeként (6). Felmérésünkben ebből a tényből kiindulva vizsgáltuk a fokozott erezettségért felelős VEGF és VEGFR kifejeződését, amit a HIF1 α indukál a szöveti hypoxia hatására. Kimutattuk, hogy az általunk kiválasztott reprezentatív gének, amelyek átírását közvetlenül a HIF1 α és HIF2 α serkenti, RNS és fehérje szinten egyaránt kifejeződnek. A paraffinos mintákból kinyert RNS-ek minősége nem teszi minden esetben lehetővé, hogy a gének expresszióját pontosan megbecsüljük, azonban az immunhisztokémiai vizsgálatokkal megerősítve kellően robosztus eredményeket kaphatunk.

A HIF1 α prognosztikus szerepét vizsgálva kimutatták, hogy emlő- és petefészekrákban összefügg a túléléssel (20). A hypoxia által indukált HIF1 α -expresszió és az általa indukált anyagcsere-változások nemcsak a glikolízis serkentésével, hanem egyben a mitokondriális aktivitás csökkentésével jelentenek a daganatsejtek számára előnyös tulajdonságokat (21). A HIF szerepét több felmérés megerősítette (22–24), és eredményeinkkel összhangban a rossz életkilátásokat jelző fokozott kifejeződést találták vesesejtes daganatokban és más urogenitalis tumorokban. A CAIX az egyik legjobban vizsgált gén, amely a HIF szabályozása alatt áll (25–28). Jelentősége többek között abban áll, hogy prediktív tényező a veserák interleukin-kezelésének hatékonyságát illetően (25). A közlemények a fokozott kifejeződést jó tulajdonságnak tartják a terápiás válasz miatt, de ez olyan betegekben releváns, akik IL-2-kezelést kapnak (27, 29). Felmérésünkben a CAIX kifejeződése a rossz prognózisú daganatokban fokozott volt. Egyes újabb eredmények nem tudtak kimutatni összefüggést a CAIX-expresszió és az RCC-s betegek túlélése között (30, 31).

A GLUT1 és GAPDH a szénhidrát-anyagcsere változtatásán keresztül modulálják a tumorsejtek ellenálló képességét. Az irodalomban – felmérésünkhöz hasonlóan – fokozott kifejeződésük összefüggött a HIF1 α hatásával, és a GLUT1 és GAPDH a rosszabb kimenetel jelzői (32).

Az EGFR-t illetően a nemzetközi felmérések ellentmondásosak, de a legtöbb eredmény az EGFR fokozott kifejeződését írja le a dedifferenciálódás során (33–35), továbbá a festődés változását a sejten belül, ami nem függött össze a klasszikus klinikopatológiai tulajdonságokkal (36). Eredményeink szerint az EGFR mRNS és protein expresszió nem prognosztikus marker.

A VEGF és VEGFR2 felmérése az érdús vesedaganatokban alapvető fontosságú, és logikus következménye az érújdonképződést gátló molekuláris támadáspontú szerek hatékonyságának előrejelzésére. Több közlemény leírta, hogy ezek a faktorok a CAIX mellett független prognosztikus tényezők a tumorok betegségmentes és teljes túlélése tekintetében (7). Jelen eredmények megerősítik az előző vizsgálatokat, és a teljes túlélés független prognosztikus faktoraként jelölik meg a VEGFR2 protein expressziót.

Összefoglalva elmondható, hogy a hypoxia és a HIF1 α következményes fokozott kifejeződése egy sor további gén átírásának serkentésével a tumorsejt alkalmazkodásának alapvető segítői. A különböző gének expressziója megbízható módon vizsgálható az archivált paraffinos szövetbankokban tárolt mintákban is. A HIF által szabályozott gének követik a „vezér” kifejeződését, és önmagukban is prognosztikusak a vesesejtes daganatok kimenetelére.

Miután a veserák célzott terápiája VEGFR-gátlókra alapozott (általában az MSKCC beosztás szerint jó prognózisú vesesejtes rákokra javasolt), felmerül a kérdés, hogy ezen daganatok milyen VEGFR2-expresszióval rendelkeznek.

IRODALOM:

1. Howard GE, Wood CG: Staging refinements in renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Urol.* 2006; 16: 317-320.
2. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2002; 167: 873-875; discussion 766-877.
3. Bedke J, Pritsch M, Buse S et al: Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. *J. Urol.* 2008; 180: 62-67.
4. Steiner T, Knels R, Schubert J: Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2004; 46: 327-330.

5. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 655-663.
6. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA et al: Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2007; 178: 425-428; discussion 428.
7. Minardi D, Lucarini G, Filosa A et al: Prognostic role of tumor necrosis, microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-lalpha in patients with clear cell renal carcinoma after radical nephrectomy in a long term follow-up. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21: 447-455.
8. Szendroi A, Tabak A, Riesz P et al: Clinical symptoms related to renal cell carcinoma are independent prognostic factors for intra-operative complications and overall survival. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41: 835-842.
9. Szendroi A, Dinya E, Kardos M et al: Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol. Oncol. Res.* 2010; 16: 29-38.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530-2540.
11. Minervini A, Di Cristofano C, Gacci M et al: Prognostic role of histological necrosis for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma: correlation with pathological features and molecular markers. *J. Urol.* 2008; 180: 1284-1289.
12. Lorincz T, Timar J, Szendroi M: Alterations of microvascular density in bone metastases of adenocarcinomas. *Pathol. Oncol. Res.* 2004; 10: 149-153.
13. Yuan JS, Reed A, Gen F, Stewart CN Jr: Statistical analysis of real-time PCR data. *BMC Bioinform.* 2006; 7: 85.
14. Szendroi A, Dinya E, Kardos M et al: Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol. Oncol. Res.* 2010; 16: 29-38.
15. Athar U, Gentile TC: Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can. J. Urol.* 2008; 15: 3954-3966.
16. Saylor PJ, Michaelson MD: New treatments for renal cell carcinoma: targeted therapies. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009; 7: 645-656.
17. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ: Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1103-1109.
18. Terrone C, Gontero P, Volpe A et al: Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2008; 180: 72-78.
19. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1649-1657.
20. Chi JT, Wang Z, Nuyten DS et al: Gene expression programs in response to hypoxia: cell type specificity and prognostic significance in human cancers. *PLoS Med.* 2006; 3: e47.
21. Denko NC: Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Rev.* 2008; 8: 705-713.
22. Jiang Z: Prognostic biomarkers in renal cell carcinoma. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2007; 7: 293-307.
23. Ke HL, Wei YC, Yang SF et al: Overexpression of hypoxia-inducible factor-lalpha predicts an unfavorable outcome in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Int. J. Urol.* 2008; 15: 200-205.
24. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB et al: Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 7388-7393.
25. Atkins M, Regan M, McDermott D et al: Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3714-3721.
26. Bui MH, Seligson D, Han KR et al: Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 802-811.
27. Bui MH, Visapaa H, Seligson D et al: Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J. Urol.* 2004; 171: 2461-2466.
28. De Martino M, Klatte T, Seligson DB et al: CA9 gene: single nucleotide polymorphism predicts metastatic renal cell carcinoma prognosis. *J. Urol.* 2009; 182: 728-734.
29. Al-Ahmadie HA, Alden D, Qin LX et al: Carbonic anhydrase IX expression in clear cell renal cell carcinoma: an immunohistochemical study comparing 2 antibodies. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32: 377-382.
30. Lawrentschuk N, Lee FT, Jones G et al: Investigation of hypoxia and carbonic anhydrase IX expression in a renal cell carcinoma xenograft model with oxygen tension measurements and (124)I-cG250 PET/CT. *Urol. Oncol.* 2009 Jun 11 [Epub ahead of print].
31. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM et al: Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4757-4764.
32. Lidgren A, Bergh A, Grankvist K, Rasmuson T, Ljungberg B: Glucose transporter-1 expression in renal cell carcinoma and its correlation with hypoxia inducible factor-1 alpha. *BJU Int.* 2008; 101: 480-484.
33. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R: Are heterogeneous results of EGFR immunoreactivity in renal cell carcinoma related to non-standardised criteria for staining evaluation? *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 773-775.
34. Phillips RJ, Mestas J, Gharaee-Kermani M et al: Epidermal growth factor and hypoxia-induced expression of CXCR4 chemokine receptor 4 on non-small cell lung cancer cells is regulated by the phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/mammalian target of rapamycin signaling pathway and activation of hypoxia inducible factor-lalpha. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 22473-22481.
35. Yoshida K, Tōsaka A, Takeuchi S, Kobayashi N: Epidermal growth factor receptor content in human renal cell carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 1913-1918.
36. Pu YS, Huang CY, Kuo YZ et al: Characterization of membranous and cytoplasmic EGFR expression in human normal renal cortex and renal cell carcinoma. *J. Biomed. Sci.* 2009; 16: 82.

Idén július 4–10. között került megrendezésre az Amerikai-Osztrák Alapítvány Salzburg Seminar elnevezésű, ESU Master Class in Urology előadás-sorozata, melynek előadói a nemzetközi urológia kiemelkedő személyiségei voltak. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáról dr. Horváth András és dr. Filkor Gábor vett részt ezen az egyhetes, ingyenesen igénybe vehető továbbképzésen.

Felhívjuk a figyelmét minden 30 és 45 év közötti érdeklődőnek erre a páratlan lehetőségre. Az alábbi linken tájékozódhatnak a részvétel feltételeiről: www.aaf-online.org.

