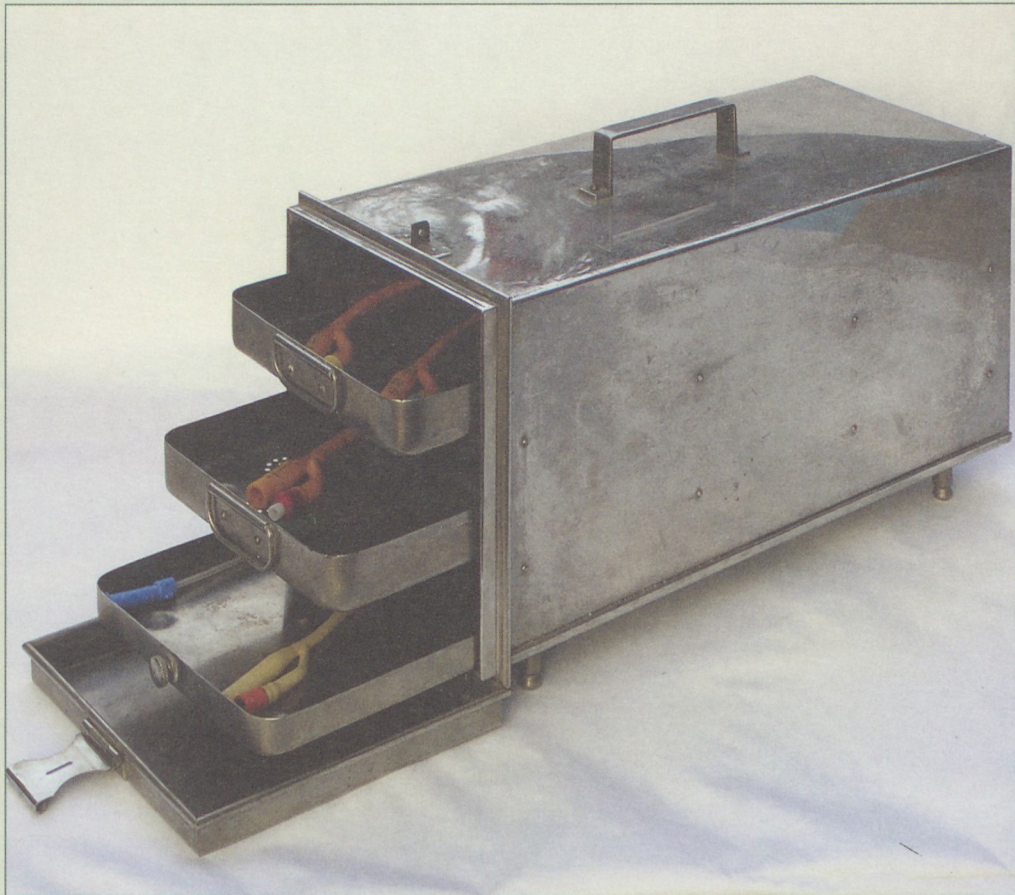


2011. december • VIII. évfolyam 3 szám

# UROLOGIA

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



*Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára*

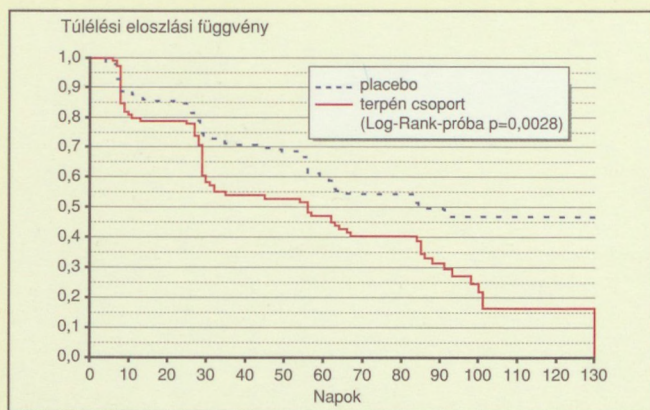
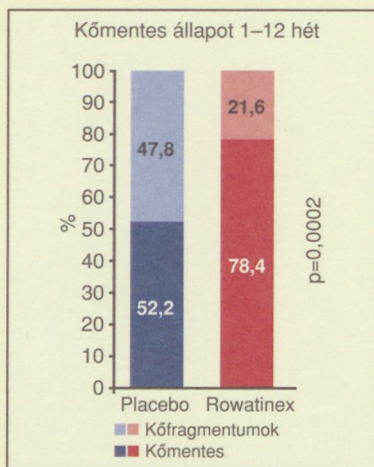
# ROWAtinex®

kapszula • cseppek



S. W. Baker nyomán: Nílus, Murchison- (Kabarega-) vízesés

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



ROWATINEX vs. placebo hatékonysága ESWL keltette kőfragmentum eliminációjára (N=222) Ebeling, L. et al. 17.FUN, 2007

European Urology Suppl. Vol.9. Issue 12 Dec. 2010 ISSN 1569-9056: Improving Stone Clearance After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination Rowatinox: Results of a Placebo Controlled Randomised Trial I. Romics, G. Siller, R. Kohlen, S. Mavrogenis, J. Varga, E. Holman

Urologia Internationalis 86(1):102-9.2011.

Romics I., Siller Gy., Kohlen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E.: A Special Terpene Combination (Rowatinox®) Improves Stone Clearance after Extracorporeal Shockwave Lithotripsy in Urolithiasis Patients: Results of a Placebo-Controlled Randomised Controlled Trial

sAtco

SATCO Kft.



ROWA®

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



H-1119 Bp., Fehérvári út 89-95.

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

E-mail: [satco@satco.t-online.hu](mailto:satco@satco.t-online.hu)

Elérhető egyéb adat a [www.satco.hu](http://www.satco.hu) honlapon

# 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**

OLVASÓSZERKESZTŐ – READING EDITOR

**Szendrői Attila**

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

*Genetika, molekuláris biológia*  
**Falus András, Oláh Edit**

*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, Flaskó Tibor, 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)

**Junker, K.** (Jena, Németország)

**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)

**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) 415-061, (20) 290-7800, (20) 290-7581, 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 1990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelenés 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	53
Bevezető	55
<b>Angiogén faktorok prognosztikai jelentősége húgyhólyagrákban</b> The prognostical importance of angiogen factors in bladder cancer <i>Szarvas Tibor dr., Ergün Süleyman dr., Kovalszky Ilona dr., Romics Imre dr., Rübben Herbert dr.</i>	56
<b>Pecsétgyűrűsejtes gyomorrák húgyhólyag-metasztázisa metachron recidív húgyhólyagrakkal</b> Metastatic neoplasm of the urinary bladder from signet-ring cell gastric adenocarcinoma with metacron recurrent transitional cell tumor <i>Melcher B. dr., Pánovics J. dr., Szűcs M. dr., Glasz T. dr., Romics I. dr.</i>	66
<b>Betegség-specifikus és általános életminőség kérdőíves adatgyűjtés feldolgozása Zoladex®-kezelésben részesülő prosztatarákos betegekben</b> Resultes of a questionnaire-based data colletion about disease specify and general quality of life among the patient suffering from prostate cancer and treated with Zoladex <i>Nyirády Péter dr.</i>	69
<b>A Magyar Uroonkológus Társaság II. Kongresszusa</b>	75
Hírek	65

## *Kedves Kolléganő/Úr!*



Szarvas Tibor *ígéretes fiatal kutató. Egyetemünk I. sz. Patológiájáról indult, majd DAAD-ösztöndíjjal Rübben professzor kutató laborjában dolgozott évekig. Itthon Ph.D, ott habilitációs fokozatot nyert. Februárban Marberger professzor kutató laboratóriumába került, most Bécsben dolgozik. Sok helyen és sokat publikál, kiváló dolgozatával lapunkat is megtisztelte.*

*Klinikánk rezidense, Melcher Bálint egy valóban ritkaságot ismertet, tanulságos eset.*

*Nyirády docens prosztatarákos betegek életminőségét tanulmányozó munkát mutat be.*

*Nagy sikerű volt a II. Uroonkológus Kongresszus, melyről beszámolót olvashatunk. Szokásos hírek, beszámolók színesítik a lapot.*

*Áldott karácsonyt és sikeres új évet kívánunk minden olvasónak!*

Romics Imre dr.

*A jubileumi 25. FUN 2012. február 10.-11.-én a budapesti Hélia Hotelben kerül megrendezésre, címe 1133 Budapest, Kárpát u. 62-64.*

# Angiogén faktorok prognosztikai jelentősége húgyhólyagrákban

Szarvas Tibor<sup>1,2</sup>, Ergün Süleyman<sup>3</sup>, Kovalszky Ilona<sup>4</sup>, Romics Imre<sup>5</sup>, Rübber Herbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Essen-Duisburgi Egyetem, Essen, Urológiai Klinika, Németország

<sup>2</sup>Bécsi Orvosi Egyetem, Bécs, Urológiai Klinika, Ausztria

<sup>3</sup>Essen-Duisburgi Egyetem, Essen, Anatómiai Intézet, Németország

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Budapest, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Magyarország

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Budapest, Urológiai Klinika, Magyarország

A VEGF, az angiopoietin-1, angiopoietin-2 (Ang-1, Ang-2) és receptoruk a Tie2 fontos szerepet játszik mind az fiziológias, mind pedig a patológiás angiogenezisben. Jelen dolgozat célja az volt, hogy megvizsgálja a fenti angiogén faktorok szerepét a húgyhólyagrák kialakulásában és progressziójában továbbá, hogy mérlegelje azok prognosztikai értékét.

Összesen 113 húgyhólyagrákos, valamint öt nem tumoros megbetegedés miatt operált beteg fagyasztott szövetmintáiban vizsgáltuk a fenti gének expresszióját reverz transzkripciót követő valós idejű PCR technika segítségével. Az eredményeket a klinikopatológiai paraméterekkel, valamint a betegkövetési adatokkal vetettük össze.

A korai (felületes, Ta) tumor mintákban szignifikánsan alacsonyabb Ang-1 ( $p < 0,001$ ) és jelentősen emelkedett VEGF expressziót ( $p = 0,031$ ) detektáltunk, mint a kontroll szövetekben. Az Ang-2 és a Tie2 esetében nem találtunk jelentős eltérést a normálhoz képest. A multivariancia analízis tanúsága szerint a magas Ang-2 expresszió a recidíváképződés független rizikó faktora hazard ratio [HR]=10,18, 95% CI 2,69–38,49,  $p < 0,001$ , a Tie2 magas expressziója pedig független és kedvező prognosztikus jel mind a metasztázisképződés (HR=0,31, 95%CI 0,11–0,89,  $p = 0,029$ ), mind pedig a tumorfüggő halálozás tekintetében (HR=0,25, 95% CI 0,10–0,62,  $p = 0,003$ ).

A fenti eredmények egy erős angiogén stimulus jelenlétét mutatják húgyhólyagrákban. Ez a proangiogén szignál különösen a betegség korai stádiumában (Ta) látszik erőteljesnek, a progresszó során pedig fokozatosan gyengül. Az Ang-2 és a Tie2 prognosztikus markerként értékes segítséget nyújthat a húgyhólyagrák várható viselkedésének előrejelzésében.

**Kulcsszavak:** húgyhólyagrák, angiogenezis, VEGF, Ang-1, Ang-2, Tie2, prognózis

## The prognostical importance of angiogen factors in bladder cancer

Angiogenesis is essential for tumor growth and invasion. The aim of this study was to explore the prognostic significance of major regulators of angiogenesis such as VEGF, Ang-1, Ang-2 and Tie2 in bladder cancer. Therefore, we analyzed their gene and protein expression in cancer tissue specimens by using quantitative real-time PCR and immunohistochemistry. Results were correlated with the clinicopathological and follow-up data by performing both univariate and multivariate statistical analyses.

We observed a characteristic “angiogenic switch” in gene expression pattern with significant down-regulation of Ang-1 and concurrent up-regulation of Ang-2 and VEGF expression in superficial bladder carcinoma, this switch was less pronounced in later, muscle-invasive stages of bladder cancer. Furthermore, we identified Ang-2 as an independent predictor of tumor recurrence and demonstrated predictive potential of Tie2 expression for bladder cancer metastasis and disease-specific survival.

These data suggest that analysis of tissue expression level of the mentioned factors might serve as a useful tool in clinical assessment of bladder cancer and in determining which patient could benefit from a more aggressive or targeted antiangiogenic therapy.

**Key-words:** bladder cancer, angiogenesis, VEGF, Ang-1, Ang-2, Tie2, prognosis

## Bevezetés

Angiogenezisnek a már meglévő véredényekből kiinduló érképződést nevezzük, megkülönböztetve a *vasculogenesis*től, mely angioblaszt sejtek közreműködésével létrejövő *de novo* érképződés (1). Felnőtt szervezetben, élettani körülmények között angiogenezis csupán sebgyógyuláskor és a női havi ciklus során az endometriumban fordul elő.

Judah Folkman az 1970-es évek elején publikált hipotézisével megalapozta az angiogeneziskutatást. E szerint a tumorok egy meghatározott (1-2 mm-es) átmérő elérése után már nem képesek pusztán diffúzió útján kielégíteni oxigén- és tápanyagigényüket. Ezért a daganat túlélésének és továbbnövekedésének feltétele egy megfelelő érhálózat kialakítása (2). Ezt a folyamatot a hypoxia indukálta angiogén faktorok irányítják. Az angiogenezist gátló és serkentő ágensek addigi dinamikus egyensúlya megbomlik („angiogenic switch”). Ennek következtében a környező szövetek erei a tumor irányába kezdenek növekedni, így biztosítva annak megfelelő oxigén és tápanyagellátását.

A fent említett angiogén egyensúly megbomlásában („angiogenic switch”) szerepet játszó citokinek közül a VEGF-nek és az angiopoietineknek (Ang-1, Ang-2) kulcsszerepük van.

Az angiopoietin molekulacsalád tagjai (Ang-1, -2, -3, -4) egyenlő affinitással kötődnek a Tie2 tirozin-kináz aktivitású receptorhoz. Az Ang-1 agonistaként a Tie2 autofoszforilációját váltja ki, míg az Ang-2 antagonizálja ezt a hatást. Az Ang-1 irányítja az endothel sejtek környezetükkel (pericitákkal és simaizomsejtekkel) való kapcsolatának kialakítását, tehát érstabilizáló hatású, ugyanakkor az endothel sejtek proliferációját nem befolyásolja. Az újonnan képződött erek érésében fontos szerepet játszik, valamint gátolja az endothel sejtek apoptózisát. Az Ang-2 az Ang-1 kompetitív antagonistájaként ugyancsak a Tie2 receptorokhoz kötődik, de nem váltja ki annak aktivációját. Fő hatása tehát az Ang-1 stabilizáló szerepének felfüggesztésén keresztül az erek destabilizálása. Az Ang-2 felnőttekben szinte csak a tumor indukálta angiogenezis során expresszálódik, ott viszont már igen korai stádiumban.

