

UROLOGIA ONKOLOGIA



3 havonta
1x

Zoladex[®]
goszerelin

10,8 mg

3 havi depot készítmény



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

Hatóanyag: 10,8 mg goszerelin (goszerelin-acetát formájában). **Terápiás javallat:** Hormonális kezelésre reagáló prosztatákarcinóma. 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: hóhullámok, veritékezés, libidócsökkenés, potenciáscsökkenés. Gyakori: emlőduzzanat, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrpír, fájdalom, duzzanat, vérzés), bőrkiütés, csontfájdalom, a csontok ásványianyag sűrűségének csökkenése, a glükóz tolerancia csökkenése, paraesthesia, spinális kompresszió, vérnyomás ingadozás, testtömeg-növekedés, szívelégtelenség, myocardialis infarctus, hangulatváltozások, depresszió. **Osztályozás:** II./2 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz)

Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! (2012. 06. 20.) OGYI-T-1976/02

Ár: Zoladex depot 10,8 mg implantátum fogy. ár: 105 710 Ft; 100% 8h SZ; TB támogatás: 105 410 Ft, térítési díj: 300Ft. Az időközi változások a <http://www.oep.hu> honlapon (Szakmai kezdőlap/gyógyszer) érhetőek el.

FEZAL012H/00130926; Letöltés dátuma: 2013.09.26

UROLOGIA

FŐSZERKESZTŐ – EDITOR IN CHIEF
Romics Imre

FŐSZERKESZTŐ-HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF
Szűcs Miklós

FŐSZERKESZTŐ-HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF
Szendrői Attila

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

Genetika, molekuláris biológia
Falus András, Oláh Edit

Epidemiológia, statisztika
Gundy Sarolta, Józán Péter

Patológia
**Kopper László, Schaff Zsuzsa, Székely Eszter,
Szende Béla, Tímár József**

Kemoterápia
**Kásler Miklós, Bodrogi István,
Baki Márta, Géczy Lajos, Riesz Péter**

Urológia
**Farkas László, Flaskó Tibor, Keszthelyi Attila,
Nyirády Péter, Szabó Zoltán**

Sugarterápia
Ágoston Péter

Nukleáris medicina
**Szilvási István,
Dabasi Gabriella**

Nőgyógyászat
Rigó János

Sebészet, ortopédia
**Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós,
Harsányi László, Nagy Zoltán**

Képző eljárások
Gódnéy Mária, Bérczi Viktor, Bata Pál

Laboratórium
**Ottó Szabolcs,
Bekő Gabriella**

Pszichológia
Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Rübben, H. (Essen, Németország)

Marberger, M. (Wien, Ausztria)

Wirth, M. (Dresden, Németország)

Fitzpatrick, J. (Dublin, Írország)

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

Heidenreich, A. (Köln, Németország)

Hammerer, P. (Braunschweig, Németország)

Junker, K. (Homburg, Németország)

Pummer, K. (Graz, Ausztria)

Hoznek, A. (Paris, Franciaország)

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

Reijke, T. (Amsterdam, Hollandia)

Weidner, W. (Giessen, Németország)

Chapple, C. (Sheffield, Anglia)

Mártha Orsolya (Marosvásárhely, Románia)

Felelős kiadó: Romics Imre

Szerkesztőség: Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

1082 Budapest, Üllői út 78/B. Telefon/fax: (1) 210-0796 • E-mail: romics.imre@med.semmelweis-univ.hu

Lapmenedzselés: *Vomelin Kft.* Telefon: (23) 415-061, (20) 290-7800, 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 a kiadóban 1990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetéseket és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és a kiadó által készített grafikai anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