Vesetranszplantáció után a saját vesében kialakult vesedaganat

Berczi Csaba dr.¹, Varga Attila dr.¹, Szabó László dr.², Asztalos László dr.², Tóth Csaba dr.¹, Flaskó Tibor dr.¹

¹Debreceni Egyetem OEC Urológiai Klinika, Debrecen

²Debreceni Egyetem OEC Sebészeti Intézet, Debrecen

A szerzők ritka vesedaganat esetét ismertetik, mely vesetranszplantációt követően alakult ki a beteg eredeti, saját veséjében.

A beteg a vesetranszplantációt követően immunszuppresszív kezelésben részesült. A daganatot a beteg tünetmentes állapota mellett a veseátültetés miatt rutinszerűen végzett ultrahangvizsgálat mutatta ki, melyet a komputertomográfia is megerősített. A vesedaganat miatt radikális nephrectomia történt. A műtétet követően az immunszuppresszív kezelés dózisa a tumor miatt nem lett csökkentve. A kontroll vizsgálatok során hat évvel a veseátültetést követően a tüdőben kis gócot észleltek, de ennek hátterében malignus folyamatot nem igazoltak. Több mint hét évvel a műtét után a beteg tüdőgyulladás okozta szövődményben elhunyt. A szövettani vizsgálat a tüdőben a gyulladás mellett áttétet is mutatott. A beteg szérumkreatinin-értéke a követési idő alatt a normális tartományban volt.

Kulcsszavak: vesedaganat, vesetranszplantáció, radikális nephrectomia

BEVEZETÉS

Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés miatt a vesetranszplantációt követően kialakuló malignus betegségek előfordulása gyakoribb, mint a normális populációban (2). A veseátültetett betegekben a bőr rosszindulatú tumorai, a nyirokérrendszer daganatai és a Kaposi-sarcoma a leggyakrabban észlelt daganatok (4, 5). Vesecarcinoma kialakulása a transzplantációt követően nagyon ritka. Veseátültetést követően vesetumor kialakulhat a beteg eredeti, saját veséjében vagy a beültetett graftban (4, 5). A legtöbb esetben a beteg tünetmentes, és a kontroll ultrahangvizsgálatok során incidentálisan észlelik a daganatot.

Kidney cancer after renal transplantation

The authors report a rare case of renal carcinoma after kidney transplantation in the patients own kidney.

The patient received immunosuppressive treatment after kidney transplantation. The patient had not any symptom and the tumor was diagnosed by a control ultrasound examination. Computed tomography also detected a tumor in the left kidney and for this reason radical nephrectomy was performed. The dose of the administered immunosuppressive treatment was not decreased after nephrectomy. Six years after the radical nephrectomy a small nodule was detected in the lung, however the performed examinations did not prove malignancy. More than seven years after the operation the patient died due to the complications of pneumonia. Histology showed pneumonia and pulmonary metastasis. The patient's serum level of creatinin was in the normal range during the follow-up period.

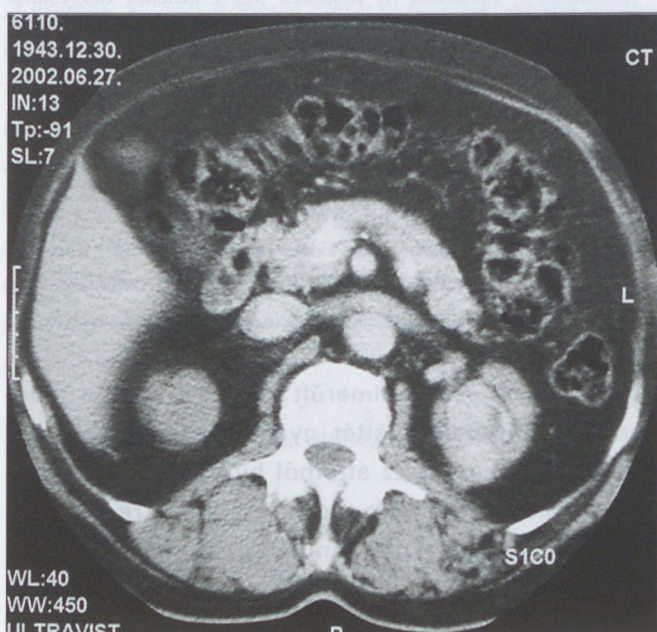
Key-words: renal cancer, kidney transplantation, radical nephrectomy

ESETISMERTETÉS

Az 59 éves férfibeteg távolabbi kórtörténetében magas vérnyomás, szívbetegség és cukorbetegség miatti kezelés szerepel. A cukorbetegség talaján kialakult végstádiumú vesebetegség miatt 2000. február óta hemodialízis-kezelés alatt állt. 2002 márciusában cadaver vese transzplantációja történt.

A krónikus hemodialízis-kezelés alatt, valamint a vesetranszplantáció napján végzett ultrahangvizsgálatok nem észleltek daganatot a vesékben. A transzplantáció után a beteg immunszuppresszív kezelést kapott, mely tacrolimust, szteroidot és mycophenolat mofetil tartalmazott.

A beteg panaszmentes állapota mellett a rendszeres kontroll ultrahangvizsgálatok során a négy hónappal a veseátültetést követően végzett ultrahangvizsgálat a beteg saját bal oldali veséjében daganat gyanúját vetette fel. Emiatt komputertomográfia (CT) készült, mely a bal vesében 4 cm-es tumort igazolt (1. ábra). A kivizsgálás során elvégzett cystoscopia és bal oldali retrográd pyelographia kóros eltérést nem mutatott. Az elvégzett vizsgálatok más szervben áttétet nem igazoltak.



1. ábra: A saját bal oldali vesében lévő tumor CT képe

Vesedaganata miatt radikális nephrectomiát végeztünk lumbalis feltárásból.

Az eltávolított vese szövettani vizsgálata világos sejtes veserák kromofób sejtes típusát mutatta (pT1, G2).

A beteg a radikális nephrectomiát követően csökkentett dózisban kapta az immunszuppresszív kezelést (tacrolimus: 1 g/nap, szteroid: 8 mg/nap, mycophenolat mofetil: 1000 mg/nap). Az immunszuppresszív kezelés során a későbbiekben a szteroid és a mycophenolat mofetil dózisát fokozatosan csökkentették, így 2009-ben a szteroidot 4 mg/nap, míg a mycophenolat mofetil 500 mg/nap dózisban kapta.

2008-ban a tüdőben 1 cm-es gócot észleltek, mely miatt tüdőgyógyászati kivizsgálás történt. A folyamat háttérében tuberkulózis merült fel, de az elvégzett vizsgálatok sem ezt, sem malignitást nem igazoltak. Tekintettel arra, hogy áttét gyanúja is felmerült, tacrolimus helyett

sirolimust (mTOR receptor gátló) alkalmaztunk kezdetben napi 2 mg, majd kétnaponta 1 mg dózisban (sirolimus-vérszint 5–6 µg/l). A későbbi kontroll CT-vizsgálatok a tüdőben észlelt góc növekedését mutatták. 2009 szeptemberében tüdőgyulladás okozta septicus állapot miatt kezelték. A beteg végül 2009 szeptemberében tüdőgyulladás, hydrothorax következtében elhunyt. A kórbonctani vizsgálat a tüdőgyulladás mellett a bal alsó tüdőlebenyben szokatlan tumoros folyamatot és következményes hydrothoraxot észlelt. A szövettan a tüdőben a korábbi vesedaganat metasztázisát igazolta. A beteg szérumkreatinin-szintje a követési idő alatt végig a normális tartományban volt (2009. szeptemberben 62 µmol/l).

MEGBESZÉLÉS

A vesetranszplantáció után kialakuló vesedaganatok előfordulási gyakorisága irodalmi adatok alapján 0,11% és 0,48% között van (4, 5). Ezek a tumorok az összes carcinomák 9–10%-át adják a veseátültetett betegekben.

Doublet a transzplantált betegekben végzett vizsgálataiban során nem talált szignifikáns összefüggést a vesedaganat előfordulási gyakorisága, valamint a beteg kora, a dialíziskezelés időtartama, a transzplantáció típusa (élő vagy cadaver donor) és az alkalmazott immunszuppresszív kezelés között (2). Felmérése alapján – bár a vesedaganat gyakrabban fordul elő a vesetranszplantált betegekben, mint a normális népességben – nem sikerült szignifikáns rizikófaktort kimutatni.

A daganat a veseátültetés után már az első néhány hónapban is kialakulhat, míg máskor évekkel a transzplantációt követően jelentkezik (5). A legtöbb alkalommal, mint az általunk ismertett esetben is, a daganat a beteg tünetmentes állapota mellett, incidentálisan kerül felismerésre.

Ezekben a vesedaganatos betegekben a tumor miatt általában radikális nephrectomiára került sor. Az utóbbi időben azonban, elsősorban azokban az esetekben, amikor a tumor a beültetett graftban alakult ki, több szerző szervmegtartó műtétről számolt be (1, 3).

A műtétet követően igen nehéz annak eldöntése, hogy a korábban alkalmazott immunszuppresszív kezelés dózisát csökkentés-e, s ha igen, akkor milyen mértékben. Erről a vélemények jelenleg még megoszlanak, s minden

beteg egyedi elbírálást igényel (2, 5). Esetünkben az immunszuppresszív kezelést a tumor miatt csökkentett dózisban alkalmaztuk. A több mint hét éves utánkövetési idő alatt a betegben áttétet nem diagnosztizáltunk, bár a tüdőáttét gyanúja felmerült. Végeredményben csak a beteg tüdőgyulladás miatt bekövetkezett halálát követően végzett kórbonctani vizsgálat mutatta ki a tüdőben lévő metasztázist.