A Tie2-ről korábban azt gondolták, hogy kizárólag az endothel sejtek felszínén expresszálódik, ám a legújabb vizsgálatok tanúsága szerint tumorsejtek és keringő monocyták (TEM-Tie2 expressing monocytes) egy részének felszínén is megtalálhatók. A tumor asszociált monocytákról pedig

ismert, hogy részt vesznek a tumor indukálta angiogenezisben és metasztázis képzésben. Proteolitikus aktivitás következtében a Tie2 extracelluláris részének 75 kDa-os darabja oldott formában detektálható a szérumban („Tie2 shedding”). E mechanizmus jelentősége még tisztázatlan.

A hypoxia által kiváltott angiogén egyensúlybomlás során az Ang-1/Ang-2 arány az Ang-2 javára változik, ezáltal a környező erek destabilizált állapotba kerülnek. VEGF jelenlétében az instabil erek angiogenezis irányába, VEGF hiányában pedig regresszió irányába terelődnek. Az Ang-2 hatása tehát VEGF-függő. A VEGF az egyik legismertebb angiogén citokin. Jelenlétét számos daganatban kimutatták. Szabályozásában a legfontosabb inger a tumorszövetben fellépő hypoxia. A cadherin/katenin komplex átrendezése révén fokozza a kapilláris permeabilitást, in vitro serkenti az endothel sejtek proliferációját, migrációját, antiapoptotikus hatását, valamint fokozza a mátrix metalloproteázok (MMP-k) termelődését.

A jelenleg rendelkezésre álló publikációk viszonylag részletes információt szolgáltatnak a VEGF húgyhólyagrakban betöltött szerepéről. Az Ang-1 és Ang-2-vel kapcsolatban két egymásnak ellent mondó viszonylag kis esetszámot feldolgozó munka ismert, a Tie2 hólyagrakban történő expressziójáról pedig nincsenek ismereteink (3,4). Jelen tanulmány e faktorok húgyhólyagrakban történő RNS szintű termelődését vizsgálja. Összefüggéseket keres az angiogén faktorok termelődése és a rák invazív növekedése valamint malignitása között. A mérési eredményeket a betegkövetési adatokkal összevetve vizsgáltuk a VEGF, az Ang-1 és -2 valamint a Tie2 termelődésének prognosztikai jelentőségét.

## ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

### *Vizsgált minták*

RNS expressziós vizsgálatainkhoz 113 darab, az Essen-Duisburgi Egyetem Urológiai Klinikájának tumorbankjából származó, 1991 és 1996 között gyűjtött hólyagtumormintát és 5 normál hólyagepithelt választottunk ki. A biopsziák tumortartalmát hematoxin-eozin festés után az Essen-Duisburgi Egyetem Patológiai Intézetének patológus munkatársai a WHO 2004-ben közzétett irányelvei alapján újból értékelték (5).

A betegek adatairól és klinikopatológiai paramétereiről az I. táblázat nyújt áttekintést.

**I. táblázat:** Betegek adatai és a vizsgált génexpressziók közötti összefüggések.

		VEGF	p	Ang-1	p	Ang-2	p	Tie2	p
		Medián (range)	érték	Median (range)	érték	Medián (range)	érték	Medián (range)	érték
Életkor	71,6 (36–96)		0,195		<b>0,01</b>		0,089		0,110
≤ 65	(n = 51)	9,11 (0,77-76,11)		0,30 (0,005-3,34)		509 (68-3373)		1,46 (0,11-14,47)	
> 65	(n = 62)	6,5 (0,17-101,83)		0,13 (0,001-1,21)		336 (7-3072)		0,86 (0,04-12,64)	
Nem		0,334		0,164		0,820		0,245	
férfi	(n = 88)	8,86 (0,17-101,83)		0,29 (0,01-2,01)		386 (7-3373)		1,59 (0,19-6,66)	
nő	(n = 25)	7,23 (0,42-82,71)		0,17 (0,001-3,34)		401 (42-3126)		0,97 (0,04-14,47)	
Invazivitás									
Ta	(n = 31)	25,41 (1,06-78,25)		0,07 (0,001-3,34)		948 (110-3126)		0,86 (0,27-14,47)	
T1	(n = 17)	8,11 (1,19-101,83)		0,10 (0,01-0,85)		322 (68-2427)		0,76 (0,16-11,47)	
T2	(n = 13)	7,08 (1,03-51,09)		0,22 (0,02-2,43)		316 (113-1783)		1,47 (0,04-10,09)	
T3	(n = 39)	4,52 (0,77-76,11)		0,31 (0,01-2,11)		326 (20-3009)		1,77 (0,23-12,64)	
T4	(n = 13)	4,89 (0,17-42,96)		0,36 (0,005-2,01)		189 (7-3373)		1,06 (0,18-6,66)	
Nem inv.	(n = 48)	13,55 (1,1 -101,83)	<b>&lt;0,001</b>	0,31 (0,01-2,11)	<b>&lt;0,001</b>	671 (68-3126)	<b>0,001</b>	0,84 (0,16-14,47)	0,071
Inv.	(n = 65)	4,92 (0,17-76,11)		0,36 (0,005-2,01)		285 (7-3373)		1,49 (0,04-12,64)	
Malignitás									
G1	(n = 17)	18,32 (1,06-101,83)		0,05 (0,005-3,34)		626 (110-2427)		0,84 (0,16-14,47)	
G2	(n = 40)	9,04 (1,03-82,71)		0,11 (0,001-1,21)		426 (20-3126)		0,90 (0,29-7,67)	
G3	(n = 56)	5,98 (0,17-76,11)		0,36 (0,005-2,43)		336 (7-3373)		1,57 (0,04-12,64)	
Alacsony	(G 1-2)								
	(n = 57)	10,85 (1,03-101,83)	<b>0,023</b>	0,09 (0,001-3,34)	<b>&lt;0,001</b>	519 (20-3126)	0,075	0,86 (0,16-14,47)	0,064
Magas	(G 3)								
	(n = 56)	5,98 (0,17-76,11)		0,36 (0,005-2,43)		335 (7-3373)		1,57 (0,04-12,64)	
Tumortípus									
primer	(n = 63)	8,65 (0,42-82,71)	0,926	0,16 (0,001-2,01)	0,697	369 (20-3373)	0,300	1,39 (0,04-12,64)	0,936
recidív	(n = 50)	7,83 (0,17-101,83)		0,24 (0,005-3,34)		541 (7-3126)		0,91 (0,16-14,47)	
Dohányzás		0,728		0,247		0,353		0,195	
igen	(n = 49)	6,50 (0,42-82,71)		0,15 (0,005-2,01)		317 (30-3373)		0,94 (0,04-11,47)	
nem	(n = 54)	7,39 (0,17-101,83)		0,28 (0,005-3,34)		481 (7-3009)		1,58 (0,11-14,47)	
ismeretlen	(n = 10)								
Kontroll	(n = 5)	2,12 (0,98-7,89)	<b>0,031</b>	27,85 (6,89-46,53)	<b>&lt;0,001</b>	530 (215-1704)	0,510	1,96 (1,40-5,22)	0,106
Tumor	(n = 113)	8,08 (0,17-101,83)		0,2 (0,001-3,34)		396 (7-3373)		1,20 (0,04-14,47)	

### RNS izolálás és reverz transzkripció (RT)

Az RNS-izolálást megelőzően a mintákat 1 ml QIAzol reagensben (Qiagen, Hilden, Németország) Turrax T25 készülékkel (Janke & Kunkel, Freiburg, Németország) homogenizáltuk, amit azután RNeasy mini kittel (Qiagen, Hilden, Németország) – annak előíratát betartva – tisztítottuk tovább. Az RNS-koncentrációt fotomé-

ter (Peqlab ND-1000, Erlangen, Németország) segítségével mértük 260 nm hullámhosszon. E mellett az izolált nukleinsavat 1,5%-os agaróz gélen elektroforézissel is elválasztottuk.

A reverz transzkripciót a Qiagen Omniscript RT kettjével (Qiagen, Hilden, Németország) 200 ng RNS felhasználásával végeztük.



**Valós-idejű kvantitatív PCR (RT-PCR)**

A vizsgált angiogén faktorok szöveti expresszióját RNS-izolálást és reverz transzkripciót követően valós idejű PCR technikával határoztuk meg. A használt prime lokalizációjára vonatkozó adatokat a 2. táblázat mutatja.

**II. táblázat: Primerek és próbák lokalizációja, termék mérete, referencia szekvencia és azonosítószám.**

Gén	Lokalizáció exon-határ	Termék hossz	NCBI referencia szekvencia	Assay ID/Part Nr.
Ang-1	7-8	86	NM001146.3	Hs00919202m1
Ang-2	3-4	95	NM001147.1	Hs01048042m1
Tie2	20-21	92	NM000459.1	Hs00945144m1
VEGF	3-4	59	NM001025366.1	Hs00900055m1
TBP	6	127	-	4333769

**Kiértékelés, statisztikai analízis**

Az adatokat kiértékelése a Sequence Detection Software™ segítségével az ún. „ $\Delta\Delta C_T$  módszer” alkalmazásával történt. Csoportok közötti különbségek megítélésére a Mann-Whitney-tesztet alkalmaztuk, míg az egyes faktorok túlélésre (áttétmentes-, recidívamentes- és betegségfüggő túlélés) gyakorolt befolyásának vizsgálatára Kaplan-Meier és Cox-tesztet használtunk. A szignifikancia határértéke minden esetben 0,05 volt. A számolásokat SPSS 14.0 programmal végeztük.

**EREDMÉNYEK**

Összesen 113 beteg esetében végeztük el a valós idejű PCR vizsgálatot. Az átlagos követési idő 39 hónap volt (maximum 189 hónap). Ez alatt az idő alatt a felületes (Ta/T1) tumorok 67%-a (32/48) újult ki (recidíva), átlagosan 5 hónapos latenciával. A 65 izominvazív tumorban szenvedő beteg közül 28-nál (43%) progrediált a betegség távoli áttéttel (tüdő, máj, csont). A betegektől származó minták mellett 5 nem rákos, kontroll mintát is vizsgáltunk. Ezek az anyagok benignus prosztatata hiperpláziában (BPH) szenvedő betegek enukleációs műtéteiből származtak. Rosszindulatú betegség egyikük esetében sem volt ismert.

**Angiogén faktorok génexpresszióinak összehasonlítása a klinikopatológiai adatokkal**

Az analizált mintákban a VEGF, az Ang-1, az Ang-2 és a Tie2 RNS szintű expresszióját mértük. A VEGF szignifi-

káns ( $p=0,031$ ) négyszeres emelkedést mutatott az egészségeshez képest. Az Ang-1 esetében pedig még nagyobb eltérést; 137-szeres szignifikáns csökkenést tapasztaltunk ( $p<0,001$ ). Ugyanakkor az Ang-2 és a Tie2 tumorban és kontrollban mért értékei nem tértek el lényegesen egymástól ( $p=0,510$ ,  $p=0,106$ ), bár a Tie2 tumorban enyhén csökkent. Egyik vizsgált gén expressziója sem mutatott összefüggést a beteg nemével, életkorával és a dohányzási szokásaival. Kivétel ez alól az Ang-1, mely a 65 évesnél idősebbek esetén erősebb kifejeződést mutatott ( $p=0,01$ ) (2. táblázat). Öt mintában nem kaptunk értékelhető eredményt egyik primerpárral sem.

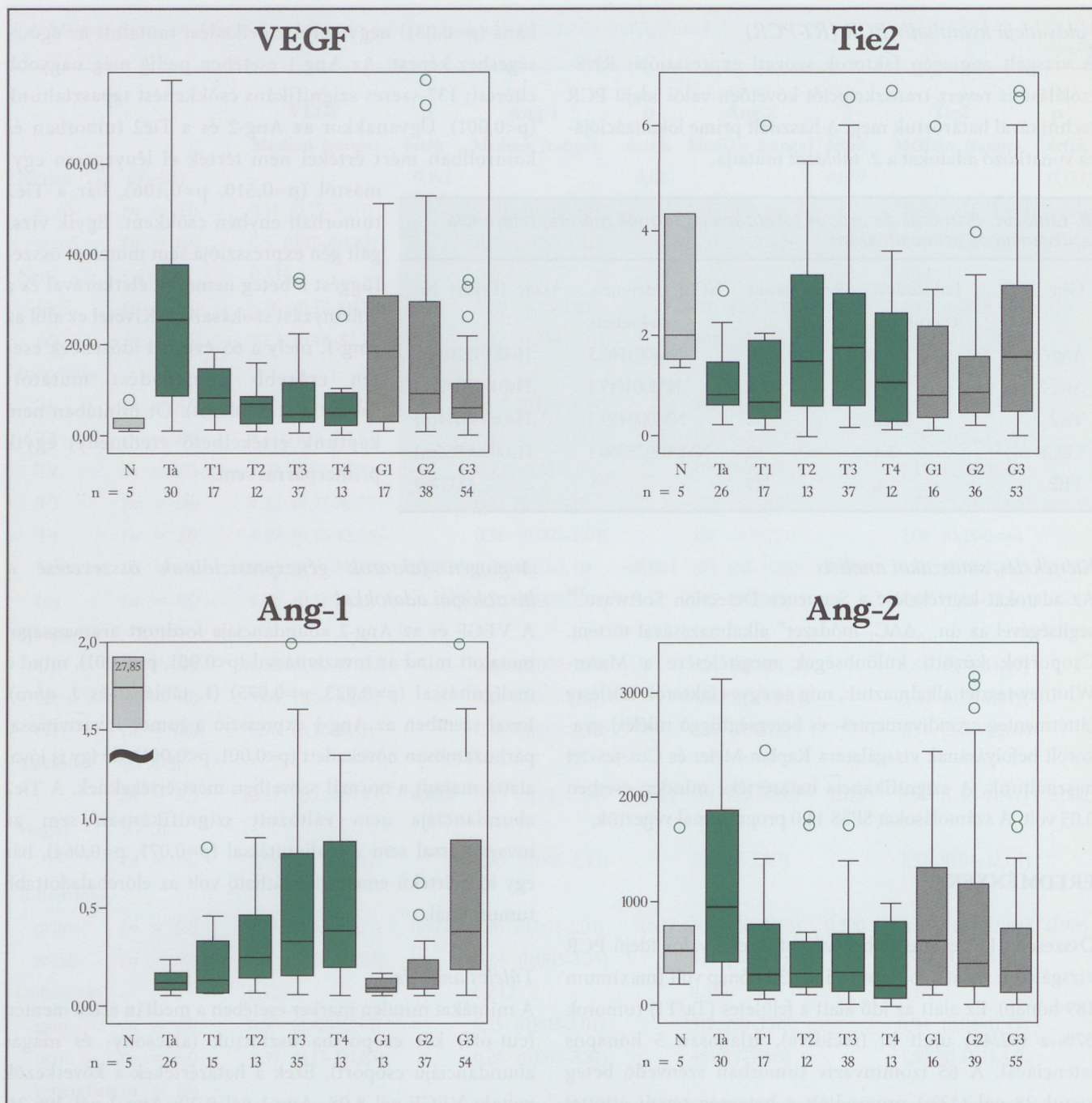
**Angiogén faktorok génexpresszióinak összevetése a hisztológiai adatokkal**

A VEGF és az Ang-2 abundanciája fordított arányosságot mutatott mind az invazivitással ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ), mind a malignitással ( $p=0,023$ ,  $p=0,075$ ) (1. táblázat és 1. ábra). Ezzel szemben az Ang-1 expresszió a tumor invazivitással párhuzamosan növekedett ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), de így is jóval alatta maradt a normál szövetben mért értékeknek. A Tie2 abundanciája nem változott szignifikánsan sem az invazivitással sem a malignitással ( $p=0,071$ ,  $p=0,064$ ), bár egy kismértékű emelkedés látható volt az előrehaladottabb tumoroknál.