TARTALOM

Impresszum	50
Bevezető	51
Contemporary Management of Post chemotherapy Testis Cancer - Part 2 Heredaganatok kemoterápiát követő modern kezelése <i>S. Daneshmand, P. Albers, S. Dorothea Fosså, A. Heidenreich, C. Kollmannsberger, S. Krege, F. Montorsi, C. Nichols, J. Oldenburg, L. Wood</i>	52
Intravesicalis génterápia a felületes hólyagtumorok kezelésében onkolitikus Herpes simplex vírus alkalmazásával Intravesical gene therapy using oncolytic Herpes Simplex Virus in the treatment of superficial bladder cancer <i>Horváth András, Guy R. Simpson, Tim Pencavel, Stephen Metcalf, Rohit Seth, Toby Price, Robert S. Coffin, Hugh Mostafid, Kevin Harrington, Hardev S. Pandha</i>	57
Mikropénisz és hólyagtumor együttes előfordulása egy eset kapcsán Co-morbidity of micropenis and bladder cancer on the basis of a clinical case <i>Papp Ferenc dr., Járomi Péter dr.</i>	63
Prostata carcinomás betegek kezelésének megfigyelésen alapuló követéses vizsgálata Magyarországon The treatment of prostate cancer on the basis of longitudinal surveillance in Hungary <i>Romics Imre dr.</i>	66
Urofarsang – 2013	70
Újdonságok az uroonkológiában – a 2013-évi eddigi kongresszusok alapján	71

Címlap: Ampullatartó a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának gyűjteményéből.

Kedves Kolléganő/Úr!



A heretumrok kezelése bonyolult kérdés. Közel 40 évre tudok visszatekinteni a hererák kezelését illetően. Óriási pozitív változások történtek, az egyszerű castratio, esetleg sugárkezelés után lehetővé vált a platina kemoterápia, és bevezetésre került a lymphadenectomia. Most épp az utóbbi visszaszorulásának vagyunk tanúi. A posztkemoterápiás kezelés külön fejezet a heretumor gyógyításán belül. Ezzel foglalkozik a kiváló szerzők terjedelmes dolgozatának második fele.

Horváth András Angliában végzett kísérleteinek alapján írt PhD (ott M. D.) disszertációjának összefoglalóját olvashatjuk, Mindkettőt, – itt is, ott is – megvédte.

Papp Ferenc, Járomi Péter érdekes esetismertetésén kívül

kicsit több mint ezer prosztatarákos beteg követési adatainak eredményeivel ismertetjük meg az olvasókat.

Szokásos beszámolók zárják a lapot.

Romics Imre
főszerkesztő

Contemporary Management of Post chemotherapy Testis Cancer – Part 2

Siamak Daneshmand, Peter Albers, Sophie Dorothea Fosså, Axel Heidenreich, Christian Kollmannsberger, Susan Krege, Francesco Montorsi, Craig Nichols, Jan Oldenburg, Lori Wood
University Hospital Aachen, Department of Urology, Germany

Adjuvant surgery

Additional surgical procedures in addition to lymphadenectomy are required in at least 20% of patients undergoing PC-RPLND. The most common adjuvant procedure includes a left nephrectomy followed by vascular procedures including en bloc vena caval and/or aortic resection with graft placement (38). Complete surgical resection of all residual extra retroperitoneal masses is critical since up to 50% of patients will harbor teratoma or viable cancer at these sites. The histologic discordance rate between the retroperitoneal and extra-retroperitoneal sites is approximately 30% (39). Simultaneous surgical resection of multiple disease sites is warranted whenever feasible. Teratomas can rarely invade the vena cava and present with a tumor thrombus that should not be mistaken for a deep venous thrombosis. Resection of these masses along with tumor thrombectomy or even resection of the IVC is often curative (40).

Growing Teratoma Syndrome

Patients with growing metastatic tumors during chemotherapy concurrent with normal or normalizing serologic markers typically have chemoresistant teratoma known as 'growing teratoma syndrome' (GTS). Appropriate management is complete surgical resection of the tumors with bilateral retroperitoneal lymphadenectomy rather than salvage chemotherapy since teratomas are chemoresistant. Although the growing teratomas are histologically benign, their rapid growth and aggressive local expansion can cause substantial morbidity and mortality. Early recognition of GTS and complete surgical resection can be curative in the majority of cases however, recurrence rates of up to 83% are reported in patients with partial resection (41).