A vesecarcinomás transzplantált betegek prognózisát tekintve egyes szerzők szerint a korai stádiumú esetekben a túlélés hasonló az azonos stádiumú, nem vesetranszplantált betegekéhez (3).

Összegzésül elmondhatjuk, hogy a vesetranszplantált betegekben a rendszeres ultrahangvizsgálatok nagyon fontosak a vesedaganatok korai stádiumban történő felismerése céljából. A radikális nephrectomiát követően

az immunszuppresszív kezelés folytatása miatt a beteg szoros követése szükséges.

IRODALOM:

1. Diller R, Senninger N: Treatment options and outcome for renal cell tumors in the transplanted kidney. *Int. J. Artif. Organs* 2008; 31: 867-874.
2. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD: Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J. Urol.* 1997; 158: 42-44.
3. Grochowicki T, Szmidi J, Nazarewski S, Galazka Z, Durluk M, Borkowski T, Borkowski A, Wojtaszek M: A matched case-control study on the prognosis of native kidney neoplasia in renal transplant recipients. *Transpl. Int.* 2002; 15: 455-458.
4. Langer RM, Jaray J, Tóth A, Hidvegi M, Vegso G, Perner F: De novo tumors after kidney transplantation: the Budapest experience. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1396-1398.
5. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, Cannella G, Dissegna D, Gotti E, Marchini F, Maresca MC, Montagnino G, Montanaro D, Rigotti P, Sandrini S, Taioli E, Scalapogno M: Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003; 76: 1448-1451.

Megjegyzés

A vesetranszplantáció és a saját vesében a daganat felismerése között mindössze 4 hónap telt el. Elképzelhető, hogy a daganat már a transzplantáció előtt jelen volt, csak az ultrahangvizsgálat során akkor nem

került felismerésre. Felmerült továbbá, hogy a tüdőben kialakult Soliter áttét gyanúja esetén nem lett volna-e célravezető az áttétből biopsziát végezni, és amennyiben biztos a diagnózis, a beteg erre alkalmas és beleegyezik: az áttétet műtéti úton eltávolítani.

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT)

2010. november 11–12-én, Budapesten rendezi VI. Kongresszusát.

Ebben az évben az uroonkológia kiemelt témakör lesz.

Oncocytoma és azonos oldali vesesejtes rák előfordulása

Wijesinghe Ivor dr., Pintér József György dr.
MISEK Kft. Miskolc, Urológiai Osztály

A szerzők 57 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a jobb oldali vesében CT-vizsgálat alapján oncocytomát véleményeztek. Az egy évvel későbbi kontroll CT-n észlelt jelentős méretnövekedés, valamint malignitás gyanúja miatt jobb oldali radikális nephrectomiát végeztek. A patológiai vizsgálat oncocytomát és a közelében kisméretű vesesejtes carcinomát igazolt, ami a CT-felvételeken nem ábrázolódt. Az irodalmi adatokat is áttekintve felhívják a figyelmet a két kórkép együttes előfordulásának lehetőségére.

Kulcsszavak: oncocytoma, vesesejtes carcinoma

Esetismertetés

Az 57 éves nőbeteg kórelőzményében 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia, osteoporosis szerepel. Hasi ultrahangvizsgálat során a jobb vese alsó pólusán 24x29 mm-es, a parenchymával egyező denzitású képletet láttunk. Hasi CT-n a jobb vese alsó pólusán a vesekéregtől elkülönülő, 28x30x22 mm-es, centrálisan csillag alakú rajzolatot mutató elváltozást észleltünk (1. ábra). A radiológus egyértelműen oncocytomát véleményezett, ezért szoros obszerváció mellett döntöttünk. Betegünk pszichés vezetése egyre nehezebbé vált a fokozódó carcinophobia miatt. A féléves kontroll UH-n a tumor jelentős mértékben növekedett. Egy év múlva a más intézményben elvégzett CT-n a daganat már 40x46x38 mm-es volt és összességében nem mutatott egyértelműen benignus képet (2. ábra).

Mágnesrezonancia-vizsgálat a beépített fém miatt nem készülhetett. A beteg részletes felvilágosítása után – malignitás gyanúja miatt – jobb oldali radikális nephrectomiát végeztünk.

Synchronous presentation of unilateral oncocytoma and renal cell carcinoma

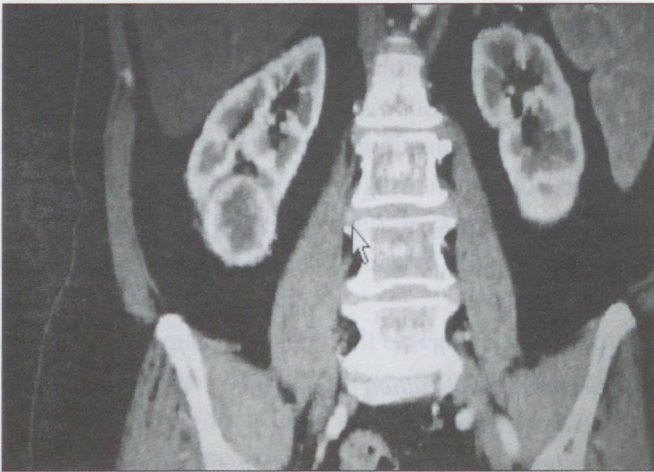
The authors report on a case of a 57 year-old female patient diagnosed – as indicated by CT examination – to have an oncocytoma in her right kidney. Because of a control CT performed one year later has indicated significant increase in the size of the tumour and it's suspected malignancy, radical right side nephrectomy was performed. Pathological examination revealed both an oncocytoma and a renal cell carcinoma smaller in size, this latter one however was not to be seen by CT scans. After review of available literature the authors point out the possibility of these two conditions existing side-by-side.

Key-words: oncocytoma, renal cell carcinoma

Az igazi meglepetés a műtéti preparátum felvágása közben következett: a 3,3 cm-es, szürkésfehér, tokba zárt tumortól 3 cm-re a veseparenchymában 8 mm átmérőjű, sárgás színű, helyenként barnászörösen elszíneződött képletet találtunk.



1. ábra: Az első CT-vizsgálat



2. ábra: Az egy évvel később végzett CT-vizsgálat

A kórszövettani vizsgálat oncocytoma renis mellett konvencionális vesesejtes carcinoma jelenlétét mutatta ki, melynek Fuhrman szerinti grade-je 1 volt.

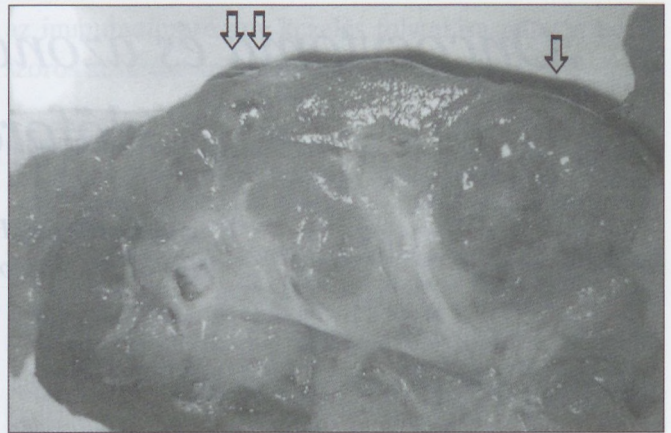
A beteg jelenleg is panaszmentes, az onkoteam által javasolt ellenőrző vizsgálatok során sem recidíva, sem távoli áttétképződés nem igazolódott.

Megbeszélés

A vese oncocytoma első leírója Zippel volt 1942-ben (1). Az összes vesedaganatok 3–7%-át alkotja (2, 3); 6%-ban kétoldali, sőt lehet multiplex megjelenésű is (4, 5). A vesesejtes ráktól a klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok alapján biztonsággal nem lehet elkülöníteni, de az UH-vizsgálat során a tumorban lévő centrális heg legtöbbször fokozott echogenitású, csillag alakú (6).

CT-n a szolid, éles határú, sima kontúrú szövetszaporulatban belül a centrális heg a kontrasztanyagot nem vagy csak inhomogénean halmozza. MR-vizsgálattal jól ábrázolódik a daganat, láthatóvá válik az éles szél a tumor és a határoló veseszövet között. Lehetőség van preoperatív citológiai, illetve intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálattal tisztázni a kórfolyamat természetét (7).

Amennyiben oncocytoma igazolódik, a radikális nephrectomia elkerülhető, helyette nyílt vagy laparoskopos szervmegtartó műtét (pólusresectio, enucleatio) végezhető (8). A vesesejtes rákkal való együttes előfordulást – akár az azonos, akár az ellenoldali vesében – számos közlemény ismertette (9). A hazai irodalomban Riesz és mtsai számoltak be vesesejtes rák és ellenoldali oncocytoma előfordulásáról (7). Nagyobb oncocytomás beteganyagot bemutató



3. ábra: A műtéti preparátum

(egy nyíl: oncocytoma, kettős nyíl: vesesejtes rák)

hazai szerzők nem észlelték a két tumor együttes jelenlétét (10, 11). Dechet és mtsai a Mayo Klinikán 138, oncocytoma miatt operált beteg adatait elemezték. Vesesejtes rákkal való együttes előfordulást 14 esetben találtak, ami 10%-os gyakoriságnak felel meg (12). A fenti adat ismerete fontos lehet a műtétet tervező orvos számára, kiváltképpen nephron-sparing technika alkalmazásakor.

Esetünket viszonylagos ritkasága, tanulságai miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek, továbbá fel kívántuk hívni a figyelmet a két kórkép együttes előfordulásának veszélyére.