**Túlélés analízis**

A mintákat minden marker esetében a medián érték mentén (cut-off) két csoportba osztottuk (alacsony- és magas abundanciájú csoport). Ezek a határértékek a következők voltak; VEGF-nél 8,08, Ang-1-nél 0,20; Ang-2-nél 396,21; Tie2-nél pedig 1,20.

Nem találtunk összefüggést a VEGF mRNS mennyisége és a tumor-függő túlélés között ( $p=0,269$ ). Ellenben az Ang-1 és az Ang-2 esetében szignifikáns összefüggés mutatkozott az emelkedett mRNS szintek és a rövidebb túlélés között ( $p=0,041$ ,  $p=0,051$ ). Ez a hatás azonban nem volt független az invazivitástól és a malignitástól. Izominvazív tumorok esetében a magasabb Tie2 expresszió szignifikánsan hosszabb túléléssel járt együtt ( $p=0,035$ ) (3. táblázat és 2. ábra).



**1 ábra:** Angiogén faktorok génexpressziójának változása húgyhólyagrák különböző stádiumaiban.

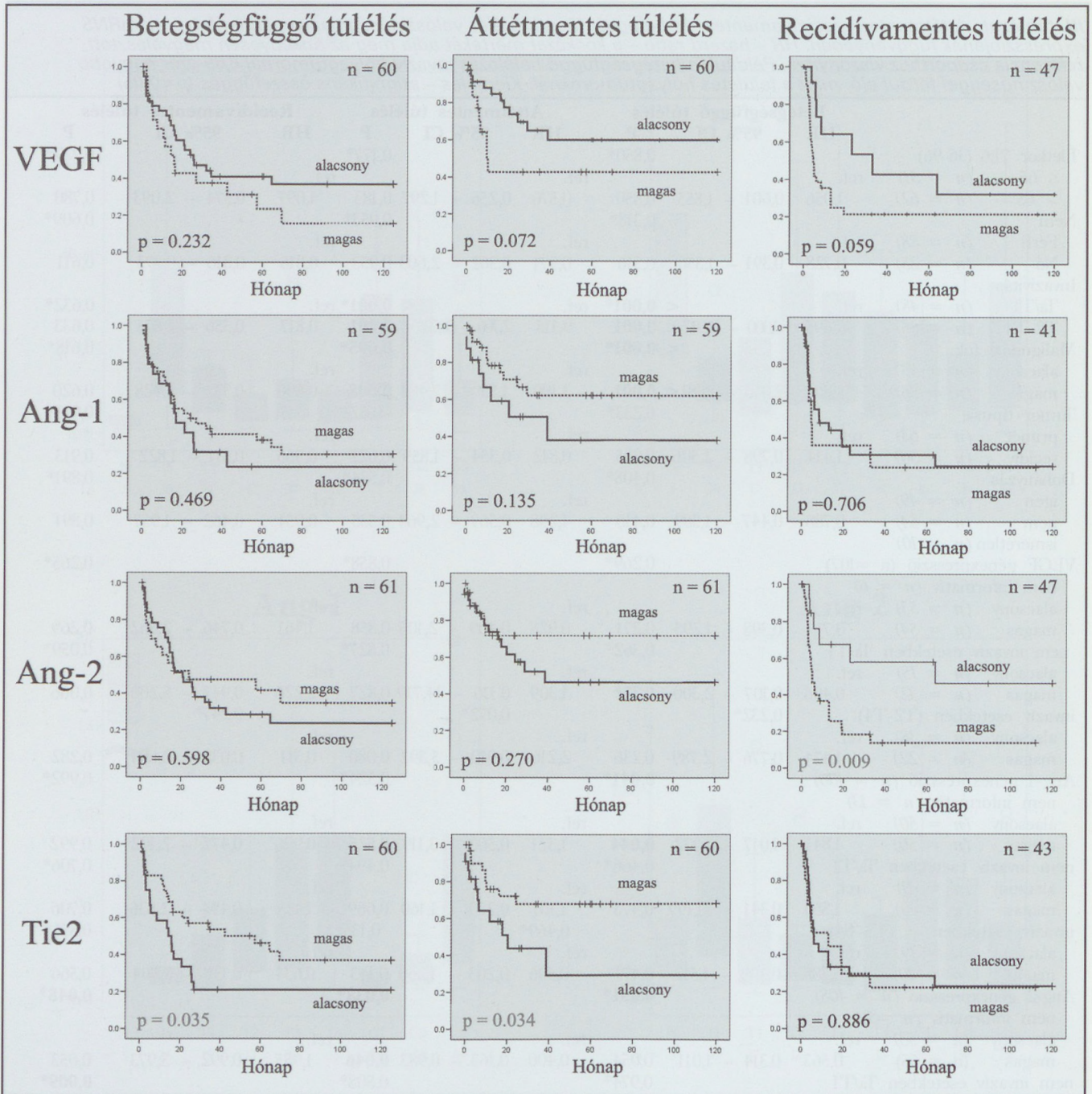
A vastag fekete vonal a génexpressziók medián értékeit mutatja. A színes oszlopok az értékek mediánhoz legközelebb eső 50%-át, a vonalak pedig a 90%-át jelölik; míg a színes körök a legmagasabb expressziót mutatják.

A metasztázis kialakulásának veszélyét eredményeink szerint nem befolyásolja sem az Ang-1, sem az Ang-2 szöveti abundanciája ( $p=0,135$ ,  $p=0,270$ ). Az emelkedett VEGF mRNS szint ugyanakkor kedvezőtlen jelnek látszik az áttét kialakulásának szempontjából. Ez az összefüggés azonban kívül esik a szignifikancia határon ( $p=0,072$ ). A magas Tie2

expresszió a VEGF-el szemben kedvező prognosztikus jelnek bizonyult az áttét kialakulásában ( $p=0,034$ ) (3. táblázat és 2. ábra). A recidíva kialakulását a legerősebben az Ang-2 szöveti kifejeződése befolyásolta ( $p=0,029$ ), míg a VEGF ismét a szignifikancia határon lévő  $p$  értékkel kedvezőtlen faktornak bizonyult ( $p=0,059$ ).

**III. táblázat:** Áttétmentes-, recidívamentes- és betegségfüggő túlélés valószínűsége az angiogén faktorok mRNS expressziójának függvényében. HR – hazard ratio – a kockázat mértékét adja meg az önkényesen megválasztott referencia csoporthoz viszonyítva. Például, a betegségfüggő halálozás invazív hólyagtumornál 6,69-szer nagyobb valószínűséggel fordul elő, mint a felületes hólyagtumornál. Kiemelés – szignifikáns összefüggés ( $p < 0,05$ )

	Betegségfüggő túlélés			Áttétmentes túlélés			Recidívamentes túlélés		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Életkor 71,6 (36-96)			0,850*			0,177*			0,779*
≤ 65 (n = 51)	ref.			ref.			ref.		
> 65 (n = 62)	1,056	0,601 – 1,855	0,850	0,576	0,256 – 1,297	0,183	1,097	0,574 – 2,093	0,780
Nem			0,318*			0,953*			0,609*
Férfi (n = 88)	ref.			ref.			ref.		
Nő (n = 25)	0,728	0,391 – 1,356	0,316	0,971	0,362 – 2,603	0,953	0,816	0,816 – 0,373	0,611
Invazivitás									
Ta/T1 (n = 48)	ref.		< 0,001*	ref.		< 0,001*	ref.		0,632*
T2-T4 (n = 65)	6,695	3,000 – 14,942	< 0,001	9,115	2,706 – 30,705	< 0,001	0,817	0,356 – 1,875	0,633
Malignitási fok			< 0,001*			0,005*			0,618*
alacsony (n = 57)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 56)	3,800	2,040 – 7,081	< 0,001	3,190	1,539 – 7,483	0,008	0,800	0,332 – 1,928	0,620
Tumor típusa			0,233*			0,621*			0,913*
primer (n = 63)	ref.			ref.			ref.		
recidív (n = 50)	1,414	0,798 – 2,506	0,235	0,812	0,354 – 1,859	0,622	0,965	0,511 – 1,822	0,913
Dohányzás			0,408*			0,534*			0,891*
igen (n = 49)	ref.			ref.			ref.		
nem (n = 54)	0,788	0,447 – 1,389	0,410	1,298	0,569 – 2,964	0,535	0,951	0,462 – 1,957	0,891
ismeretlen (n = 10)									
VEGF génexpresszió (n = 107)			0,269*			0,858*			0,265*
nem informatív (n = 6)									
alacsony (n = 53)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 54)	0,718	0,398 – 1,295	0,271	0,928	0,409 – 2,105	0,858	1,461	0,746 – 2,862	0,269
nem invazív esetekben Ta/T1			0,362*			0,827*			0,059*
alacsony (n = 15)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 32)	0,496	0,107 – 2,300	0,371	1,309	0,116 – 14,719	0,827	2,220	0,947 – 5,200	0,066
invazív esetekben (T2-T4)			0,232*			0,072*			0,247*
alacsony (n = 38)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 22)	1,474	0,776 – 2,789	0,236	2,216	0,910 – 5,392	0,080	0,311	0,037 – 2,604	0,282
Ang-1 génexpresszió (n = 100)			0,041*			0,524*			0,992*
nem informatív (n = 13)									
alacsony (n = 50)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 50)	1,841	1,017 – 3,332	0,044	1,321	0,560 – 3,119	0,525	0,996	0,472 – 2,102	0,992
nem invazív esetekben Ta/T1			0,466*			0,494*			0,706*
alacsony (n = 31)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 10)	1,864	0,341 – 10,199	0,473	1,101	0,230 – 1,160	0,669	1,183	0,494 – 2,836	0,706
invazív esetekben (T2-T4)				0,469*		0,135*			0,556*
alacsony (n = 19)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 40)	0,786	0,409 – 1,512	0,471	0,506	0,203 – 1,260	0,143	0,634	0,134 – 3,004	0,566
Ang-2 génexpresszió (n = 108)			0,051*			0,038*			0,048*
nem informatív (n = 5)									
alacsony (n = 53)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 55)	0,563	0,314 – 1,011	0,054	0,400	0,163 – 0,983	0,046	1,985	0,992 – 3,973	0,053
nem invazív esetekben Ta/T1			0,974*			0,808*			0,009*
alacsony (n = 16)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 31)	0,975	0,211 – 4,500	0,974	1,346	0,121 – 14,987	0,809	3,178	1,273 – 7,939	0,013
invazív esetekben (T2-T4)			0,598*			0,270*			0,420*
alacsony (n = 37)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 24)	0,840	0,439 – 1,608	0,599	0,567	0,204 – 1,587	0,277	0,432	0,051 – 3,633	0,440
Tie2 génexpresszió (n = 103)			0,890*			0,585*			0,681*
nem informatív (n = 10)									
alacsony (n = 52)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 51)	0,960	0,538 – 1,712	0,890	0,795	0,348 – 1,815	0,586	1,154	0,581 – 2,289	0,682
nem invazív esetekben Ta/T1			0,997*			0,977*			0,886*
alacsony (n = 28)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 15)	1,004	0,193 – 5,210	0,997	1,037	0,094 – 11,453	0,977	1,057	0,497 – 2,246	0,886
invazív esetekben (T2-T4)			0,035*			0,034*			0,793*
alacsony (n = 24)	ref.			ref.			ref.		
magas (n = 36)	0,511	0,271 – 0,965	0,039	0,395	0,163 – 0,961	0,041	1,259	0,218 – 7,261	0,796



**2 ábra:** Kaplan-Meier túlélési görbék. Angiogén faktorok génexpressziós értékeinek (alacsony/magas) hatása a betegségfüggő-, áttétmentes- és recidívmentes túlélés idő hosszára. Megfigyelési idő: 120 hónap. A szignifikancia határértéke minden esetben 0,05 volt.