Complications of PC-RPLND

Complication rates following PC-RPLND are higher than for primary RPLND ranging from 7–30% with a mortality rate of about <1% (42). The most significant source of morbidity in post chemotherapy group is pulmonary toxicity commonly related to prior bleomycin, wound infection, small bowel obstruction, chylous ascites, and neurological injuries. Tumor size, location and post chemotherapy desmoplastic reaction are factors in the higher complication rates. Fortunately, the complication rate appears to have decreased with time due to improved surgical technique and perioperative management (43). Retrograde ejaculation is a well known complication after bilateral RPLND, with consequent impact on fertility. A nerve sparing PC-RPLND, in select patients with small residual mass could preserve antegrade ejaculation up to 80% without oncologic compromise (44).

Post resection management and follow-up

The goal of long-term follow-up is to identify relapses at a time when management can influence the outcome while minimizing psychological burden and exposure to radiation. Other goals include the detection of secondary cancers and to evaluate for late toxicities. Risk of relapse depends on stage, however most occur within the first two years following treatment. The risk of relapse greater than two years post-completion of therapy is in the range of 1–3% (24–45). Thus, an evaluation of the individual risk/benefit ratio will need to be undertaken depending on the patient's initial IGCCC prognostic category, treatment, pathology, and whether they underwent post chemotherapy surgical resection. There is little evidence based data or international consensus on the long-term follow-up of patients with advanced GCT treated for cure. Follow-up generally involves a history and physical exam,

and tumor marker evaluation with a CT of the abdomen in most cases and CT of the pelvis only if there had been prior scrotal or inguinal surgery or extensive abdominal disease. Most experts recommend a chest x-ray instead of CT imaging given the additional radiation exposure and low chance of chest only disease without abdominal disease or tumor marker elevation (46). Different organizations and countries (NCCN, MRC, ESMO, EAU) have developed recommendation guidelines for post-chemotherapy follow-up schedules as shown in (Table 2) (47–49). Interestingly, most of these guidelines do not take into account key factors in a patient's risk of recurrence. Poor prognosis patients and those with large volume teratoma have a higher risk of relapse. Similarly those with small residual masses but without PC-RPLND probably need more abdominal imaging than those who have had a PC-RPLND, however patients are not "risk-stratified" in follow-up guidelines which are often discordant. It is

important that experts assess patients' risks and individualize follow-up regimen.

Marker positive response to first-line therapy

Approximately 70% of patients who present with metastatic disease and receive standard first-line cisplatin-based chemotherapy achieve a complete normalization and resolution of radiographic disease. Of the remaining 30% approximately 10 to 15% will have elevated markers after chemotherapy (50, 51). Patients with declining or elevated but plateaued tumor markers should undergo PC-RPLND. Cystic teratomas may contain variably elevated levels of AFP and hCG that can leak into the bloodstream explaining the elevated, yet stable serum markers in this situation (52). Poor prognosis patients with very high HCG levels prior to initiation of chemotherapy (>50.000 IU/l) frequently fail to normalize their markers at the end of chemotherapy. These patients should be observed unless there is an indication for PC-RPLND since a significant portion of these patients will normalize their marker over subsequent months and remain recurrence free in the long-term (53). Only if HCG starts to rise again should salvage high dose chemotherapy be initiated. Patients with unequivocally rising tumor markers during or shortly after cisplatin-based first-line chemotherapy have either chemotherapy-refractory disease or progression in sanctuary sites e.g. brain metastases, particularly in the absence of radiological progression. In the absence of sanctuary site metastases, both complete surgical resection of visible disease, if technically feasible as well as salvage high dose chemotherapy are options for these patients (52). Curative surgery may spare patients the morbidity of high-dose chemotherapy, it preserves high-dose chemotherapy as an option in case of recurrent disease and if patients progress through high dose chemotherapy, the chance of complete resection may be compromised. Marker status prior to surgery does not seem to influence outcome although a rapidly raising HCG is considered an adverse prognostic factor and salvage high dose chemotherapy may be the preferred option for these patients (51, 52).