IRODALOM:

- Magasi P (szerk): Korszerű uro radiológia. Medicina Könyvkiadó Kft., Budapest, 1997; 85-86. old.
- Romics I: Az urológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2004; 133. old.
- Romics I, Cindolo L, Patard JJ et al: Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: multicentric experience from a European database. Eur. Urol. 2004; 45: 53-57.
- Beldegrun A, deKernion JB: Benign renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ: Campbell's Urology 7th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998; 2283-2326. old.
- Warfel KA, Eble JN: Renal oncocytomatosis. J. Urol. 1982; 127: 1179-1180.
- Romics I, Will Ch, Beutler N és mtsai: A vese oncocytomáiról két eset kapcsán. Magyar Onkol. 1991; 35: 226-233.
- Riesz P, Hamvas A, Szendrői A és mtsai: Vesesejtes karcinóma és ellenoldali oncocytoma Magyar Urol. 2006; 13: 50-54.
- Szendrői A, Székely E, Riesz P és mtsai: Vesedaganat kezelése klinikánkban. Magyar Urol. 2003; 15: 224-232.
- Nishikawa K, Fujikawa S, Soga N et al: Renal oncocytoma with synchronous contralateral renal cell carcinoma. Hinyokika Kiyo 2002; 48: 89-91.
- Pánovics J, Nagy A, Szabó K és mtsai: A veseoncocytomákkal szerzett klinikai tapasztalatainkról. Magyar Urol. 2002; 14: 307-312.
- Varga A, Flaskó T, Lőrincz L és mtsai: A jóindulatú vesedaganatok és kezelésük Magyar Urol. 2004; 4: 212-217.
- Dechet CB, Bortwick DG, Blute ML et al: Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. J. Urol. 1999; 162: 40-42.

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) elsőbbségi eljárással engedélyezte a Jevtana® (kabazitaxel) injekciót

– Az első és egyetlen terápia, mely jelentős túlélési előnyt biztosít a hormonrezisztens áttétes prosztatarák másodvonalbeli kezelésében –

Sanofi-aventis (EURONEXT: SAN és NYSE: SNY) bejelentette, hogy az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) engedélyezte a Jevtana® (kabazitaxel) injekció forgalomba hozatalát, prednizzonnal történő kombinációs terápiára a hormonrezisztens, áttétes prosztatarákban szenvedő (mHRPC), korábban docetaxel-tartalmú kemoterápiában részesült betegek kezelésére.

A mikrotubulus-gátló Jevtana és prednizon kombinációt a 755, korábban docetaxel-tartalmú kemoterápiával kezelt mHRPC-ben szenvedő beteg részvételével elvégzett fázis III TROPIC klinikai vizsgálat eredményei alapján engedélyezték. A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy a Jevtana és prednizon kombinációt kapó betegeknek statisztikailag szignifikáns, 30%-os [HR=0,70 (95% CI: 0,59-0,83); $p < 0,0001$] kockázatcsökkenés mutatkozott az mHRPC miatti halálozás tekintetében, a standard dózisu mitoxantrone és prednizon kombinációból álló aktív kemoterápiával összehasonlítva. A vizsgáló által a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – A válasz értékelésének kritériumai szolid tumorok esetén) kritériumok alapján meghatározott tumor válaszarány 14,4% volt a kabazitaxellel kezelt betegeknek, és 4,4% a mitoxantronnal kezelt csoportban, $p=0,0005$. Teljes választ egyik karban sem figyeltek meg.

„Ez igazán lényeges bejelentés a prosztatarákban szenvedő betegek számára, és egy eddig megoldatlan orvosi probléma megoldását segíti elő. A Jevtana engedélyezésével most egy új kezelési lehetőség áll az egészségügyi szakemberek rendelkezésére a prosztatarák legelőrehaladottabb stádiumában lévő betegek terápiájára, akik számára nagyon korlátozottak a lehetőségek,” mondta el Dr. Oliver Sartor., a TROPIC észak-amerikai vizsgálatvezetője, a Tulane Orvosi Egyetem, rákkutató professzora, New Orleans. *„A Jevtana és prednizon kombináció az egyetlen FDA által engedélyezett rezsím a korábban docetaxel-alapú kemoterápiában részesült betegek általános túlélésének jelentős javítására.”*

„A sanofi-aventis Oncology nagyon büszke erre az eredményre. A Jevtana fázis III vizsgálata jelentős eredményeket hozott a prosztatarák kezelésére alkalmazható hatóanyagok terén, hiszen igazolódott, hogy másodvonalbeli kezelésként az aktív kontrollhoz képest javítja a túlélést,” nyilatkozta Dr. Debasish Roychowdhury, a sanofi-aventis, Global Oncology divíziójának elnökhelyettese. *„A Jevtana a sanofi-aventis Oncology az innovatív daganatellenes gyógyszerek nemzetközi fejlesztésével kapcsolatos nagy múltra visszatekintő tapasztalataira épül.”*

A TROPIC vizsgálatban a leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások (1-4. fokú) a következők voltak: neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia, lázas neutropenia, hasmenés, fáradtság, hányinger, hányás, székrekedés, asthenia, hasi fájdalom, haematuria, hátfájás, anorexia, perifériás neuropathia, pyrexia, dyspnoe, dysgeusia, köhögés, arthralgia és alopecia.

A Jevtana rezsimet kapó betegeknél a leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3-4. fokú mellékhatások a neutropenia, leukopenia, anaemia, lázas neutropenia, hasmenés, fáradtság és asthenia voltak. A Jevtana csoportban a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások a neutropenia és a veseelégtelenség voltak. Nemkívánatos gyógyszer-mellékhatások miatt bekövetkező kezelés-megszakítások a Jevtana-kezelést kapó betegek 18%-ánál, illetve a mitoxantront kapó betegek 8%-ánál fordultak elő. Az utolsó adag vizsgálati készítmény beadása után 30 napon belül, a betegség progressziójától függetlenül bekövetkező halálozás, a Jevtana csoportban 18 (5%), a mitoxantron csoportban három (1% alatt) beteg esetében fordult elő. A leggyakoribb fatális mellékhatások a Jevtana-t kapó betegeknél a fertőzések ($n=5$) és a veseelégtelenség ($n=4$) voltak. Egy halálozás a hasmenés miatt kialakult kiszáradás és az elektrolit-háztartás egyensúlyának felborulása miatt következett be.

Tudnivalók a Jevtana® (kabazitaxel) injekcióról

A Jevtana-t a prednizonnal kombinálva a hormonrezisztens áttétes prosztatákban (mHRPC) szenvedő, korábban docetaxel tartalmú kemoterápiában részesült betegek terápiájára engedélyezték. A Jevtana-t intravénásan kell alkalmazni. A Jevtana-t az FDA 2009. novemberben engedélyezte a gyorsított eljárást. Az új gyógyszer engedélykérelmének benyújtása 2010. márciusban fejeződött be, és 2010. áprilisban került sor a gyorsított bírálattal folytatására; majd az FDA kevesebb mint három hónap elteltével engedélyezte a Jevtana forgalomba hozatalát. A Jevtana az Egyesült Államokban várhatóan ezen a nyáron kerül kereskedelmi forgalomba. A Jevtana törzskönyvezési dossziéja más hatóságoknál, így az Európai Gyógyszerügynökségnél is vizsgálat alatt áll.

A Jevtana (kabazitaxel) injekcióra vonatkozó fontos biztonságossági információk

A Jevtana kísérő teljes alkalmazási előírása angol nyelven a következő honlapon érhető el: <http://products.sanofi-aventis.us/jevtana/jevtana.pdf>

FIGYELMEZTETÉS

- Neutropenia miatt bekövetkező halálozásról számoltak be. A neutropenia előfordulásának ellenőrzése érdekében a JEVTANA injekciót kapó valamennyi betegnél gyakori vérkép vizsgálatot kell végezni. A JEVTANA nem adható olyan betegeknél, akiknek neutrophilszáma ≤ 1500 sejt/ mm^3 .
- Súlyos túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, és generalizált kiütést/erythemát, hypotóniát és hörgő görcsöt okozhat. Súlyos túlérzékenységi reakciók előfordulása esetén a JEVTANA infúziót azonnal le kell állítani, és megfelelő terápiát kell alkalmazni. A betegeket premedikációban kell részesíteni.
- A JEVTANA nem adható olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében a JEVTANA injekcióval vagy a poliszorbát 80 segédanyaggal készült gyógyszerekkel szembeni súlyos túlérzékenységi reakció szerepel.

Ellenjavallatok

- A JEVTANA nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek neutrophilszáma $\leq 1500/\text{mm}^3$.
- A JEVTANA ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében a kabazitaxellel vagy a poliszorbát 80 segédanyaggal készült gyógyszerekkel szembeni súlyos túlérzékenységi reakció szerepel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Neutropenia miatt bekövetkező halálozásról számoltak be.
 - A vérképet gyakran ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy meghatározható legyen, hogy szükséges-e G-CSF megkezdése és/vagy a dózis módosítása.

A nagy klinikai kockázatúnak tekinthető betegeknél mérlegelni kell az elsődleges G-CSF profilaxist.