### Többváltozós Cox-analízis (multivariancia analízis)

A multivariancia analízis egyszerre több faktor szerepét vizsgálja egymás mellett. Használatával eldönthető, hogy az adott faktor expressziója például a szövettani eredményhez képest szolgáltat-e többletinformációt a megfigyelt esemény kialakulásával kapcsolatban. A multivariancia analízisben

együtt vizsgáltuk a következő tényezőket: invazivitás, malignitás, dohányzás, életkor, recidív/primer tumor, valamint a VEGF, Ang-1,-2 és a Tie2 szöveti mRNS expresszióját a metasztázismentes, a recidívmentes és betegség-specifikus túlélés kockázatára nézve. Ennek alapján a Tie2 magas szöveti szintje független és kedvező prognosztikus faktornak

IV. táblázat: Multivariancia analízis eredményei.

	Betegségfüggő túlélés			Áttétmentes túlélés			Recidívamentes túlélés		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Invazivitás nem invazív (T <sub>a</sub> -T <sub>1</sub> ) (n = 48) invazív (T <sub>2</sub> -T <sub>4</sub> ) (n = 65)	9,655	2,666 – 34,96	0,001	22,211	3,357 – 146,9450,001		8,853	2,220 – 35,299	0,002
Malignitás alacsony (n = 57) magas (n = 56)	0,970	0,397 – 2,365	0,946	0,653	0,196 – 2,176	0,487	0,347	0,097 – 1,246	0,105
Dohányzás igen (n = 49) nem (n = 54) ismeretlen (n = 10)	0,650	0,324 – 1,305	0,226	1,115	0,397 – 3,131	0,837	0,632	0,227 – 1,755	0,378
Életkor ≤ 65 (n = 51) > 65 (n = 62)	0,993	0,488 – 2,019	0,985	0,685	0,234 – 2,009	0,491	1,011	0,340 – 3,007	0,984
Tumortípus primer (n = 63) nem (n = 50)	1,341	0,672 – 2,676	0,406	0,942	0,342 – 2,593	0,907	0,209	0,072 – 0,605	0,004
VEGF génexpresszió alacsony (n = 53) magas (n = 54)	1,499	0,735 – 3,059	0,266	2,550	0,928 – 7,011	0,070	0,549	0,190 – 1,583	0,267
Ang-1 génexpresszió alacsony (n = 50) magas (n = 50)	1,655	0,668 – 4,100	0,277	–	–	–	1,072	0,331 – 3,472	0,908
Ang-2 expression alacsony (n = 53) magas (n = 55)	1,040	0,430 – 2,516	0,931	0,711	0,216 – 2,342	0,575	10,179	2,691 – 38,498	0,001
Tie-2 génexpresszió alacsony (n = 52) magas (n = 51)	0,249	0,100 – 0,619	0,003	0,311	0,109 – 0,889	0,029	0,727	0,241 – 2,204	0,573

bizonyult a metasztázis kialakulásának és a tumor-függő halálozás tekintetében (p=0,003, p=0,029). A magas Ang-2 expresszió pedig független és kedvezőtlen prognosztikus faktor a recidíva kialakulásában (p=0,001). A VEGF magas abundanciája befolyásolni látszik az áttét kialakulását, ám ez az összefüggés nem érte el a szignifikancia határt (p=0,070) (4. táblázat).

## MEGBESZÉLÉS

Az általunk elvégzett vizsgálatok tanúsága szerint a hólyagtumorok génexpressziós mintázata határozott proangiogén (érképződést serkentő) stimulusra utal. Nevezetesen, a VEGF expresszió (endothel proliferációs szignál) a normálhoz képest szignifikánsan emelkedik, az Ang-1 expresszió (érstabilizációs hatás) pedig drámai mértékben csökken. Emellett az Ang-2 szintje tumorban nem változik szignifikánsan, egyedül Ta stádiumban látszik némi emelkedés. A Tie2 pedig kis mértékben, nem szignifikáns módon csökken. A legmagasabb VEGF expresszió a felületes (főleg

Ta) tumoroknál figyelhető meg és a tumor invazivitásával szignifikáns módon csökken. Az Ang-1-nél éppen fordított volt a tendencia; a legnagyobb mértékű expresszió csökkent a felületes tumoroknál tapasztaltuk, ami a növekvő invazivitással párhuzamosan emelkedett. Ezek az eredmények mind a tumor-normál mind pedig a tumor stádiumok közötti összehasonlításban megegyeznek a *Quentin* és *mtsai*. által publikáltakkal (3). E szerint tehát a proangiogén szignál a felületes hólyagtumorban a legerősebb és tumorprogresszió során folyamatosan csökken. Ezzel az expressziós mintázattal szinte teljesen megegyezőt találtak prosztaták megelőző állapotokban (ún. intraepithelialis neopláziában) ami együtt járt az erek destabilizációjával (periciták és endothel sejtek közti kapcsolatok fellazulása) és az endothel sejtek bazálmembránjának degradációjával (6). A Ta stádiumú hólyagrakokban a tumorsejtek a hólyag lumene felé növekednek, és gyakran meghaladják az 1-2 mm-es méretet, miközben a tumor nem rendelkezik saját erekkel, hiszen a bazális membrán érintetlen. Érthető tehát, hogy ebben a fázisban hypoxia alakul ki, ami pedig a már ismert HIF1 $\alpha$ -n

keresztüli szignálúton, növeli a VEGF gén aktivitását. Az invazív hólyagrákok már rendelkeznek saját érhálózattal, illetve infiltratív módon növekedve képesek a már meglévő erek közé migrálni, így a hypoxia valószínűleg nem általánosan, sokkal inkább lokálisan jelentkezik. Ezt látszik alátámasztani az a megfigyelés mely szerint az invazív tumorokban gyakran egyidőben figyelhető meg hypoxiás nekrozis és erőteljes angiogenezis.

Munkánk során nem csak az angiogén faktorok hólyagtumorok kifejlődésében illetve progressziójában betöltött szerepének alaposabb megértésére, hanem e markerek prognosztikus értékének felmérésére is törekedtünk. Ezért a megfigyelt angiogén faktorok relatív expressziója és a betegség lefolyása között is összefüggéseket kerestünk. A felületes (Ta-T1) és izom invazív (T2-T4) hólyagtumorok kezelése és veszélyei alapvetően eltérnek egymástól. A felületes hólyagtumoroknál előforduló egyik gyakori veszélyforrás a betegség visszatérése (recidíva), ami az esetek 70-80 százalékában fordul elő. Ebben a stádiumban (Ta) a távoli áttét megjelenésének valószínűsége elhanyagolható (0,5%). Az invazív húgyhólyagrákokban jóval gyakoribb (30% körüli) a regionális vagy távoli áttétek előfordulása illetve a tumor következtében bekövetkező halálozás. E megfontolások alapján a felületes és izom invazív hólyagtumorok esetében más-más megfigyelésekre koncentráltunk; az előbbi csoportban a recidívamentes intervallumok hosszát vetettük össze az angiogén faktorok relatív expressziójával, míg az invazív tumorok esetén metasztázismentes periódus hosszát és a betegséggel kapcsolatos halálozást vizsgáltuk.

A VEGF-ről ismert, hogy mind szérumban, mind vizelet koncentrációjának, mind pedig szöveti expressziójának emelkedése kockázatot jelent a recidíva képződésre nézve. Ezt az összefüggést a mi vizsgálataink is alátámasztják. A felületes tumorok recidívaképződésének prognosztizálására alkalmas marker az Ang-2, melynek magas szöveti expressziója a multivariancia analízis szerint 10-szeres kockázati tényezőként jelent (HR=10,18, 95% CI 2,69-38,49,  $p < 0,001$ ).

Az invazív hólyagrákok esetében a metasztázisképződésre vonatkozóan a magas VEGF expresszió kockázati tényezőnek tűnik. A magas VEGF expresszió és az erősebb metasztázisképző hajlam közti összefüggést korábban Bernardini és mtsai. már igazolták (7). Jelen vizsgálat azonban a VEGF mellett azonosította a Tie2-t, mint a metasztázisképződés lehetséges prognosztikus markerét. A tirozin kináz receptor magas expressziója kedvező és függet-

len prognosztikus jelnek bizonyult (HR=0,31, 95%, CI 0,11-0,89,  $p=0,029$ ). A hólyagtumortól függő túlélés egyedül a Tie2 mutatott szignifikáns összefüggést; magasabb expressziója kedvező és független prognosztikus jelnek mutatkozott (HR=0,25, 95% CI 0,10-0,62,  $p=0,003$ ). A Tie2 expressziója és a tumorok jelenléte valamint malignitása közötti összefüggésről ellentmondó információk állnak rendelkezésre. Az angiogenezisben betöltött meghatározó szerepe ellenére prognosztikus értékét eddig kevesen vizsgálták. Az egyetlen ilyen irányú, immunhisztokémiai módszerrel mellrák esetében elvégzett munka a Tie2, tumorsejtek felszínén történő expresszióját rizikófaktorként azonosította. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a kiértékelés során Dales és mtsai. nem az expresszió erősségét vették alapul, hanem azt, hogy tumorsejtek felszínén detektálható-e a receptor ((8)). Jelen munkában a Tie2 magas mRNS expressziója kedvező, független és szignifikáns prognosztikus faktornak bizonyult húgyhólyagrákokban mind a metasztázisképződés, mind a tumorhoz kapcsolódó halálozás szempontjából. Ez alátámasztani látszik azt a megfigyelést, hogy az Ang-1/Tie2 kapcsolat a tumornövekedést gátolja és ezt érstabilizáló hatásán keresztül fejt ki. Ergün és mtsai. pedig arra a következtetésre jutottak, hogy az érstabilizáció önmagában is tumornekrotizáló hatású (9-10). Az Ang-1 expressziójának erős csökkenése hólyagtumorban valószínűleg hozzájárul a környező szövetek ereinek destabilizálásához. A Tie2 magasabb expressziója pedig az érstabilitás megtartásában, ezáltal a tumor indukálta angiogenezis mérséklésében játszhat szerepet. Véleményünk szerint ezzel magyarázható, hogy kísérleteinkben a magasabb Tie2 abundancia, alacsonyabb metasztázisképző hajlammal és hosszabb túléléssel járt együtt.

## Összefoglalás

Olyan angiogén faktorok szöveti mRNS expresszióját határoztuk meg, melyek irányító szerepet töltenek be a tumor indukálta angiogenezisben. E faktorok génexpressziós mintázat tumor-normál, illetve invazivitás függvényében történő összehasonlítása erős angiogén szignál jelenlétét bizonyítja felületes hólyagtumorokban. Ennek főbb jellemzői; az emelkedett VEGF- és erősen lecsökkent Ang-1 kifejeződés. A fenti angiogén faktorok génexpressziós értékeit a betegek követési adataival összevetve megállapítottuk, hogy a felületes (Ta/T1) tumorokban a magas VEGF és Ang-2

génekexpresszió a gyakoribb recidivaképződési hajlam rizikó-faktora. Előrehaladott (izomra terjedő) húgyhólyagrakoknál a VEGF magas mRNS szintje kockázati tényezőnek, míg a Tie2 magas abundanciája kedvező prognosztikus jelnek bizonyult a tumor metasztázisképző hajlamának vonatkozásában. A Tie2 magas szöveti szintje összefüggést mutatott a hosszabb túléléssel. E faktorok tehát segíthetnek a húgyhólyagrak várható klinikai viselkedésének (recidíva, progresszió) előrejelzéséhez és így segíthetnek egy az adott tumor kockázatához jobban igazodó (például célzott) terápia megválasztásában.

#### Irodalom

1. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1995, 11: 73-91.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications: *N Engl J Med*, 1971, 285: 1182-6.
3. Quentin T, Schlott T, Korabiowska M, Käthei N, Zöller G, Glaser F, Kunze E. Alteration of the vascular endothelial growth factor and angiopoietins-1 and -2 pathways in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression. *Anticancer Res*, 2004, 24 (5A): 2745-56.

4. Oka N, Yamamoto Y, Takahashi M, Nishitani M, Kanayama HO, Kagawa S. Expression of angiopoietin-1 and -2, and its clinical significance in human bladder cancer. *BJU Int*, 2005, 95: 660-3.
5. Szarvas T, Jäger T, Tötsch M, vom Dorp F, Kempkensteffen C, Kovalszky I, Romics I, Ergün S, Rübber H. Angiogenic switch of angiopoietins-Tie2 system and its prognostic value in bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 8253-62.
6. Tilki D, Irmak S, Oliveira-Ferrer L, Hauschild J, Miethe K, Atakaya H, Hammerer P, Friedrich MG, Schuch G, Galalae R, Stief CG, Kilic E, Huland H, Ergun S. CEA-related cell adhesion molecule-1 is involved in angiogenic switch in prostate cancer. *Oncogene*, 2006, 25 (36): 4965-74.
7. Bernardini S, Fauconnet S, Chabannes E, Henry PC, Adessi G, Bittard H. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. *J Urol*, 2001, 166 (4): 1275-9.
8. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Lavaut MN, Allasia C, Charpin C. Tie2/Tek expression in breast carcinoma: correlations of immunohistochemical assays and long-term follow-up in a series of 909 patients. *Int J Oncol*, 2003, 22: 391-7.
9. Ergun S, Tilki D, Oliveira-Ferrer L, Schuch G, Kilic N. Significance of vascular stabilization for tumor growth and metastasis. *Cancer Lett*. 2006, 238: 180-7.
10. Tilki D, Kilic N, Sevinc S, Zywiets F, Stief CG, Ergun S. Zone-specific remodeling of tumor blood vessels affects tumor growth. *Cancer* 2007, 110: 2347-62.

## HÍREK

*Nyirády Péter* docens MTA doktori címét a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsa 100%-ban megszavazta, és 2011. november 29-én a diplomát átadta.

*Romics Imre* professzort kérték fel, hogy a nyugdíjba vonuló *Michael Marberger*, bécsi professzort búcsúztassa 2011. szeptember 29-én, mintegy 200 résztvevő előtt. A „Festrede” után a bécsi kollégák egy kabaré összeállítással emlékeztek az elmúlt 43 évre.

A Szabadkán tartott Vajdasági Urológus Ülésen *prof. Romics Imrét* az Újvidéki Egyetem „visiting professor” címmel tüntette ki.

A nyíregyházi Jósa András Oktatókórházban új főorvos került kinevezésre, *dr. Tóth György* személyében.

A Semmelweis Egyetem *Romics Imre* professzort Pro Universitate díjban részesítette. Ugyanő Eszéken a 9th Osijek Urological Days alkalmából tartott előadása után a Horvát Orvosszövetség kitüntető diplomáját vette át. November 5-én a Semmelweis Egyetem Dies Academicus ünnepségén onkológiai tevékenysége elismerésül a Genersich-díjat vehette át.

A MOT új elnöke *dr. Gődény Mária* lett.

# Pecsétgyűrűsejtes gyomorrák húgyhólyagmetasztázisa metachron recidív húgyhólyagrakkal

Melcher B. dr.<sup>1</sup>, Pánovics J. dr.<sup>1</sup>, Szűcs M. dr.<sup>1</sup>, Glasz T. dr.<sup>2</sup>, Romics I. dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, Urológiai Klinika és Uro-onkológiai Centrum

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, II. Sz. Patológiai Intézet

A malignus húgyhólyagdaganatok általában primer léziók, azonban 1%-ban más szervekből kiinduló daganatok áttéteiként másodlagos is lehetnek. Ezen metasztatikus esetek mindössze 4%-a származik a gyomor daganataiból. Jelen beteg kórtörténetén keresztül egy ilyen ritka esetet mutatnak be a szerzők, áttekintve a kórkép irodalmát, és levonva a klinikus számára fontos gyakorlati következtetéseket.

**Kulcsszavak:** másodlagos húgyhólyagdaganat, pecsétgyűrűsejtes adenokarcinóma, gyomor metastázis, esetismertetés

## Bevezetés

A malignus húgyhólyagdaganatok általában elsődlegesek; ezek közül a primér urothelialis karcinóma a húgyutak második leggyakoribb neoplasztikus elváltozása (1, 2), előfordulását tekintve a világon a férfiaknál a 7., a nőknél pedig a 17. helyet foglalja el a malignómák között (1). Malignus hólyagdaganatok azonban 1%-ban más szervekből kiinduló daganatok áttéteiként másodlagosak is lehetnek. Ezen metasztatikus esetek annyira ritkák, hogy az irodalomban ez idáig csupán 10 000 alatti betegről számoltak be (3). Az áttétes esetek mindössze 4%-a származik a gyomor daganatos folyamataiból (4).