- Súlyos túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő.
 - Alkalmazzon kortikoszteroid és H2-antagonista premedikációt.
 - Túlérzékenység jelentkezése esetén az infúzió adását azonnal le kell állítani, és a javasolt kezelést kell alkalmazni.
- Hasmenéssel összefüggő halálózásról számoltak be.
 - Szükség szerint rehidrálja a beteget és kezelje hányáscsillapítókkal és hasmenés elleni készítményekkel.
 - 3. fokú vagy annál súlyosabb hasmenés esetén a dózist módosítani kell.
- Veseelégtelenségről, köztük fatális kimenetelű esetekről számoltak be. Határozza meg a kiváltó okot és alkalmazzon agresszív terápiát.
- ≥ 65 éves betegeknél nagyobb a betegség progressziójától független fatális következmények, sés bizonyos mellékhatások, így a neutropenia és a lázzal járó neutropenia valószínűsége. A beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.
- A károsodott májműködésű betegeket kizárták a randomizált klinikai vizsgálatból.
 - A májkárosodás valószínűleg növeli a kabazitacel koncentrációt.
 - A JEVTANA nem adható májkárosodásban szenvedő betegeknél.
- A JEVTANA terhes nőknél történő alkalmazása a magzat károsodásához vezethet.

Mellékhatások

- Az utolsó adag vizsgálati készítmény beadása után 30 napon belül, a betegség progressziójától függetlenül bekövetkező halálozás a JEVTANA csoportban 18 (5%), a mitoxantrone csoportban 3 (< 1%) beteg esetében fordult elő. A leggyakoribb fatális mellékhatások a JEVTANA injekcióval kezelt betegeknél a fertőzések (n=5) és a veseelégtelenség (n=4) voltak.
- A leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások (1–4. fokú) a következők voltak: neutropenia, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, hasmenés, fáradtság, hányinger, hányás, székrekedés, asthenia, hasi fájdalom, haematuria, hátfájás, anorexia, perifériás neuropathia, pyrexia, dyspnoe, dysgeusia, köhögés, arthralgia és alopecia.
- A Jevtana-kezelést kapó betegeknél a leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3–4. fokú mellékhatások a neutropenia, leukopenia, anaemia, lázas neutropenia, hasmenés, fáradtság és asthenia voltak.
- Nemkívánatos gyógyszer-mellékhatások miatt bekövetkező kezelés-megszakítások a Jevtana-kezelést kapó betegek 18%-ánál, illetve a mitoxantrone-t kapó betegek 8%-ánál fordultak elő.
- A JEVTANA csoportban a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások a neutropenia és a veseelégtelenség voltak.

A prosztatarák incidenciája

A prosztatarák világszerte a rák incidenciája tekintetében a harmadik, a rák okozta halálozás tekintetében pedig a hatodik helyen áll, a férfiaknál. Az Egyesült Államokban a prosztatarák továbbra is a tüdőrák után a második leggyakoribb daganatos halálok a férfiak körében. 2009-ben a becslések 192000 új esetet jeleztek az Egyesült Államokban, míg a férfiaknál a betegség miatti halálozások várt száma 27 000 volt. Számos prosztatarákos betegnél a betegség a korábbi kezelés (így a sebészeti és/vagy hormonális kasztráció, majd azt követő kemoterápia) ellenére is tovább rosszabbodik. Az áttétes prosztatarák azt jelenti, hogy a rák áttért a nyirokcsomókra és a szervezet egyéb részeire, így különösen a csontokra. A kasztráció-rezisztens/hormonrezisztens prosztatarák azt jelenti, hogy a daganat tovább növekedett a prosztata rákos sejteinek osztódását elősegítő férfi nemi hormonok termelődésének gátlása ellenére is. A becslések szerint a prosztatarákos betegek 10–20%-át akkor diagnosztizálják, amikor a daganat már áttétes. (X)

Török Sándor emlékére halálának 72. évfordulóján

Minder Gyula urológus tanár (1) nekrológja a fiatal urológus személyét, alkotó munkásságát idézi (2): Elhunytával a fiatal magyar urológus gárda értékes tagja távozott körünkéből. 38 éves volt. Középiskoláit a budapesti Minta-gimnáziumban végezte. Három évet töltött a göttingeni egyetemen, majd hazatérve 1923-ban a pécsi egyetemen nyerte el orvosi diplomáját. Utána három évig Pólya Jenő professzor mellett segédorvos, 1928-ban kezdi működését az Urológiai Klinikán, és 1932-től a klinika tanársegédje. Igaz orvos és lelkes klinikus volt. Tudományos működését alaposág és lelkiismeretesség jellemezte. Számos dolgozata jelent meg magyar és német nyelven. Mindegyik önálló kutatásokon alapszik. Nevezetesebb dolgozatai: „Kísérleti vizsgálatok az orthostaticus albuminuriáról”, „Kísérleti vizsgálatok az enterogen colipyelitis keletkezésének lymphogen útjáról”, „Hólyagba jutott szőlőcukoroldatok felszívódásáról”, „A vérsavó refractiójának diagnosztikai értékelése sebészeti vesebetegségekben”, „Ágybavizelő gyermekek kezelése a gátizomzat konyhasós infiltrációjával”, „Fagyáspont csökkenése, maradék nitrogén és xanthoproteinpróba viselkedése uraemiások vérsérumában és liquorában”, „A hypochloreaemia és valódi uremiáról”.

Betegségét nagy megadással tűrte, nem panaszkodott, sőt szenvedései sem akadályozhatták meg, hogy szakmáját állandóan művelje. Váratlanul hunyt el. Halála napja egybeesett az Urológiai Társaság 1938. május 2-i ülésén hirdetett előadásával, amelynek sikerében már nem vehetett részt. Szerény egyénisége, nemes gondolkodása, bajtársiassága ismert volt mindenki előtt, aki ismerte őt.

Török Sándor is az elfeledett értékes személyiségek közé tartozik. Keresés ellenére alig találunk adatot róla.

Az Orvosegyesület évkönyve (3) említi a rendes tagok között: „Török Sándor, 1931. december, V., Alkotmány utca 5–7.”. Hiába érdeklődtünk a területileg illetékes anyakönyvi hivatalban és Budapest nagyobb temetőinek irodáiban; sehol nem találtuk nevét.

Tudományos munkái, több bibliográfiai adat, illetve közleményei állnak rendelkezésre.

Szakcikkei:

– Hólyagrák után fellépő bőr- és mellékvesemetastasis.

Orv. Hetil. 1932. 37. sz..

- Kísérleti vizsgálatok az enterogen coli-pyelitis keletkezésének lymphogen útjáról. Orv. Hetil. 1932, 39. sz.
- Kísérleti vizsgálatok az orthostatikus albuminuriában. Orv. Hetil. 1932, 44. sz.. (németül: Zeitschr. f. Urologic. 1933. Bd. XXVII. H. 6.)
- Hólyagba jutott szőlőcukoroldatok felszívódásáról. Magyar Orvosi Nagyhét jegyzőkönyve (Rosenthal dr.-ral).

Illyés Géza professzor tanítványai az Urológiai Klinika 15. évfordulójára igen nagy anyagot tartalmazó kötetet jelentettek meg (4). Török Sándor két írásműve szerepel a könyvben: „A fagyáspontcsökkenés maradék-nitrogén és xanthoprotein reactio viselkedése uraemiások vérsérumában és liquorában”. A veseelégtelenség kórtani kérdéseit vázolja, idézi a neves Volhard eredményeit, utal a későbbi pécsi urológus professzor, Huth adataira. Betegek laboratóriumi adatait elemzi. „Uraemia az urológiában”. A vesefunkciós vizsgálatokat tekinti át, részletezi a klinikai képet. Utal a betegek gondos megfigyelésére. Alaposan elemzi a klinika anyagát.

Egyik munkája napjainkban is fontos kérdést tárgyal: „Ágybavizelő gyermekek kezelése a gátizomzat konyhasós infiltrációjával” (Gyógyászat). Világirodalmi közlések alapján alkalmazták a módszert a klinikán. 11 gyermek kezeléséről számol be a szerző. Őszintén rögzíti, hogy két gyermek gyógyult meg, egynek pedig javult az állapota. Kitér „az enuresis igen változatos és gyakran homályos aetiológiájára”, a gátinfiltrációs módszer esetén arra, hogy „a gyógyulások csak psychikus hatásra vezethetők vissza”.

Török Sándor mindössze 38 évet élt. Rövid ideig gyakorolhatta hivatását. Közel háromnegyed évszázada halt meg.

Emlékezzünk Rá!

Vértes László dr.

IRODALOM:

1. Vértes L: Minder Gyula professzor életművéről. (in press)
2. Minder Gy: Dr. Török Sándor. Necrológ. Magyar Urológia. 1: 240, 1938
3. Salacz P (szerk): A Budapesti Királyi Orvosegyesület jubiláris évkönyve, 1837–1937. Budapest, 1938, 10. oldal
4. Illyés Géza professzor tanítványai: Dolgozatok a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Urológiai Klinikájáról, annak 15 éves fennállása alkalmából. Budapest, 1935

ASCO 2010

Idén márciusban San Franciscóban került megrendezésre az ASCO konferenciát (American Society of Clinical Oncology) megelőző Uroonkológia ASCO Kongresszus. A háromnapos rendezvényen kétezren – jórészt urológusok – vettek részt a világ minden tájáról. Nagyon szerencsés volt, hogy nem voltak párhuzamos szekciók, így a szóbeli és poszter-bemutatókat is mindenki érdeklődési területe szerint látogathatta. Öröndetes volt, hogy magyar poszter is bemutatásra került (*Szász AM* és *mtsai: a HIF*), melyet lapunk jelen számában olvashatnak. Szervek szerinti felosztásban a következő érdekességeket tartom kiemelendőnek:

Veserák:

- A szövettani heterogenitás jelentőségét többen hangsúlyozták, hiszen ezek alapján dőlhet el a célzott kezelés eredményessége. Döntően sarcomatoid daganat esetén továbbra is a gemcitabin-doxorubicin kombinációt ajánlották.
- Külön poszter foglalkozott az afroamerikai népesség papillaris és kromofób sejtes daganattípusával, amely a fehérbőrű lakossághoz viszonyítva háromszor gyakrabban fordul elő és jelentősen agresszívabb.
- A képpalkotók tárgyalásánál nagy várakozás övezi a speciális PET vivőanyagokat (reductane). A kis tumorok egyedüli követésénél a módszer veszélyére figyelmeztettek.
- Tumorresectio esetén kiemelték a worm ischaemia idejének jelentőségét, „minden perc számít” címmel.
- Az új kezelések korszakában újra nagyobb szerepet kaphat a lymphadenectomia elvégzése, különösen magas Fuhrman grade, 10 cm feletti daganatméret, érbetörés vagy sarcomatoid komponens meglétekor tulajdonítottak nagyobb jelentőséget, kiemelve azt, hogy más daganatokhoz hasonlóan a pozitív nyirokcsomók száma is fontos információt hordoz.
- Méltánytalanul kevésnek találták a metastasectomiák számát, különösen tüdőáttétek esetén biztattak ennek elvégzésére. Külön poszter foglalkozott az agyi áttétekkel, előfordulásuk 7% körülire tehető, korai felfedezésük esetén metastasectomia, célzott kezelés segíthet az állapotban.