A elsődleges húgyhólyag daganatok szövettanilag 95%-ban átmeneti sejtes carcinómák, kevesebb mint 5%-ban pedig laphámcarcinómák vagy adenocarcinómák. Az adenocarcinómák között a pecsétgyűrűsejtes típus a hólyagban igen ritka szövettani lelet, az összes malignus hólyagfolyamat mindössze 0,24%-áért felelős (4, 5).

## Esetismertetés

A 71 éves férfi beteg 2008-ban egyetlen panaszaként, időszakosan jelentkező néma haematuria miatt jelentkezett urológusnál. Kivizsgálása során hasi ultrahang vizsgálat, cystoscopya, majd hólyagbiopszia is történt, illetve kismencedei CT vizsgálatot végeztek, amelyekkel egyértelmű malignitás nem igazolódott. A

**Metastatic neoplasm of the urinary bladder from signet-ring cell gastric adenocarcinoma with metachron recurrent transitional cell tumor**

Malignant neoplasms of the urinary bladder are usually primer lesions, however in 1% of the cases, they can be secondary tumors from distant organs, of which metastases from stomach account for about 4%. The authors present such a rare case through the example of a selected patient, summarizing the clinically relevant conclusions.

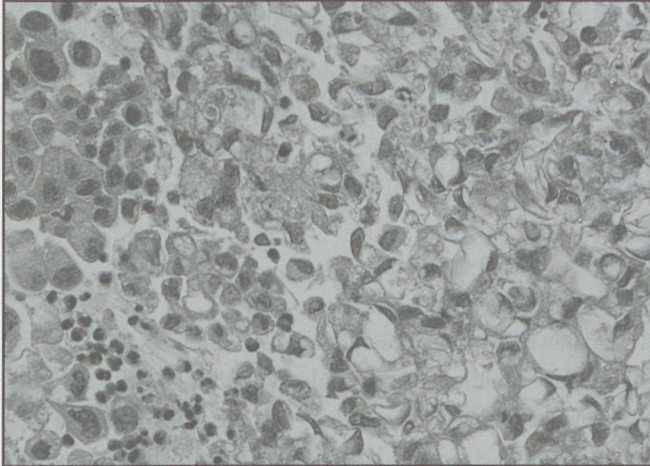
**Key-words:** secondary bladder neoplasm, signet-ring cell adenocarcinoma, gastric metastasis, case report

perzisztáló haematuria fennállása miatt még ugyanabban az évben, más intézetben ismételt cystoscopya elvégzésére került sor, melynek során a hólyag bal oldalfalán, a hátsó fal és a vertex határán babnyi lapos exophyticus képletet fedeztek fel. A leírt elváltozás transurethralis resectióját követően a szövettani vizsgálat eredménye pecsétgyűrűsejtes adenokarcinóma lett (1–3. ábra). A daganat a patológiai stádium szerint nem érte el a hólyagizomzatot. Az elváltozás eredetének kiderítése végett az urológus gastroenterológiai kivizsgálást kezdeményezett, ennek során az egyébként panaszmentes betegen, gastroscoppal a gyomor az antrumában, a kisgömbületről az elülső falra terjedően gyermekökölnyi szövetszaporulatot találtak. Ennek biopsziás mintájából a patológus adenokarcinóma tubulare antri ventriculit véleményezett. Ezt követően staging vizsgálat, hasi CT vizsgálat, és mellkas röntgen segítségével kizárták az áttétképződést.

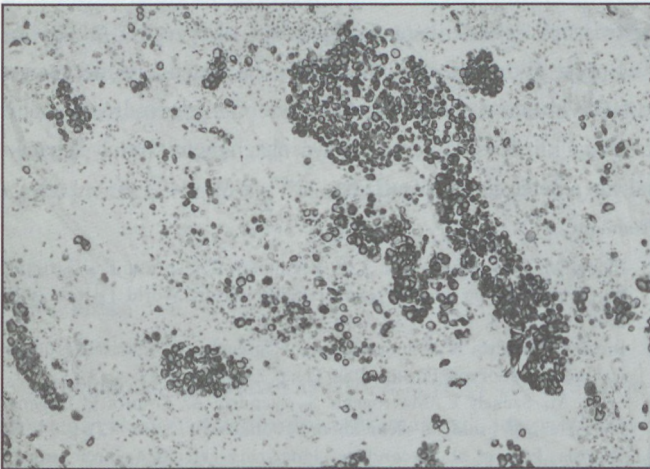
Onkológiai bizottság döntése alapján sebészeti osztályon 2008 végén részleges gyomorresectiót, gastroenteroanastomosis antecolicát végeztek omentectomiával. A műtétet követő szövettan eredménye adenokarcinóma tubulare muciparum, partim sigillocellure ventriculi volt (pT1 N0). A regionális nyirokcsomók daganatmentesek voltak. Onkológiai javallat alapján 2009 elején 3 hónap alatt 6 ciklusban kemoterápia történt cisplatin és capecitabin kombinációban. Azóta a beteg gastroenterológiai panaszmentes.

A három havonta esedékes urológiai kontroll cystoscopy vizsgálat, 2010-ben – az egyébként továbbra is panaszmentes betegnél



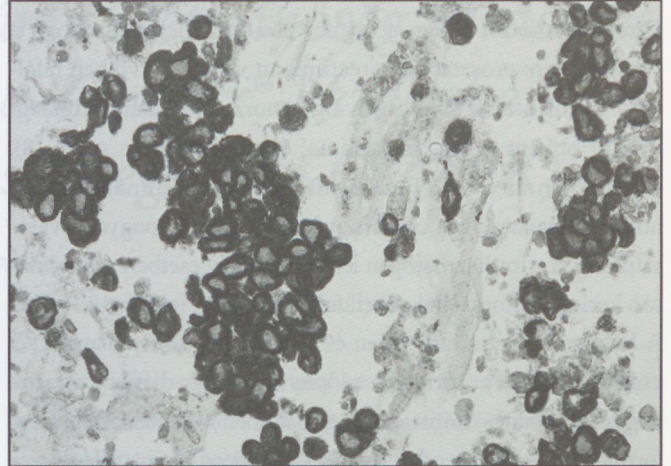


**1 ábra:** A törmelékes biopsziás anyagban szerkezetet nem képező, fokozottan atípusos daganatsejtek halmaza látható, amelyek egyes csoportjai jól láthatóan pecsétgyűrűsejtes elemekből állnak. A kép – a ritka primér pecsétgyűrűsejtes húgyhólyagrák-forma mellett – már az első vizsgálat idején felvetette elsődleges gyomor-bélrendszeri (leginkább gyomor) daganat húgyhólyag áttétének lehetőségét. HE 600x



**2 ábra:** A tumorsejtek intenzív pozitívítást mutatnak CK20 (hámmarker szubtípus) ellenes antitesttel végzett immunhisztokémiai reakcióval. A reakció látványosan mutatja a daganatsejteknek az alacsonyan differenciált tumorokra jellemző, egymástól való disszociációs hajlamát is. 200x

– újabb húgyhólyagtumort fedeztek fel. A húgycső pars prostaticájában és a húgyhólyag kupolában észlelt papillaris tumorok miatt ismét transurethralis resectiót végeztek, aminek a szövettani eredménye T1 GII (low grade), transitiocelluláris karcinóma lett. Ezt követően a beteg 5 hétig hetente egy alkalommal Mitomycin C hólyaginstillációban részesült. Ennek ellenére szintén 2010-ben, a következő hólyagtükrözésen újból 3 borsónyi papillaris tumort



**3 ábra:** A tumorsejtek CK7 ellenes antitesttel is erős pozitívítást mutatnak. 600x

találtak a hólyagban a hátsó falon a középvonaltól jobbra, a jobb oldali szájadék mögött. Emiatt újabb transurethralis resectio történt Tis, transitiocelluláris karcinóma szövettani eredménnyel. A beavatkozást követően ismételt 5 alkalommal lokális instilláció történt. A beteg ezt követően, továbbra is teljesen tünetmentesen, 2011-ben kontroll cystoscopián felismert, jobb oldali oldalsó falon elhelyezkedő babnyi papillaris tumor miatt újabb resection esett át, aminek a szövettani vizsgálata Ta GII (high grade), papillaris urothelialis karcinóma eredményt hozott. Uroonkológiai javallat alapján lokális kemoterápiás kezelést kapott 5 ízben, ez alkalommal Farmorubicinnel. A beteg kórtörténetének legfrissebb történéseként, 2011 augusztusában a továbbra is fennálló panaszmentesség mellett immáron az ötödik recidívát fedezték fel kontroll-cystoscopy során. Az elvégzett resectio nyomán T1 GIII, transitiocelluláris karcinóma szövettani eredmény született. Jelenleg lokális BCG kezelés történik.

### Megbeszélés

Más szervek húgyhólyag-metasztázisai igen ritka urológiai leletnek számítanak: az összes hólyagdaganat 1%-áért felelősek áttétek (4). A hólyagáttétek incidenciája és a betegek átlagéletkora hasonló a két nemnél: a metasztázis észlelésekor az átlagéletkort 44 és 63 év közöttinek figyelték meg (6). A hólyagba történő áttétképződés a következő utakon valósulhat meg:

1. a primer daganat direkt ráterjedése a hólyagra,
2. a vesemedence, illetve az ureter levált sejtjeinek implantációja,
3. a lymphogén és haematogén szórás
4. peritonealis disszemináció (7).

Direkt ráterjedés esetén a primer elváltozás leggyakrabban a vastagbélben, prosztatában, rectumban vagy a cervixben található. Távoli áttétet a hólyagba a gyomor csupán harmadik leggyakoribbként ad a melanoma és az emlőrák után (8). Esetünkben az áttétképződés mechanizmusa annak alapján, hogy a daganat alapja tumorsejt mentes volt, legnagyobb valószínűség szerint haematogén lehetett, amely esetben szisztémásan keringő tumorsejteket kell feltételezni.

A hólyagáttéteket a radiológiai és makroszkópos kép alapján két csoportba lehet sorolni: exophyticus és diffúz típusra. Leggyakrabban – mint ahogy esetünkben is – az exophyticus forma fordul elő. Ez rendszerint makroszkópos haematuriával szokott járni, ami megkönnyíti a felismerést és a diagnózishoz vezető utat (3). Ezzel szemben a diffúz típus különösen ritka és általában sokkal nehezebben értékelhető irritatív tüneteket okoz (9).

A húgyhólyagdaganatok szövettani vizsgálata során talált adenocarcinóma – mivel ritka lelet – felveti a kérdést, hogy primer, vagy secunder elváltozásról van-e szó. Ennek eldöntéséhez számos, klinikai és morfológiai tényezőt kell figyelembe venni egyszerre, például van-e olyan ismert primér tumora a betegnek valamely más topográfiai helyen, amely szövettanilag rokonítható a vizsgált húgyhólyagtumorról (ha igen, a metasztázis lehetősége fokozottan figyelembe veendő); hol helyezkedik el a tumor a húgyhólyagon belül (a vertexben elhelyezkedő adenocarcinómák legtöbbször a szövettanilag vastagbélrák-áttétre megszólalásig hasonlító úgynevezett urachus-carcinómák); hol helyezkedik el a tumor a hólyagfalán belül (az ép urotheliális felszín alatt, a fal mélyén kúszó, az urotheliummal összefüggésben nem levő adenocarcinóma nagy valószínűséggel máshonnan származik, kivéve az említett urachus-carcinómát, amely primér tumor létrejötté típusosan a hólyagfal mélyén, az urachus maradványképleteiben keletkezik) (10).

A gyomordaganatok hólyagáttétei eltérően viselkednek a két nemben. Nőknél a hólyagáttétet szinte mindig kíséri a petefészkek metasztatikus daganata is, amit Kruckenberg tumornak hívnak, ezért feltételezik, hogy a petefészkek valami módon segíthetik a gasztrointesztinális daganatok hólyagra történő propagációját (11).

A pecsétgyűrűsejtes adenocarcinóma nagyon ritka entitás, ami a hólyagban általában primer elváltozásként jelenik meg. Ennek ellenére alapos gasztroenterológiai kivizsgálásra van szükség, hiszen a terápia megválasztása függ attól, hogy a daganatot elsődlegesnek vagy másodlagosnak tekintjük (6). Elsődleges daganatnál a sebészi kezelés az első választandó eljárás, míg másodlagos tumor esetén a kemoterápia is megfelelő alternatívaként választható akár önmagában, akár adjuváns kezelésként. Habár máig sincs kiforrott kemoterápiás protokoll metasztatikus gyomordaganatra, a legjobb ered-

ményeket kettő vagy több citosztatikus szer kombinálásával érték el. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek: 5-fluorouracil (például ennek prodrug-jaként a capecitabin), anthracyclinek, platinavegyületek (például cisplatin). Ezen kívül vizsgálat alatt állnak egyéb szerek is, például az irinotecan vagy a metotrexát (12).

## Összefoglalás

A húgyhólyag pecsétgyűrűsejtes adenocarcinómája ritka szövettani leletnek számít. Az esetek túlnyomó többségénél az elváltozás primer folyamat eredménye és csak igen ritkán jelenik meg más daganat metasztázisaként, secunder formában. Az eredet pontos meghatározása fontos a megfelelő kezelés kiválasztása szempontjából, hiszen primer daganatnál a sebészi kezelés az első, míg secunder pecsétgyűrűsejtes adenocarcinóma esetén a kemoterápia akár önmagában, akár adjuváns kezelésként elmaradhatatlan része a terápiának. Kiemelendő tehát, hogy a húgyhólyag pecsétgyűrűsejtes adenocarcinómája esetén, minden alkalommal alapos gasztroenterológiai kivizsgálásra van szükség a lehetséges primer góc felkutatása végett. Ehhez elmaradhatatlan a gastroscopia és esetenként a colonoscopia elvégzése is. A húgyhólyag pecsétgyűrűsejtes adenocarcinómája esetén a primer tumor kutatása sosem mellőzhető tehát, hiszen ennek eredménye nem csupán a klinikus döntéseit befolyásolja, hanem komoly kihatással van a beteg életkilátásaira is.

## Irodalom

1. Ploeg, M., K.K. Aben, and L.A. Kiemeney, The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol*, 2009. 27(3): p. 289-93.
2. Riesz P, Szendrői A., A húgyúti megbetegségek előfordulása és tünetei II. rész. *Családorvosi Fórum*, 2006 (1): p. 23-26.
3. Szűcs M., Székely E., Mavrogenis S., Szendrői A., Romics I., Daganat metasztázisok urológiai szervekben. *Uroonkológia*, 2008. 5(2): p. 34-41.
4. Sharma, P.K., et al., Secondary signet-ring cell adenocarcinoma of urinary bladder from a gastric primary. *Urol Ann*, 2011. 3(2): p. 97-9.
5. Romics, I., E. Székely, and A. Szendrői, Signet-ring cell carcinoma arising from the urinary bladder. *Can J Urol*, 2008. 15(5): p. 4266-8.
6. Saba, N.F., D.M. Hoenig, and S.I. Cohen, Metastatic signet-ring cell adenocarcinoma to the urinary bladder. *Acta Oncol*, 1997. 36(2): p. 219-20.
7. Leddy, F.F., N.E. Peterson, and T.C. Ning, Urogenital linitis plastica metastatic from stomach. *Urology*, 1992. 39(5): p. 464-7.
8. Farhat, M.H., et al., Secondary adenocarcinoma of the urinary bladder from a primary gastric cancer. *J Med Liban*, 2007. 55(3): p. 162-4.
9. Ota, T., et al., Two cases of metastatic bladder cancers showing diffuse thickening of the bladder wall. *Jpn J Clin Oncol*, 1999. 29(6): p. 314-6.
10. Riesz P, Új diagnosztikai és prognosztikai vizsgálatok a húgyhólyag rosszindulatú daganatain. *Uroonkológia*, 2011. 8(1): p. 10-12.
11. Mostofi, F.K., R.V. Thomson, and A.L. Dean, Jr., Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1955. 8(4): p. 741-58.
12. Wagner, A.D., et al., Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2903-9.

# Betegség-specifikus és általános életminőség kérdőíves adatgyűjtés feldolgozása Zoladex®-kezelésben részesülő prosztatatarákos betegekben (AZTÉK)

Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

A fejlett országokban a prosztatatarák a második leggyakoribb rákos megbetegedés a férfiak körében. A prosztatatarák kezelésének szignifikáns hatása van az egészség-függő életminőségre. Az egészség-függő életminőséget vizsgáltuk korai és késői stádiumú prosztatatarákos férfiaknál, a betegség felismerését és az androgén megvonó kezelést követő 1. és 2. évben. Összesen 1392 beteg került bevonásra a több központi longitudinális vizsgálatba és az életminőség dinamikus változását, valamint a tesztoszteron-függő élettani hatásokat vizsgáltuk androgénmegvonás mellett. A vizsgálat során nem tudtunk szignifikáns változást kimutatni a bevont férfiak között az alkalmazott életminőségi és betegértékelő kérdőívek alapján. További vizsgálatok szükségesek jól meghatározott betegbeválasztási és értékelési kritériumoknak megfelelően.

**Kulcsszavak:** életminőség, Zoladex-kezelés

## Bevezetés

A prosztatatarák Európában az első, Magyarországon a második leggyakrabban előforduló, és második leggyakrabban halált okozó rosszindulatú daganat a férfi lakosság körében, mely érték az elmúlt évtizedekben további enyhe emelkedést mutat (1, 2, 3). A prosztatatarák előfordulási gyakorisága szerint a leginkább növekszik a kor előrehaladtával, ellentétben más tumorokkal, incidenciájának nincs csúcsa. Éppen ezért a prosztatatarák és annak kezelése az egyik legfontosabb egészségügyi probléma a férfi lakosság körében (4, 5).

A prosztatatarák kezelésében széles körű lehetőség áll rendelkezésünkre, melyek hasonló onkológiai eredményességet nyújthatnak, de a kezelések mellékhatásai rendkívül eltérőek. A kezelést minden klinikai állapotban a nemzeti (Magyar Urológia) és a nemzetközi irányelveknek (EAU Guidelines) megfelelően kell meghatározni. A lokalizált prosztatatarák (T1-T2, Nx-N0, M0) kezelésében a megfigyelés (6,7)

**Results of disease specific and health-related questionnaire – based data collection in the patients suffering from prostate cancer and treated with Zoladex**

Prostate cancer is the second most common cause of cancer death in men in developed countries. Treatment for prostate cancer has a significant impact on health-related quality of life (HRQOL). The HRQOL after diagnosis and treatment with ADT were examined 1 and 2 years after treatment for a cohort of men with early and late-stage prostate cancer. There were 1392 men enrolled in the multicenter study and this longitudinal study investigated the dynamic change of quality of life (QOL) and testosterone dependant physiology in men with androgen blockade. There were no significant changes found among men involved into our study. Further studies are needed with more specific and differential criteria in patient selection and assessment.

**Key-words:** quality of life, Zoladex therapy

(Watchfull waiting), az aktív követés (8) (Active surveillance) jól megválasztott és alacsony rizikójú betegeknek nagyon alacsony progressziót és betegséggel összefüggő halált mutatott és csak nagyon ritkán volt szükség más kezelés bevezetésére. Alacsony és közepes kockázatú, szervre lokalizált prosztatatarákban a prostata radikális eltávolítása kiváló módszer a betegség kuratív kezelésére, mely gyakorlott sebész által végezve az onkológiai eredményen túl jó életminőséget is biztosít a betegek számára (9). Ugyanezen indikációban a radioterápia is hasonló hosszútávú túlélési eredményt nyújt a prosztatatarák kezelésében, a National Institutes of Health konszenzus alapján (1988), de az életminőség kevésbé jó, a műtéti kezeléssel összehasonlítva (10, 11). Alacsony kockázatú betegségben szigorú kritériumoknak megfelelően (T1b-T2a N0, M0; Gleason score < 6, PSA < 10 ng/ml; < 50% PCA anyag a prostata bióptátumban; prostata volumen < 50 cm<sup>3</sup> és IPSS < 12) a brachyterápia kifejezetten javasolt gyógymód (12).

Huggins és Hodges bizonyították először az androgénmegvonás hatását a prosztatatarákra 1941-ben. Azóta a hormonkeze-

lés az előrehaladott és a metasztatikus prosztatarák kezelésének fő iránya, továbbá újabban kuratív kezelést követően kialakuló biokémiai kiújulás esetén is javasolt gyógmód (13, 14). A hormonkezelés hatékonyan csökkenti a tüneteket előrehaladott állapotban, de mindmáig nincs rá bizonyíték, hogy megnyújtaná a túlélést. A hormonkezelés legegyszerűbb és legbiztonságosabb módja a fizikai castratio, mely későbbi intermittáló kezelést nem tesz lehetővé és sokszor a csonkító műtét pszichológiai hatása miatt a betegekben ellenérzést vált ki.

A tartós hatású LhRh-agonisták (depot injekciók), melyek a hypophysis LhRh-receptorait stimulálva következményes LH és FSH kiáramlást okoznak, így egy flare állapotot követően csökkentik a tesztoszteron termelődését, már hosszú ideje az androgénmegvonás választandó gyógyszerei. A korai flare állapot kivédésére antiandrogén bevezetés javasolt, vagy legújabb LhRh-antagonista használata lehetséges. Ezt követően az LhRh-agonisták monoterápiában, vagy antiandrogénnel kiegészítve, ún. maximális (MAB), vagy totális androgén blokád (TAB) részeként adandók. A teljes androgénmegvonás antiandrogén hozzáadásával nagyon megkérdőjelezhető, tekintettel arra, hogy egyetlen vizsgálaton kívül (15) ennek elsőbbségét igazolni nem tudták (16, 17). Sőt, antiandrogénként, bicalutamid kiegészítés lokális daganat esetén kifejezetten ellenjavallt, mivel egyre több klinikai vizsgálatban bizonyítják negatív hatását a hormonrezisztencia kialakulásában. Összefoglalva, az LhRh-agonista kezelés javallt szimptomás és aszimptomás metasztatikus (M1) és nyirokcsomó pozitív (N+) prosztatarákos esetekben. Továbbá javasolt lokálisan előrehaladott, közepes és magas rizikójú prosztatarák radioterápiájában mind adjuváns, mind neoadjuváns kezelésként, valamint sikertelen kuratív kezelések adjuváns gyógykezelésében.

Az LhRh-agonistáknak számos mellékhatása, az életminőségre gyakorolt negatív hatása is ismert, továbbá gazdasági kérdést is felvet alkalmazásuk. Fiatal életkorban és nem előrehaladott folyamatokban való használatuk mindezen problémákat exponenciálisan felerősíti, így alkalmazásuk korai stádiumban primer kezelésre nem javasolt. Ennek ellenére a klinikai gyakorlatban mind nemzeti, mind nemzetközi szinten primer androgénmegvonásként alkalmazzák (18).

Az adjuváns Zoladex®-kezelés szignifikáns klinikai előnyöket biztosít a nem-metasztatikus prosztatarák primer kuratív kezelésének kiegészítéseként. Több vizsgálat is igazolta, hogy javítja mind a progressziómentes, mind pedig az általános

túlélést a kontroll csoporthoz képest (19, 20). A recidíva kockázatának csökkentése mellett a kezelés jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét is, amelyet speciálisan erre a célra kifejlesztett kérdőívekkel mérni lehet. Napjainkra az életminőség a kezelés súlyponti kérdésévé vált a daganatos betegeknél.

## A vizsgálat célkitűzése, módszertana

### Célkitűzés

A prospektíve végzett adatgyűjtés elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy az adjuváns Zoladex-terápiában részesülő, prosztatarákban szenvedő betegek mekkora hányadánál lehet tapasztalni életminőség változást a prosztatarák-specifikus, illetve az általános életminőség vizsgálat kérdőív alapján. A vizsgálat másodlagos végpontjának az életminőség változás és az előzetesen alkalmazott kuratív terápia kapcsolatát tekintettük.

Szakmai részről a vizsgálat koordinátora *dr. Tenke Péter* PhD, korábbi országos urológiai szakfelügyelő főorvos volt, míg az AstraZeneca gyógyszergyár részéről a vizsgálatot *dr. Csongvai Csaba* orvostudományi menedzser irányította.

### Módszertan

A vizsgálat 22 hónapos időtartama alatt nem-metasztatizáló prosztatarákban szenvedő, Zoladex-szel kezelt betegektől gyűjtöttünk adatokat életminőségi kérdőívek alapján. Az adatgyűjtés a beavatkozással nem járó vizsgálatok szakmai és etikai szabályozása szerint, a készítmény hatályos alkalmazási előírásában foglaltaknak megfelelően történt.

### Irodalmi áttekintés

Az androgénmegvonás-kezelésben részesülő betegek életminőségének vizsgálata nem új keletű. 1994-ben kezdődött az Egyesült Államokban, Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) néven (21). *Potosky* és munkatársai 661, hat különböző földrajzi területről származó, olyan újonnan felismert, szervre lokalizált prosztatarákos beteg életminőségét vizsgálták 1 éven keresztül, akik nem részesültek kuratív kezelésben. A hormonkezelt betegek 80, míg a nem kezelt férfiak 30%-a lett impotens, mely különbség magas szignifikáns eltérést mutatott ( $p < 0,001$ ). Hasonló negatív eredményt mutatott az androgénmegvonás szempontjából a beteg fizikális állapota

és diszkomfort érzése. Ezzel szemben a hormon-megvont betegek sokkal elégedettebbek voltak kezelésükkel, mint a kontroll-csoport ( $p = 0,001$ ). Arra a következtetésre jutottak, hogy az ADT-s férfiaknak tisztában kell lenniük a szexuális működési zavarral és fizikális állapotuk romlásával már a kezelés első évében.

A szerző és munkatársai egy korábbi vizsgálatban arra keresték a választ, hogy van-e életmódbeli különbség a fizikai és kémiai castratio között. A fizikai castratiót sokkal költséghatékonyabbnak találták, ennek ellenére az Egyesült Államok vizsgált kórházaiban nem találták ennek hatását a kezelésben. A PCOS vizsgálat metodikájában az alkalmazott kérdőív három tünetcsoportot vizsgált a prosztatára specifikusan (vizelet inkontinencia, széklettartás zavara, szexuális funkciók). Ezenkívül egy ötdimenziós általános életminőségi skálát is alkalmaztak (fájdalom, depresszió, vitalitás, általános egészségi állapot hatása a mindennapi életben; általános lelkiállapot hatása a mindennapi életre). A szexuális képesség tekintetében nem volt eltérés a két csoport között, 12 hónapos követés során, azonban nem vizsgáltak korábban radikális prosztatektómián vagy radioterápián átesett betegeket. Ezzel szemben a kémiai castrált betegek nagyobb százalékban számoltak be diszkomfortról, nagyobb százalékban aggódtak a prosztatarak következményeitől és kisebb százalékban érezték „meggyógyítottak” magukat, és ezen eltéréseket a felismeréskor megállapított prosztatarak-stádium nem befolyásolta (22). Tekintettel arra, hogy ezen beavatkozások önmagukban is jelentősen befolyásolják az életminőséget, fontos lehet annak vizsgálata, hogy hogyan alakul azon betegek életminősége, akik a Zoladex-kezelést megelőzően kuratív műtétben vagy sugárterápiában is részesültek. Jelen közlemény beszámol a programban résztvevő ilyen férfiak életminőségének alakulásáról is.

Összefoglaló tanulmányokban a prosztatarak életminőség vizsgálataiban nem sikerült egyértelmű változásokat kimutatni. Hoffmann és munkatársai (23) idősebb (> 75 év), prosztatarakban szenvedő betegeknél 24 hónapos utánkövetés során kimutatták, hogy az agresszív kezelés (radikális prosztatektómia vagy radioterápia) jelentősebb csökkenést eredményez a prosztata-specifikus életminőség skálán (vizelet- és széklettartási zavarok) a konzervatív terápiában (hormon, illetve megfigyelés) részesülőkhöz képest, míg a szexuális funkciók hasonló mértékben csökkentek mindkét betegcsoportnál. Lubeck és munkatársai 1996-ban fektették le az alapját (CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic

Urologic Research Endeavor) egy olyan vizsgálómódszernek, mely prosztatarakos betegek kezelésének eredményességének, a gyógyítás mellékhatásainak, az életminőségnek és a korai felismerés költséghatékonyságának a megítélésében segítségére lehet a gyakorló urológusnak (24). Lubeck és munkatársai (25) ezen vizsgálómódszert alkalmazva androgén deprivációs terápiában (ADT) részesülő betegeknél nem talált szignifikáns változást a deprivációs terápia előtti és utáni életminőségi mutatókban. Ez ellentmond más vizsgálatoknak, ahol az ADT jelentős fizikális és emocionális életműködés csökkentő hatását észlelték. A szerző megjegyzi, hogy a vizsgálat során észleltek csökkenést az életminőségi mutatókban, de a betegek egy részénél javulás észlelhető hosszabb távon. Spry és munkatársai (26) kimutatták, hogy az intermittáló androgén kezelés alkalmazásakor a kezelés felfüggesztése javítja az androgénmegvonás okozta életminőségi mutatók romlását. Lubeck és Litwin (24) a CAPSURE vizsgálatban 692 prosztatarakos beteg általános és betegség-specifikus életminőség mutatóit vizsgálta negyedévenként, 2 éven keresztül. Kimutatták, hogy míg a radikális prosztatektómián átesett betegek általános és betegség-specifikus mutatói a kezelést követő alacsony szintről szignifikáns mértékben javultak az első év végére, addig a hormonterápiában részesülő csoportban az életminőségi mutatók alig változtak az első év folyamán, igaz, nem is csökkentek jelentősen a terápia bevezetését követően. A második évben mind a műtéten átesett, mind a hormonterápiában részesülő csoportnál javultak a szexuális funkciók és zavarok, és a hormoncsoportnál a bélpanaszok is.