- Természetes, hogy a legtöbb figyelem a célzott kezelésekre fordult. Pontos értékelésre a különböző anyagok későbbi összehasonlítása kapcsán nyílik lehetőség (ASSURE, S-TRAC).
- A neoadjuváns tirozin-kináz-gátló kezelésekkel egyre több tapasztalat gyűlik össze, alkalmazásukkal a daganat tömegének 25%-os csökkenése érhető el, a műtéti eredmények is javulhatnak, az életminőség (QL) szempontjából viszont inkább hátrányosnak tűnnek. Avastin adásakor a kezelést a műtét előtt négy héttel szükséges felfüggeszteni, Sutent esetén elég egy nap.
- Külön elemezték a Sutent hatékonyságát citokin alapú kezeléseket követően. Reméljük, olvassák majd a guideline-szerkesztők is.
- Egyre nagyobb tért hódít a Pazopamid. Alkalmazásakor a májfunkció ellenőrzése feltétlenül szükséges, ahogy M-TOR-gátlók használatakor a hyperlipidaemia, az infekciók vagy az interstitialis pneumonitis követelnek nagyobb figyelmet.
- Talán a legfontosabbat hagytam a végére: bizonyítottan látszik, hogy tirozin-kináz-gátlók adásakor a hypertonia megjelenése a gyógyszer hatékonyságát jelzi.

Prosztatadaganat:

- A radiológiai diagnosztikában egyre nagyobb számban végeznek emlőtumor esetén már rutinszerűen alkalmazott bone scan flare-t.
- A surveillance indikációs területének kiterjesztése újra realitás, 15 alatti PSA, hosszú duplázódási idő, alacsony Gleason score mellett kecsegtető lehetőség.
- A Ki67 expresszió erősen összefügg a progresszióhajlammal.
- PCA-3 értéke a Gleason score-ral mutat összefüggést.
- A sugárkezelést követően egyes szerzők nagyobb számban találtak később távoli áttétet a radikális műtéttel összevetve.
- A hormonkezelés emeli a cukorbetegség rizikóját, a szívhalállal azonban nem bizonyítottak összefüggést.
- Vitát váltott ki, hogy az abiraterone adását a kemoterápia elkezdése előtt vagy kemorezisztens stádium elérése esetén végezzük-e el.

- Estramustin + taxan együttes adását (GETUG 12 trial) magas rizikófaktor esetén ajánlják, számolva a jelentős mellékhatásokkal.
- Ugyancsak a magas kockázatú esetekben ajánlották a neoadjuváns sugár + kemoterápiát. Nagyszámú salvage prostatectomiáról számoltak be német szerzők.
- Jelentős szerep juthat a közeljövőben a szemisztetikus taxan vegyületeknek, az overall survival 30%-os javulását figyelték meg, magas neutropenia arány mellett.
- A jövő útja lehet az immunterápia vagy ennek kombinációja a „hagyományos” taxan-kezeléssel.

Hólyagdaganat:

- A felszínes hólyagdaganatok kemoinstillációjánál a szövettani szerkezet részletesebb figyelembevételét irányozták elő. A patológiai új nomenklatúrát átvétele figyelmet igényel. Az azonnali instilláció indikációs területe behatárolódik (méret, recidíva, multiplicitás).
- A régebbi gold standard M-VAC kezelést egyre kevesebb-

szer ajánlják, kevert daganatoknál hatékonysága csekély.

Heretumorok:

- Kezelésében lényeges változás nem történt.
- A tengerentúlon a watchful waiting stratégiát óvatosan alkalmazzák.
- PET-vizsgálatot a kemoterápia után hat héttel végeznek.
- Seminoma kezelésénél sugárkezelést követően kemoterápiát nem adnak.

Hímvessződaganat:

- Tárgyalásakor a lymphadenectomiák szerepét emelték ki. Nyolc feletti pozitív nyirokcsomó esetén az 5 éves túlélés valószínűsége alacsony.

Jövőre az urogenitalis ASCO-t februárban rendezik Orlandóban.

Szűcs Miklós dr.

Búcsú dr. Horti Józseftől (1958–2010)



A nyár kezdetén szomorúan kaptuk a hírt: Horti József, az Országos Onkológiai Intézet PhD főorvosa, lapunk szerkesztőbizottsági tagja, az Uroonkológiai Társaság egyik alapítója elköltözött evilági otthonunkból. Aki ismerte, személyén keresztül láthatta, mi a mély tudás, az emberszeretet, a beteg iránti alázat. Hiába vártuk egy kora nyári napon, most Ő ment el.

Hosszasan sorolhatnánk még az általa nem gyűjtögetett titulusait, tudományos rangjait és társasági társaságait; féltő, hogy valami kimaradna a sorból. Akik onkológiával foglalkoznak, ismerték, kiváltképpen az uroonkológiai irányultságúak. Egyebek közt társszerzője volt a prosztaták kezelését világszerte alapvetően megváltoztató, a New England Journal of Medicine-ben publikált Tannock-cikknek. Előttem van, amikor az Onkológiai Inté-

zetben szerényen letette asztalomra az azóta is őrzött dedikált másolatot. Szemeit fáradtnak láttam, nem sokkal később hosszú ideig betegeskedett. Együtt örültünk felépülésének, továbbra is sokat segítette az Urológiai Klinikán végzett munkánkat. Tanácsai nélkül osztályunk kezdeti működése sokkal nehezebb lett volna, bölcs útmutatásaira bármikor számíthattunk. Sose felejttem, egyik hétvégén egy súlyos eset kapcsán harmadszor hívtam fel véleményét kérve. A szeretett balatoni nyaraló kertjében vette fel mobil telefonját. Szabadkozásomra visszafogott humorával néhány szóval így válaszolt: „ugyan kérlek, együtt dobban a szívünk”. Kimondhatatlan fájdalmunkra most már nem, törekeny teste a fenyvesi fák alatt talált földi megnyugvást.

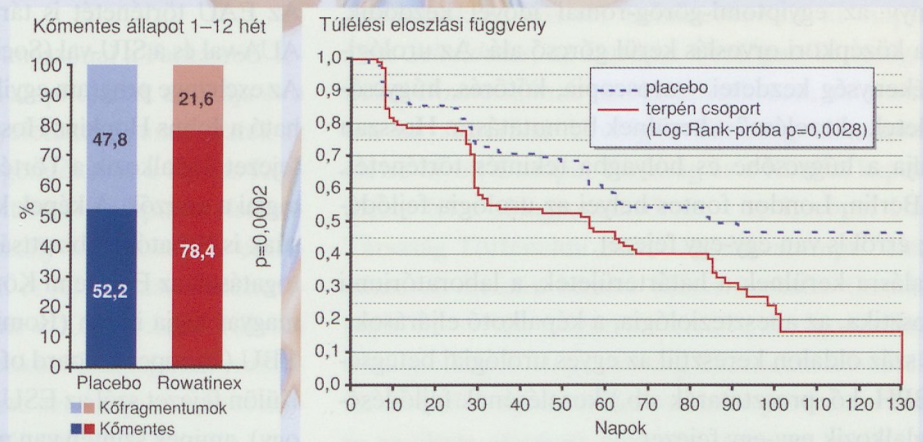
Nyugodj békében, Jóska!

Szűcs Miklós dr.

ROWAtinex[®]

kapszula
cseppek

Nephrolithiasis, ureterolithiasis és az ezekhez kapcsolódó tünetek. Műtéti kőeltávolítás és spontán kőtávozás utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekciókban a diuresis elősegítése.



ROWATINEX vs. placebo hatékonysága ESWL keltette kőfragmentum eliminációjára (N=222)

Ebeling, L. et al. 17.FUN, 2007



sAtco

SATCO TRADING Co. Ltd.

Multi Plaza Irodaház • H-1119 Budapest, Fehérvári út 89-95.

Telefon: (+36-1) 371-0530 • Telefon/fax: (+36-1) 371-0531



ROWA[®]

Pharmaceuticals Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.

Könyvszemle

Europe – The Cradle of Urology

Szerkesztők: J.J. Mattelaer, D. Schulteiss

Az EAU kiadása; 435 oldal, 426 ábra

Az EAU (European Association of Urology) legutóbbi kongresszusán minden tag kézhez kapta a fenti könyvet. A kötetnek húsz szerzője van, többnyire az EAU Historical Committee tagjai.

A könyv az egyiptomi-görög-római idővel kezdődik, majd a középkori orvoslás kerül görcsö alá. Az urológiai tevékenység kezdetei – uroscopia, kőtörés, húgycsőszűkületek „kezelése” – kerülnek bemutatásra. Hosszan tárgyalja a húgycsőbe és hólyagba tekintés történetét. Bécs, Berlin, London fontos helyei az urológia fejlődésének; erről is van egy-egy fejezet.

Tárgyalásra kerülnek a határterületek, a laboratóriumi diagnosztika, az aneszteziológia, a képalkotó eljárások. Közel száz oldalon keresztül az egyes urológiai betegségek (BPH, kő, prosztaták stb.) kezelésének fejlődésével foglalkozik egy-egy fejezet.

A történelmi katasztrófák és az urológia a következő nagy fejezet: I. világháború, náciizmus, kommunizmus és vasfüggöny. Ez utóbbi szerzői Romics Imre és a lengyel Román Sosnowski. Számos magyar vonatkozású tény ismertetnek. Ezt követően Európa és más földrészek kapcsolatáról olvashatunk. Észak-Amerika és Európa kapcsolatáról Rainer Engel (USA), Fritz Moll (Németország) és Romics Imre írt egy fejezetet. Foglalkozik a Pázmány Péter (ma Semmelweis) Egyetem Urológiai Klinika nemzetközi kapcsolataival, táblázatban mutatja be országok szerint a látogatókat. Számos hazai fotó is illusztrálja

a fejezetet, két kép az 1922 óta megőrzött vendégkönyvet ábrázolja, majd Babics és Balogh professzor fotója látható, illetve az EAU–AUA (European Association of Urology–American Urological Association) exchange program keretén belül Klinikánkat meglátogató amerikaiak és Romics prof., Hamvas doc., Nyirády Péter doc. láthatók a képen.

Foglalkozik a könyv a legmodernebb mai urológiával is. Az EAU történetét is tárgyalja a könyv, kapcsolatát az AUA-val és a SIU-val (Société Internationale d'Urologie). Az exchange program egyik résztvevője, Nyirády Péter látható a Johns Hopkins Hospitalban, Baltimore-ban. Külön fejezet foglalkozik a Történelmi Bizottsággal is; a bizottság tagjai a szerzők. A képek között ismét magyar vonatkozásúak is láthatók: a bizottság tagjai a pesti klinika előtt, látogatásuk az Egyetemi Könyvtárban, mivel a bizottságnak magyar tagja is van (Romics Imre). A könyv tárgyalja az EBU (European Board of Urology) kapcsolatokat is.

Külön fejezet szól az ESU-ról (European School of Urology), aminek szintén van magyar tagja (Romics Imre). Az ESUT (EAU-Section of Urotechnology), az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) és az EAUN (European Association of Urology Nurses) is ismertetésre kerülnek.

Összefoglaló táblázat foglalkozik a nemzeti társaságokkal. A Magyar Urológus Társaság alapítása a könyv szerint – hibásan – 1966, alapítója Babics. A helyes dátum 1925, és Illyés Géza az alapító! Az urológiai múzeumok felsorolása között olvashatjuk klinikánk múzeumát is.

Szendrői Attila dr.

Felhívás

Szeretnénk felhívni kollégáink figyelmét a Német Urológus Társaság (DGU) keretén belül működő West-Ost Kommission által nyújtott továbbképzési lehetőségre, amely németországi szakmai tanulmányutakon való részvételt biztosít.

Jelentkezni Romics Imre professzor, az West-Ost Kommission magyarországi képviselőjének titkárságán lehet.

A legrégebbi Urológiai Klinika születésnapjára ünnepe

Újabb nevezetes évfordulót ünnepelt nemrégiben a *Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikája*: fennállásának 90. éves születésnapját üdvözlöttük. 1920. június 20-án alapították a Királyi Pázmány Péter Tudományegyetem Urológiai Klinikáját. A sebészettől független, önálló egyetemi tantárgy lett az urológia hazánkban – Európában elsőként.

A napkelte utáni második harangszónál a Farkasréti Temetőben *Illyés Géza*, a Klinika alapítójának unokája és a Klinika dolgozói rótták le kegyeletüket és emlékeztek az első igazgatóra sírjánál. A megemlékezés a Rókus Kórházban folytatódott, ahol az ott 90 éve alapított első európai egyetemi Urológiai Osztály létrehozójára emlékezve – az ott található XVIII. és XIX. századi memóriák mellett – felavatásra került a XXI. századi Klinika által állított emléktábla. A jelenkor Klinikájának vezetője, *prof. Romics Imre* visszaidézte azt, hogy az akkori magyarországi 200 urológiai ágyból 100 (!) itt létesült.

Az ünnepség emlékelőadásokkal folytatódott az Elméleti Orvostudományi Központ elegáns előadótermében. *Romics professzor* üdvözölte a nagyszámú közönséget és a számos külföldi vendéget, akik a nemzetközi urológia prominensei. Az Egyetem vezetői, intézetvezető professzorai, a 90 éves Klinika számos már nyugdíjas, volt dolgozója is megjelent.

Prof. Tulassay Tivadar, egyetemünk rektora tartott köszöntőt, felhívva a figyelmet az ez irányú igény kölcsönös megértésére, melynek közegében 90 éve a székesfőváros és a jogelőd Pázmány Péter Tudományegyetem egyetértésében megalakulhatott az Európában – és valószínűleg a világon is! – legrégebbi Urológiai Klinika.

Boldog születésnapot kívánt *Per-Anders Abrahamsson* (Lund, Svédország), az Európai Urológus Társaság főtitkára, a közelmúlt magyar történelmében megélt emlékeit is felidézve, majd a szinte félévszázaddal fiatalabb bécsi urológiai klinika vezetője és az Európai Urológus Társaság Regionális Irodájának igazgatója, *prof. Michael Marberger* emlékezett, felelevenítve az urológia sebészettől való szétválásának a monarchiától napjainkig vezető útját. A szakmai programba ékelten Csár

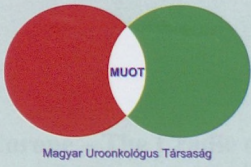
szár *Angela* szavalta *Reményik Sándor*: *Templom és iskola és Illyés Gyula*: *Szekszárd felé* című versét mély átéléssel, utalva az alapítás éve trianoni tragédiájának aktualitásaira is. Ezután a Német Urológus Társaság elnöke, *Wolfgang Weidner professzor* (Giessen, Németország) üdvözölte a Klinikát, és emlékezett közös történelmi emlékeinkre, *Sissitől Semmelweisen* át napjainkig. *Dirk Schultheiss*, az Európai Urológus Társaság Történelmi Bizottságának elnöke következett, aki nem titkolta az Amerikai Urológus Társaság ellenpontjaként életre hívott Európai Társaság és a Klinika kapcsolatát idézte fel a „*Hagyományörzés – az Európai Urológus Társaság Történelmi Bizottságának szerepe*” című előadásával. Ezután *Mackó Mária* énekelt *Csanád Béla* papköltő versét, megörvendeztetve és elgondolkodtatva a hallgatóságot Magyarország történelmi hőseinek megidézésével. Végezetül *Romics Imre* professzor bemutatta az általa alapított urológiai múzeum gazdag gyűjteményéből az előd igazgatók relikviáit, a 2000-ben rendezett Közép-európai Urológus Kongresszussal kapcsolatos emlékeit, a korábbi Fűvészkerti Urológus Napok (FUN) illusztris vendégeit ugyanúgy, mint a tavaly rendezett urológiai témájú *Semmelweis Symposium* emlékeit vagy neves nemzetközi urológiai és politikai életbeli vendégeinket, sok érdekességet, „ami a könyvből kimaradt”.

Ezután *Abrahamsson* és *Weidner* professzorok az *Illyés-Babics-díj* emléklakettjét, illetőleg *Schultheiss* professzor, az Európai Urológus Társaság Történelmi Bizottságának elnöke a szintén a Klinika által alapított *Antal Géza-díj* plakettjét kapta.

Az ünnepség záróakkordjaként a *Semmelweis Egyetem Medikus Zenekarának* kamarazenéje üdítette fel a hallgatóságot.

Minden meghívott átvehetett egy *Romics* professzor szerkesztette könyvet a Klinika elmúlt 90 évről, majd a bensőséges és érdekes ünnepség programját állófogadás zárta.

Bánfi Gergely dr.



A Magyar Uroonkológus Társaság I. Kongresszusa

Továbbképző Tanfolyam

2010. november 19.

Budapest, Semmelweis Egyetem Elméleti Orvostudományi Központ

A Magyar Uroonkológus Társaság és

a Kongresszus elnöke:

Prof. Romics Imre

Tiszteletbeli elnök: Prof. Bodrogi István

Főtitkár: Dr. Szűcs Miklós

Tudományos bizottság: Dr. Ágoston Péter

Dr. Géczi Lajos

Dr. Nyirády Péter

A továbbképző tanfolyam helyszíne:

Semmelweis Egyetem Elméleti Orvostudományi Központ

1094 Tűzoltó utca 37–47. – www.eok.sote.hu

Akkreditáció:

A tanfolyam a Semmelweis Egyetem által az SE-TK/2010-07/00473 kódszámon akkreditált továbbképző tanfolyam, pontértéke szakorvosok részére 18 pont, tesztírással.