### A vizsgálat folyamata

A vizsgálat nyolc vizitból állt, melyek a kezelés megkezdésének időpontjában és az azt követő 3., 6., 9., 12., 15., 18. és 21. hónapban történtek.

### Betegek beválasztása

Az adatgyűjtési programban részt vehettek mindazon prosztatarakos betegek, akiket a hazai hatályos alkalmazási előírás alapján kezelőorvosuk Zoladex adjuváns kezelésben részesített.

### Adatok feldolgozása

A vizsgálat eredményeit a beavatkozással nem járó vizsgálatoknál használható statisztikai módszerekkel független statisztikus értékelte ki.

### Vizsgálati jelentések

Amennyiben a beteg valamennyi vizitet teljesítette, az orvos értékelő jelentést készített az adott esetről egyedileg, vagy az adott centrumban tapasztaltakat összegezte. Ezek a jelentések, valamint a független statisztikai feldolgozás képezték az alapját a gyógyszergyár által készített végső értékelő jelentésnek, melynek alapján készült ezen összefoglaló tanulmány.

### Eredmények

A vizsgálat során összesen 9 626 vizithez tartozó adatlap gyűlt össze, melyből 256 adatlaphoz tartozó vizit-információ nem volt egyértelmű; ezeket az elemzésből kizártuk; továbbá az 1 415 bevont beteg közül 23 főnél hiányzott az életkorra vonatkozó adat, így őket sem vontuk be az értékelésbe. Így a statisztikai értékelés 1 392 beteg adataira vonatkozik. Minden következő ellenőrzésen csökkent a betegek száma és a 8. viziten 875 beteg adatlapja volt értékelhető. A betegek átlagéletkora 73,72 év volt (szórás: 7,65). Az összes férfi 27,2%-a volt 69 évesnél fiatalabb, míg 23,6%-a 80 évesnél idősebb. Az ADT adását megelőzően a betegeket korábbi kezelésük alapján három csoportba osztályoztuk: radikális prosztatektomián átesett, vagy radioterápiával kezeltek (17,39%), szoros megfigyelésben részesültek (27,95%), valamint kezeletlenek (54,67%). A kuratív kezelésben részesültek aránya még a 75 év alatti korcsoportban is alig érte el a 25%-ot (25,11%), de az összes kuratív kezelt 26,03%-a idősebb volt 75 évesnél.

A vizsgálat felmérte az esetleges nyirokcsomó áttét jelenlétét, de ezt mintavétel hiányában nem tekinthetjük elfogadható adatnak. A betegek 82,47 %-ának nem, míg 6,16%-ának volt kimutatható áttéte, a fennmaradó betegnél nem volt ezen állapot meghatározható. A 75 évesnél fiatalabb betegek 10,23%-a, míg az idősebbek 7,73 %-a tartozott a rosszul differenciált csoportba, mely az összes férfira vonatkozólag 9,01%-ot mutatott. A betegek kb. 80–85%-a 3 havi, míg a fennmaradó hányad 1 havi depot készítményt kapott. Az életminőséget a 21 kérdésből álló kérdőívre adott válaszok alapján értékeltük 0-tól 100-ig terjedő skálán. A 0 a legrosszabb, míg a 100 a legjobb életminőséget jelentette.

„Nem találtunk szignifikáns változást a vizelettartás, illetve a vizeletszivárgás kérdéseiben a vizitek során longitudinálisan, illetve az egyes alcsoportok szerinti bontásban sem, azonban a vizeletszivárgás szubjektív megélésében az 1. és 4. vizit között tapasztalt enyhe javulás már nem változott a 4. és 8. vizit között.

A „Milyen gyakran jelentkezik vizeletszivárgás?” kérdésben az értékek a vizitek során 80 és 83 között mozogtak, melyek minimális javulást mutattak.

„A vizelési inger gyakorisága” mindegyik korcsoportban és mindegyik alcsoportban javulást mutatott az 1. és a 4. vizit között, mely tovább javult a 8. vizitre.

A szexualitással kapcsolatos témakör kérdéseiben a teljes betegcsoportban szignifikáns állapotrosszabbodás következett be a vizsgálat időtartama alatt, amely a 4. és 8. vizit között, azaz a vizsgálat 2. évében volt jelentősebb. A szexuális igény szubjektív megélése mutatott intenzívebb csökkenést a betegekben, mint az erektilis diszfunkció változása a vizsgálat teljes tartama alatt. Megjegyzendő, hogy az erektilis diszfunkció kérdéseiben már a kiindulási vizit pontszámái is igen alacsony értéket mutattak.

A kuratív terápiában részesült betegek összpontszámai valamivel kevésbé csökkentek a vizsgálat során, mint az ilyen terápiában nem részesülteké.

Az LhRh-analóg kezeléshez társuló hormonális eltérések okozta mellékhatások (mellnagyobbodás, mellfeszülés, hőhullámok) a betegek legtöbbször nem jelentenek különösebb problémát, melyet mutat a már az első vizitnél magas pontszámok megléte, ami a vizsgálat ideje alatt a teljes betegpopulációban lényegesen nem változott.

A kuratív terápiában részesülteknél trendszerű javulás látszott, azonban ez nem volt jelentős.

A betegek napi aktivitását és önmaguk fizikai megítélését a meglévő betegség jelentősen befolyásolta, amit a 100-as skálán mért 74–75 közötti összpontszámok mutatnak (100 esetén a legkevésbé, 0 esetén a legnagyobb mértékben befolyásolja a betegség), azonban a vizitek során jelentős eltérést ezek a paraméterek nem mutattak, kivéve a 75 év fölötti férfiakat, ahol javulást tapasztaltunk, tehát őket egyre kevésbé zavarta az ismert betegség a napi aktivitásban és önmaguk fizikai megítélésében.

A kuratív terápiában részesülő betegeknél trendszerű javulást tapasztaltunk az 1. és 4. vizitet követően, és szintén jelentősebb volt a javulás a 75 év feletti korcsoportban.

A „Fizikálisan rosszul érzi magát a PC miatt?” kérdésre igen a válasz, de ezt nem befolyásolja a kezelés sem, mert általánosságban romlás a statisztikai adatok alapján nem volt megfigyelhető.

„Általánosan mennyire foglalkoztatja a PC?, Általánosságban aggódik a PC miatt? és Általános egészségi állapota?” kérdések jelentősen foglalkoztatják a válaszadókat, de némi pontszámemelkedés, azaz javulás figyelhető meg a vizsgált 2 éves periódusban.

A kuratív kezelésben és a szoros megfigyelésben részesültek esetében a javulás az idő múlásával (összevetve az 1.–4. vizit és 1.–8. vizit pontszámváltozásait) kifejezettebb az előzetes terápia nélküli betegekéhez képest.

A „Bízik a gyógyulásban? és Elégedett a kezeléssel?” kérdésekre a férfiak mindvégig az ADT megkezdését megelőzően, illetve annak teljes vizsgált időtartamában bizakodó választ adtak, mely a gyógyulásban és az orvosi kezelésben való hitüket erősítette.

A „Választaná-e ismét a hormonális kezelést?” kérdésre magas érték a kezelés betegek által való magas elfogadottságát jelzi.

## Összefoglalás

A „Betegség-specifikus és általános életminőség kérdőíves adatgyűjtés Zoladex-kezelésben részesülő prosztatarákos betegekénél” 2 éves időtartamú, prospektív nemzeti vizsgálatban kérdőívek mérésével és értékelésével összevetettük az LHRh-analóg goszerelin- (ZOLADEX) kezelés hazai alkalmazásának a betegek életminőségére gyakorolt longitudinális hatását. A kezelés során a betegség-specifikus részben az inkontinencia, szexualitás és hormonális hatásokkal kapcsolatos adatokat gyűjtöttünk.

Az inkontinencia egyes dimenziói a vizsgálat során jelentősen nem változtak, míg mások enyhe javulást mutattak, összességében enyhe javulás volt tapasztalható, mely egyenes volt a vizsgálat teljes időtartama alatt.

A szexualitással kapcsolatos panaszok már a kezdeti vizitnél jelentős problémát jelentettek, amit a kiinduláskor mért alacsony pontszámok mutattak. A vizsgálat időtartama alatt ezek az értékek tovább romlottak, nagyobb mértékben a vizsgálat első évében, de alig csökkent a romlás mértéke a második évre.

A hormonális kezeléssel kapcsolatos kérdések kismértékben befolyásolták a betegeket, tekintve a mért magas kiindulási pontértékeket kérdőív skálán, és a változás is kismértékű volt a vizsgálat ideje alatt.

A betegek az idő múlásával egyre jobban bíztak a kezelés hatékonyságában, amit az általános elégedettségi skála javuló összpontszámai mutattak. A javulás mértéke kifejezettebb volt az első vizsgálati év során.

A kezelőorvos által megítélt klinikai állapotban a betegek csak kisebb hányadánál állt be javulás, jellemzően a vizsgálati időszak első felében. Ekkor ugyanis a betegek 15–25%-ánál észlelték javulást, ellentétben a 4–8. vizit során észlelt 6–7%-kal.

A vizsgálat eredményeit a vizsgálat korlátai miatt óvatosan kell kezelni.

Mivel a kiindulási vizit nem esett egybe a kuratív kezelés időpontjával, és a betegek csak mintegy harmada (34.35%) került beválasztásra a kezelést megelőző 1 éven belül, a kezelés alatti változások nem tükrözik a kezelés kezdetekor fennálló állapotot, illetve a közvetlenül a kezelés elkezdését követő változásokat.

A primer kuratív terápiában részesült betegek alacsony aránya (17,39%) sem teszi lehetővé, hogy az adatok érdemben összehasonlíthatóak legyenek az előzetes terápiában nem részesültekkel.

A szakirodalomban megjelenő nemzetközi eredményeket csak részben sikerült megismételni

A vizsgálat alapján széles körben alkalmazott hormonmegvonás-kezelés még az alacsony és közepes differenciáltságú, szervre lokalizált prosztatarákos betegek esetén sincs teljesen összhangban a nemzetközi irányelvekben lefektetett, nagyszámú beteggel végzett multicentrikus vizsgálatokon alapuló, magas evidencia szinttel bíró, a betegek érdekeit szem előtt tartó ajánlásokkal.

A hormonális kezelés életminőségre gyakorolt hatása a kezelés megválasztásánál igen fontos szerepet játszik, ezért javasoljuk további, prospektív, megfelelő kritériumok alapján tervezett vizsgálatok végzését a témában, a minél teljesebb adatgyűjtés terápiás döntéseket befolyásoló szerepének erősítésére.

PEZL0083HU20111206.

## Irodalom:

1. Romics I. (szerk.): A prosztatarák. Az Urológia Tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010.
2. Szendrői A.: A prosztatarák patogenezise, incidenciája és epidemiológiája. in A prosztata betegségei (szerk.: Romics Imre 2005 Budapest White Golden Book)

3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2):71-96.
5. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
6. Adolphsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1):10-4.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-54.
8. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, et al. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008 Jan;101(2):165-9.
9. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5Suppl):83-94.
10. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988;(7):3-6. [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539](http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539)
11. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996 Aug;14(8):2258-65.
12. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al; GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr;83(1):3-10.
13. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb;167(2P 2):948-51, discussion 952.
14. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
15. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3376-8.
16. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr;355(9214):1491-8.
17. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Jul;95(2):361-76.
18. Kobayashi M, Nukui A, Suzuki K, Kurokawa S, Morita T. Clinical efficacy of primary combined androgen blockade for Japanese men with clinically localized prostate cancer unsuitable for local definitive treatment: a single institution experience. *Int J Clin Oncol*. 2011 Apr 23.
19. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncology*, 2006, Vol 7, p472-479.
20. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):103-6.
21. A.L. Potosky et al: Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 94, No 6, p430-7, 2002.
22. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley JW, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19(17):3750-7.
23. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, Hamilton AS, Hunt WC, Collins MM. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med*. 2006 May;119(5):418-25.
24. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stier DM, Mazonson P, Fisk R, Carroll PR. The CaPSURE database: a methodology for clinical practice and research in prostate cancer. *CaPSURE Research Panel. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology*. 1996 Nov;48(5):773-7.
25. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stoddard ML, Flanders SC, Carroll PR. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology*. 1999 Jan;53(1):180-6.
26. Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, Hayden L, Neerhut G, Gurney H, Corica T, Korbel E, Weinstein S, McCaul K. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1083-92.



## A Magyar Uroonkológus Társaság II. Kongresszusa

A Magyar Uroonkológus Társaság II. Kongresszusát november 4–5.-én tartotta Budapesten. A regisztráltak száma idén 150 volt.

Romics Imre a társaság elnökének köszöntőjét követően az első meghívott előadónk *Richard Hautmann* német professzor volt, aki a daganatos cystectomiák világszerte élvonalba sorolt szakembere. Az elmúlt 25 évben végzett „Hautmann Blase”-ként ismert 1 500 radikális hólyageltávolításról számolt be. Részletesen elemezte a műtét indikációit, kiemelve a korai felismerés jelentőségét. Anyagában – a hazai gyakorlattól eltérően – kis hányadban szerepelt előrehaladott stádiumú beteg, ennél gyakoribb volt a nem izominvazív daganatok aránya. Őszintén beszélt a más publikációkban is szereplő közel 30%-os szövődmény rátáról, amely a cystectomiák, illetve a vizeletdeviáció sajnálatos velejárója. Ez Németországban is anyagi vonzatú probléma, ahol a műtétért számított ár a hazai tízszerese.

Díjátadással folytatódott a program: a Társaság elnöke, Romics Imre professzor *Hautmann professzornak* átnyújtotta a hazai urológia két iskolateremtő egyéniségéről elnevezett *Illyés-Babics emlékérmét*.



*Hautmann professzor átveszi az Illyés-Babics emlékérmét.*

Ezt követte a hazai uroonkológia egyik alapítójának *Bodrogi István* címzetes egyetemi magántanárnak méltatása. Romics professzor a több évtizedes, nemzetközi hírű, az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésben végzett kiemelkedő munkásságának elismeréseként *Antal Géza* emlékérmét adományozott *Bodrogi István* professzornak, a társaság tiszteletbeli elnökének.



*Bodrogi István Antal Géza bronzplakettben részesült.*

*Hautmann* professzor nagy érdeklődéssel kísért előadását *Nyirády Péter* docens a prosztatarák hormonkezelésének finanszírozási protokolljáról szóló beszámolója követte. Kitért a közeli jövőben esedékes változásokra, az antiandrogének alkalmazási módosítására, a totális androgénblokádk szűkített indikációjára.

Ezután *Borka Katalin* a kiváló patológus, (Semmelweis Egyetem) az urológiai malignitások immunhisztokémiai vizsgálatairól és ennek gyakorlati hasznáról beszélt. Ezután megérthettük miért, és mikor kell különösen a kiegészítő immunvizsgálatok eredményét figyelembe vennünk.

A következő három előadás az urológiai daganatok képzővizsgálatairól szólt.

*Tóth György* (Nyíregyháza) a prosztatarák transrectalis MR vizsgálatát mutatta be. A képeket elnézve együtt reméljük, hogy a közeli jövőben ez a módszer is hasznos, elérhető kiegészítővé válhat. *Bata Pál* (Semmelweis Egyetem) a Bosniak III típusú veseciszták radiológiai differenciáldiagnosztikai nehézségeit elemezte. Bizony olykor komoly felelősség a radiológusé, aki közelebb vihet minket a beteg további kezelésnek megítéléséhez. *Borbély Katalin* (Országos Onkológiai Intézet) a PET uroonkológiai szerepét elemezte. Jelenleg urológiai daganat esetén PET vizsgálat nem indokolt, változást a heretumorok áttéteinek követésében remélhetünk.

A délutáni program Romics Imre professzor érdekes urológiai daganatos esetbemutatásaival folytatódott, ezt követték a terápiáról szóló előadások.

Elsőként *Szabó János* (Párizs) tartott látványos ismertetést a Da Vinci robot-asszisztált mini-invazív sebészeti eljárásáról.

Csodánkat és elismerésünket csak az múlhatná felül, ha a magyar egészségbiztosítási rendszer befogadná ezt a modern, ámbar költséges eljárást.

„Típek és trükkök a laparoscopos radikális prostatectomia során” volt *Kovács Gábor* (Honvéd Kórház- ÁEK) előadásának címe. Videó bejátszással kiegészített prezentációjából sokat tanulhattak az eljárást végző szakemberek. *Ágoston Péter* (Országos Onkológiai Intézet) a prosztaták tűzdeléses „seed” kezeléséről, illetve ennek hazai bevezetéséről beszélt. Mindenképpen örvendetes, hogy meghatározott számú beavatkozást térít az OEP, így a jó- és közepes kockázatú, szerven belül lokalizált prosztaták kezelésének egyik alternatívájaként tarthatjuk számon.

A szekción belüli utolsó előadó *Salamon Ferenc* (Uzsoki Kórház) volt, aki a prosztatata biopsziás minták patológiai értékeléséről beszélt. Az ismert Gleason klasszifikáció buktatóin kívül elemezte a PIN és az ASAP szöveti képének patológiai jellegzetességeit is.

Az első nap utolsó szekciója a gyógyszerterápiáról szólt.

*Géczi Lajos* (Országos Onkológiai Intézet) az urothel daganatok kemoterápiájáról beszélt. Részletesen kitért a nem egyértelmű másodvonalbeli kezelésekre és a célzott daganatellenes kezelésekre ebben betöltött szerepére is.

*Szűcs Miklós* (Semmelweis Egyetem) az áttétes vesedaganatok célzott gyógyszeres kezeléseiről beszélt, és a mellékhatásokra, mint prognosztikai tényezőkre hívta fel a figyelmet.

A nap utolsó előadásában *Maráz Anikó* (Szegedi Egyetem) a metasztatikus prosztaták új terápiás lehetőségeit mutatta be, kiemelve a másodvonalbeli új gyógyszereket az androgén receptor gátlókat és az újabb szintetikus taxán vegyületeket. A második nap Romics Imre professzor előadásával kezdődött, aki a radikális prostatectomián átesett betegek patoló-

giai grade különbségeit elemezte. Kitért a biopsziás anyag és az eltávolított szerv szövettani elemzéseinek különbségére és az ehhez vezető okokra. A következő előadások az urológiai daganatok csontáttéteiről szóltak. *Szendrői Miklós* professzor a csontmetasztázis ortopédiai kezeléséről tartott érdekes eseteket felvonultató bemutatást.

*Jakab Gábor* (Országos Gerincsebészeti Központ) a gerincáttétek műtéti kezelését mutatta be kiválóan dokumentált képekkel, videóval. Ezzel a módszerrel az idejében felismert kórkép eredményes kezelését követően több beteg mentesülhetne az életet veszélyeztető harántlézió bekövetkeztétől.

A diagnosztika volt a következő téma, *Dabasi Gabriella* (Semmelweis Egyetem) az izotópdiaosztika urológiai vonatkozásait foglalta össze. Előadásából is kitűnt, hogy az újabb terápiás izotópok (Rádium 223) alkalmazása egyértelmű túlélési előnyt biztosíthat áttétes prosztaták esetén.

A kiemelkedő várakozásnál is nagyobb sikert aratott *Pilling János*, (Semmelweis Egyetem) aki a pszicho-onkológus szerepét elemezte a daganatos betegek ellátásában. Nemcsak érdekes eseteket hallhattunk, sokat is tanulhattunk, illetve további fogadalmakra serkenthetett bennünket ez a néhány perc.

Az utolsó előadó *Székely Eszter* (Semmelweis Egyetem) volt, aki a vizeletcitológia szerepét elemezte. Ismét eszünkbe juthatott, hogy sok invazív beavatkozástól mentheti meg a beteget a gyakorlott citopatológus.

A két nap alatt úgy gondolom több diszciplína kiváló előadásait élvezhettük végig, ezt a hagyományt szeretnénk tartani a jövő évben rendezett kongresszusunkon is.

*Szűcs Miklós dr.*

# SUTENT® az egyetlen finanszírozott, elsővonalú célzott terápiás kezelés, jó és közepes prognózisú áttétes vesedaganatban<sup>1</sup>

## A referencia standard, mely megnyitja a lehetőségeket<sup>2</sup>

### Két évet meghaladó medián teljes túlélés metasztatikus vesesejtes karcinóma elsővonalú kezelésében<sup>3</sup>

**Sutent:** 12,5 mg kemény kapszula, 25 mg kemény kapszula 50 mg kemény kapszula **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 12,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként, 25 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként, 50 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként. **Terápiás javallatok:** SUTENT a gastrointestinalis tromból kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztázáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallt, rezisztencia vagy a beteg intoleranciája miatt sikertelen imatinib-mezilát kezelést követően. A SUTENT előrehaladott és/vagy metasztázáló vesesejtes karcinóma (mRCC) kezelésére javallt. A SUTENT a pancreas nem reszekálható vagy metasztázáló, jól differenciált, progrediáló neuroendokrín daganatainak (PNET) kezelésére javallt felnőtteknél. A SUTENT PNET indikációban való elsővonalbeli kezelésként történő alkalmazására vonatkozó tapasztalat korlátozott. **Adagolás és alkalmazás:** A szunitinibbel történő kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie. GIST-ben és mRCC-ben a SUTENT ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg per os, négy egymást követő héten keresztül), majd két hét szünet (4/2 adagolási séma), ami megfelel egy teljes hathetes kezelési ciklusnak. PNET-ben a SUTENT ajánlott adagja naponta egyszer 37,5 mg per os, előre meghatározott gyógyszermentes időszakok nélkül. GIST-ben és mRCC-ben a dózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságossági szempontok és a tolerabilitás alapján. A napi adag 75 mg fölé emelése, ill. 25 mg alá csökkentése nem javasolt. PNET-ben a dózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján. A fázis III pNET vizsgálatban alkalmazott legmagasabb adag naponta 50 mg volt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján szükség lehet az adagolás megskálázására. Erős CYP3A4 enziminduktorok, mint pl. a rifampicin egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha ez nem lehetséges, a SUTENT adagjának emelése válhat szükségessé 12,5 mg-os lépésekben (GIST-ben és mRCC-ben maximum 87,5 mg/nap adagig, ill. pNET-ben 62,5 mg/nap adagig) a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Erős CYP3A4 gátlók, mint pl. a ketokonazol egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a SUTENT adagjának csökkentésére GIST-ben és mRCC-ben a minimális napi 37,5 mg-os adagig, ill. pNET-ben napi 25 mg-os adagig, a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Egyidejű alkalmazásra a CYP3A4-enzim nem, vagy alig indukáló, ill. gátló alternatív gyógyszer választást kell megfontolni. **Gyermekgyógyászati alkalmazás:** A szunitinib biztonságosságát és hatékonyságát 18 év alatti betegeknél klinikailag nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A SUTENT alkalmazása gyermekpopulációban nem javasolt. **Alkalmazás időseknél:** A SUTENT klinikai vizsgálatában észlelt betegek kb. 25%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. Nem észlelték szignifikáns különbséget a biztonságosság és a hatékonyság vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegek között. Májelégletesség: Adagolás módosítás nem ajánlott, ha a SUTENT-et enyhé és közepes fokú (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél adják. A SUTENT-et nem vizsgálták Child-Pugh C stádiumú májkárosodásban szenvedő egyénekkel. Veseelégtelenség: Nem végeztek klinikai vizsgálatokat károsodott vesefunkciójú betegeknél. **Az alkalmazás**

**módja:** A SUTENT-et szájon át kell alkalmazni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. adag kihagyásakor a betegnek nem kell soron kívüli adagot adni. A beteg a szokásos előírt adagot vegye be a következő napon. **Ellenjavallatok:** Szunitinib-maláttal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** SUTENT-tel kezelt betegeknél állkapocs osteonecrosis (ONJ) eseteit jelentették. Az esetek többsége azoknál a betegeknél jelentkezett, akik korábban vagy egyidejűleg iv. biszfoszfátkezelésben részesültek, mely esetén az ONJ kockázata ismert. Ezért a SUTENT és az iv. biszfoszfátok egyidejű vagy szekvenciális alkalmazása óvatosságot igényel. Szolid tumorokban szenvedő betegeknél a SUTENT-tel összefüggő legfontosabb súlyos mellékhatások a tödőembólia (1%), thrombocytopenia (1%), tumorvérzés (0,9%), lázas neutropenia (0,4%) és hypertensio (0,4%) voltak. A leggyakoribb (a betegek legkevesebb 20%-ában előforduló), bármilyen súlyosságú mellékhatások: fáradékonyság; gastrointestinalis zavarok, mint pl. hasmenés, émelygés, stomatitis, dyspepsia és hányás; bőrelszíneződés; dysgeusia és anorexia voltak. A leggyakoribb, 3-as súlyosságú mellékhatás a fáradékonyság, hypertensio és neutropenia volt, míg a leggyakoribb, 4-es súlyosságú mellékhatás az emelkedett lipáz aktivitás volt szolid tumoros betegeknél. Hepatitis és májelégletesség a betegek <1%-ában, QT-távolság megnövelődés a betegek <0,1%-ában fordult elő. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Britannia. **A forgalomba hozatali engedély dátuma:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Britannia. **A forgalomba hozatali engedély dátuma:** 2010. december. 50 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 1 453 367 Ft, SUTENT 25 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 729 289 Ft, Sutent 12,5 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 367 248 Ft. Az ár a biztonságos és gazdaságos gyógyszer és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XXVIII. törvényben foglalt eljárások alapján negyedévente változhat. Az aktuálisan érvényes árértékű kérjük, keresse fel az Országos egészségügyi biztossági Pénztár honlapját ([www.oep.hu](http://www.oep.hu)). A Sutent 50mg, 25mg és 12,5mg kemény kapszula a Magyar Közlöny 2010. évi 77. számában (2010. május 13.) megjelent 37/a és 37/b EU pontok alapján, a kijelölt egészségügyi intézményekben kiemelt támogatással, vényre írható.

#### Referencia:

1. Magyar Közlöny 2010/77 (2010. május 13.), 2. Hutson T.E., Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma, Expert. Rev. Anticancer Ther., 2008;8(11):1723-1731, 3. Motzer R. J. et al., Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alpha in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, Journal of Clinical Oncology, 2009;27(22):3584-3590

**Kérjük, a gyógyszer használata előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírást!**

Pfizer – Társ az onkológiában

**Pfizer Oncology**

További információért kérjük, forduljon a Pfizer kft.-hez!  
1123 Budapest, Alkotás u. 53.  
telefon: 488-3700, fax: 488-3777  
[www.pfizer.hu](http://www.pfizer.hu)

**SUTENT<sup>capsules</sup>**  
sunitinib malate



3 havonta  
1x

**Zoladex**<sup>®</sup>  
goszerelin

10,8 mg

**3 havi depot készítmény**



**Zoladex depot 10,8 mg implantátum előretöltött fecskendőben**

**Hatóanyag:** 10,8 mg goszerelin (goszerelin-acetát formájában). **Terápiás javallat:** Hormonális kezelésre reagáló prosztatacarcinóma. A kezelés mindaddig folytatható, amíg az a beteg állapotát kedvezően befolyásolja. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Nőknek történő alkalmazás. **Adagolás:** Férfiak: 3 havonta egy 10,8 mg os depot implantátum adandó szubkután az elülső hasfalba. **Mellékhatások:** Nagyon gyakori: hőhullámok, veritékezés, libidócsökkenés, potenciacsökkenés. Gyakori: emlőduzzanat, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrpír, fájdalom, duzzanat, verses), bőrkiütés, csontfájdalom, a csontok ásványianyag sűrűségének csökkenése, a glükóz tolerancia csökkenése, paraesthesia, spinális kompresszió, vérnyomás ingadozás, testtömeg-növekedés, szívelégtelenség, myocardialis infarctus. **Osztályozás:** II./2 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). OGYI-T-1976/02

Kérjük, olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását! (2011. 08. 24.) [www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu)

Ár: Zoladex depot 10,8 mg implantátum fogy. ár: 106 164 Ft; 100% 8h SZ; TB támogatás: 105 864 Ft, térítési díj: 300Ft. Az időközi változások a <http://www.oep.hu> honlapon (Szakmai kezdőlap/gyógyszer) érhetőek el.

1113 Budapest, Bocskai út 134-146.

Tel: +36-1-883-6500

Fax: +36-1-883-3336

[www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com)

**AstraZeneca**  
Összeköt az Egészség