TUDOMÁNYOS PROGRAM:

10.00 Megnyitó

Prof. Romics Imre

Üléselnök: Prof. Romics Imre, Prof. Bodrogi István

10.10 Castration resistant prostate cancer. A second line hormonal treatment instead of chemotherapy?

Prof. Levent Türkeri (Isztambul)

10.30 Prostate cancer – An update

Prof. Bob Djavan (New York)

10.50 Az uroonkológia magyarországi története

Prof. Bodrogi István

11.00 Prostatatárak – Active surveillance

Prof. Romics Imre

11.15 Kávészünet

11.45 Szisztémás kemoterápia az uroonkológiai osztályon 10 év gyakorlata

Dr. Szűcs Miklós

12.00 Standard gyógyszeres terápia mRCC elsővonalú kezelésében

Prof. Romics Imre

Párhuzamok

Üléselnök: *Dr. Riesz Péter, Dr. Géczi Lajos*

12.15 Lokálisan előrehaladott hólyagdaganat kezelése

uroológus: Dr. Keszthelyi Attila

radiológus: Dr. Ágoston Péter

12.45 I.–II. stádiumú non-seminomák kezelése

uroológus: Prof. Farkas László

onkológus: Prof. Bodrogi István

13.15 Ebédészünet

Üléselnök: *Dr. Szűcs Miklós, Dr. Nyirády Péter*

14.15 Áttétes veserák gyógyszeres kezelése.

Új lehetőségek

Dr. Géczi Lajos

14.30 Irodalmi áttekintés: a gyógyszerválasztás szempontjai az áttétes veserák kezelésében

Dr. Dank Magdolna

14.45 A metasztatikus hormonrefrakter prosztatacarcinóma kemoterápiája

Dr. Szűcs Miklós

15.00 Kávészünet

15.30 Daganatos betegek fájdalomcsillapítása

Dr. Telekes András

15.45 Uropatológia: Prostatatárak

Dr. Székely Eszter

16.00 Tesztírás

ÚJ

ERŐTELJES VÉDELEM A TÖRÉSEK ELLEN

Javítja a kezelés kimenetelét az ADT-t kapó betegnél!

Prolia® az első és egyetlen törzskönyvezett terápia a hormon-
ablációval összefüggő, az androgén
deprivációs kezelés következtében
kialakuló csontvesztés kezelésére!

prolia[®]
denosumab

KISZÁMÍTHATÓ VÉDELEM!

Referencia: 1. Prolia® Alkalmazási előírás 2010. május 26.

Rövidített alkalmazási előírás

Prolia® 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Terápiás javallatok: Osteoporosis kezelése – csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett – postmenopausában lévő nők esetében. A Prolia® szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a non-vertebrális és a csípőtáji törések kockázatát. A hormon-ablációval összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett prostata-carcinomás férfiak esetében. Hormon-ablációban részesülő prostata-carcinomás férfiakban a Prolia® szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. **Adagolás és alkalmazás:** A Prolia® ajánlott adagja 60 mg, amelyet 6-havonta egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a kar hátsó felszínébe kell beadni. A betegek számára biztosítani kell a megfelelő kalcium- és D-vitaminpótlást. **Gyermekpopuláció** A Prolia® alkalmazása gyermekkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknek nem javasolt, mivel a Prolia® biztonságosságát és hatását gyermekek esetében nem igazolták. A RANK/RANK ligand [RANKL] gátlása az állatkísérletekben a csontok növekedésének gátlásával és a fogak áttörésének hiányával járt együtt. **Az alkalmazás módja** A beadást az injekciós technikákban megfelelően képzett személynek kell végeznie. Bőr alá történő beadásra. **Ellenjavallatok:** Hypocalcaemia. A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A kezelés elkezdése előtt a hypocalcaemiát megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel korrigálni kell.

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialízis-kezelésben részesülő betegeknek nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A Prolia®-t kapó betegeknek kórházi kezelést igénylő bőrfertőzések (mindenekelőtt cellulitis) alakulhatnak ki. Denoszumabval vagy biszfoszfonátokkal, a csontreszorpció-gátló szerek egy másik csoportjába tartozó szerekkel kezelt betegeknek az állcsont osteonecrosisáról számoltak be. A legtöbb eset daganatos betegeknek fordult elő, néhány azonban osteoporosisos betegeknek következett be. Az állcsont osteonecrosis ismert kockázati tényezői közé tartozik a csont-laesiókkal járó daganatos betegség, egyidejű kezelések [pl. kemoterápia, érújdonképződés-gátló biológiai készítmények, kortikoszteroidok, a fej-nyaki régió sugárkezelése], az elégtelen szájhigiénia, a foghúzás és társbetegségek [pl. fennálló fogászati betegség, vérszegénység, véralvadási zavar, fertőzés], valamint az előzetes biszfoszfonát-kezelés. Azoknak a betegeknek az esetében, akiknél egyidejű kockázati tényezők állnak fenn, a Prolia®-kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni a fogászati kivizsgálás és a szükséges megelőző fogászati beavatkozások elvégzését. A Prolia®-kezelés során ezeknél a betegeknek lehetőség szerint kerülni kell az invazív fogászati beavatkozásokat. A Prolia®-kezelés során ügyelni kell a helyes szájapolásra. Azoknak a betegeknek, akiknél a Prolia®-kezelés során állcsont osteonecrosis alakul ki, a fogászati műtét súlyosbíthatja azt. Ha a Prolia®-kezelés során állcsont osteonecrosis alakul ki, mérlegelni kell a klinikai körülményeket, és a beteg kezelési tervét az előny/kockázat arány egyedi értékelése alapján kell kialakítani. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz természetes gumit legy latex-származékokot

tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat. Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések A ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeknek a Prolia® nem alkalmazható. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél és hormon-ablációban részesülő emlő- vagy prostata-carcinomás betegeken elvégzett fázis II és fázis III placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások: Gyakori: húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzés, ischialgia, cataracták, székrekedés, bőrkiütés, végtagfájdalom; Nem gyakori: diverticulitis, cellulitis, fülfertőzés, eczema; Nagyon ritka: hypocalcaemia. **Inkompatibilitások:** Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. **Különleges tárolási előírások:** Hűtőszekrényben [2°C - 8°C] tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső csomagolásban tárolandó. Nem szabad erőteljesen felrázni. **A forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/10/618/003 **Az alk. ei. ellenőrzésének időpontja:** 2010. május 26. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. **Rendelhetőség:** Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatosan szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerkészítmény. **Ár:** Jelenleg nem támogatott készítmény, TB támogatási kérelem folyamatban.

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

AMGEN[®]

Oncology

Amgen Kft.
1054 Budapest,
Szabadság tér 7.

Tel.: 06-1-354-4700 Fax: 06-1-354-4701

Minden jog fenntartva.
HU-PO-AMG-001-2010

Az anyag lezárásának dátuma:
2010. szeptember 01.

A Nexavar a vezető gyógyszer metasztatikus veserák másodvonalú kezelésében citokin kezelés sikertelensége esetén – Cochrane reviews¹

Tartalmasan,
tovább...



Immunoterápiára alkalmatlan betegek
kezelésére is javallt²



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50.
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

1. Coppin et al.: Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 2.
2. Nexavar Alkalmazási előírás 2009. dec.2.

Az ÉLETRE koncentrálnál

per os
Nexavar[®]
(sorafenib) tabletták

Rövidített Alkalmazási előírás:

Nexavar 200 mg filmtabletták ATC kód: L01XE05 **Hatóanyag:** 200 mg sorafenib filmtablettánként (sorafenib-tozilát formájában). **Terápiás javallatok:** A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesejeles carcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők. A Nexavar a hepatocellularis carcinóma kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás:** A Nexavar-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie. A javasolt adagja felnőtteknek 400 mg naponta kétszer. Étkezések között vagy alacsony zsírtartalmú étellel ajánlatos bevenni. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás lép fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** Lymphopenia, hypophosphataemia, haemorrhagia, hypertonia, hasmenés, hányinger, hányás, kiütés, alopecia, kéz-láb szindróma, erythaema, viszketés, kimerültség, fájdalom, fokozott amiláz- és lipázaktivitás, leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, anorexia, depressió, perifériás szenzoros neuropathia, tinnitus, rekedtség, székrekedés, stomatitis, dyspepsia, dysphagia, száraz bőr, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hámlása, izületi fájdalom, izomfájdalom, veseelégtelenség, merevedési zavar, asthenia, láz, influenza-szerű megbetegedés, testsúlycsökkenés, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **GYK Kiadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bayer Schering Pharma AG 13342 Berlin, Németország. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/342/001 **Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:** 2006. július.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Bruttó fogyasztói ár: 1.006.092 Ft. TB támogatás mértéke: kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategória (37/c és 41. pont alapján). TB támogatás összege kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján: 1.005.792 Ft. Térítési díj: 300 Ft

A 32/2004 ESzCsM rendelet 2. sz. melléklet kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján:

37/c pont: Metasztázáló vesejeles karcinóma (MRCC) kezelésére – interferon vagy IL-2 kezelést követően, a folyamat WHO kritériumok szerint definiált progressziójáig – a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján a kijelölt intézmény urológus vagy klinikai onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket.

41. pont: Intermediar vagy előrehaladott stádiumú [a barcelonai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification - BCLC) B, C stádium], szövettenilag igazolt hepatocellularis carcinómában (BNO: C22.0) szenvedő, jó májfunkcióval (Child Pugh szerinti A stádiumú) rendelkező, megfelelő általános állapotú (ECOG 0-2) beteg kezelésére, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, onkológus, intervenció radiológus, hepatológus és sebész szakorvos dokumentált közös döntése alapján, a folyamat WHO-kritériumok szerinti progressziójáig a kijelölt intézmény onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket. A mindenkori aktuális árak és a centrumok listája a www.oep.hu oldalon található.