Salvage and high dose chemotherapy

A retrospective analysis of 1.435 patients in the salvage setting revealed a significantly higher survival for those

Table 2:

		UK (2008)	ESMO (2010)	NCCN (2011)	EAU (2011)
Year 1	P/E, TM	q2m	q2m	q2-3m	q3m
	CXR	q4m	q4m	q2-3m	q3m
	CT A/P	—	q3-12m*	q6m ◇	q6m♣
Year 2	P/E, TM	q4m	q4m	q2-3m	q3m
	CXR	q4m	q4m	q2-3m	q3m
	CT A/P	—	q4m*	q6-12m ◇	q6m♣
Year 3	P/E, TM	q6m	q6m	q3-6m	q6m
	CXR	q12m	q12m	q3-6m	q6m
	CT A/P	—	q12m*	q12m ◇	As Needed#
Year 4	P/E, TM	q6m	q6m	q6m	q6m
	CXR	q12m	q12m	q6m	q6m
	CT A/P	—	q12m*	q12m ◇	As Needed#
Year 5	P/E, TM	q6m	q6m	q6-12m	q6m
	CXR	q12m	q12m	q6-12m	q6m
	CT A/P	—	q12m*	q12m ◇	As Needed#
Years 6-10	P/E, TM	q12m	—	q6-12m	q12m
	CXR	q12m	—	q6-12m	q12m
	CT A/P	—	—	As	As Clinically Indicated

Comments:

- ◆ No CT imaging; discharge seminoma at 5 years; continue follow-up NSCGT yearly.
- * CT 1-4 x/year until CR and then at CXR frequency.
- ◇ CT only if chemo alone; if RPLND - one post-op scan only.
- ♣ CT chest only if thoracic disease.
- # CT abdomen yearly if teratoma in abdomen.

treated with high-dose chemotherapy (HDCT) as compared to conventional dose chemotherapy (CDCT) (54). High-dose carboplatin and etoposide with stem cell rescue rendered 94 of 135 patients (70%) to complete remission in a second line setting (55). HDCT with TI-CE regimen (pacliTaxel & Ifosfamide followed by high-dose carboplatin & etoposide yielded 5-year disease free-survival of 47% without any relapses reported after 2 years (56). Nevertheless, four courses of CDCT with PacliTaxel, Ifosfamide, and CisPlatin (TIP) achieved impressive results with a complete response in 32 of 46 (70%) patients (57). Due to the limitations of retrospective analyses and the absence of adequate prospective studies, it is currently not known whether HDCT confers a survival benefit as compared to CDCT. Radical surgery of residual lesions should always be considered following salvage therapies to maximize chances of cure.

Desperation PC-RPLND

Patients who have failed salvage chemotherapy and have resectable retroperitoneal disease may be candidates for the so-called “desperation PC-RPLND”. Long-term survival may be expected in 30–70% of completely resected patients depending on prognostic factors including extent of disease, prior IGCCCG stage, elevated HCG as opposed to AFP, and rising or stable/declining markers at the time of surgery (58). PC-RPLND in this setting is technically demanding, often involving removal of adjacent organs and structures. Despite elevated markers, up to 50% of patients will harbor mature teratoma or necrosis/ fibrosis in the surgical specimen (52). In patients with viable cancer in the resected specimen, up to one third will have long term disease free survival (58). Incomplete resection portends a poor prognosis and patients should be carefully selected for extensive surgical procedures.

Advanced Seminoma

Following induction cisplatin-based chemotherapy, the presence of distinct residual masses is uncommon in metastatic seminoma. CT scans often reveal a sheet like dis-tribution of tissue around the IVC and/or aorta which can resolve over a prolonged period. Viable cancer however can be present in approximately 20% patients with residual

masses >3cm and almost no patients with residual masses <3cm (59). There is no concern about residual teratoma in pure seminomas, therefore routine PC-RPLND for post-chemotherapy will result in overtreatment in approximately 80% of patients. PC-RPLND in this setting is one of the most challenging surgical scenarios that urologists encounter and rates of adjunctive surgery and complications tend to be higher (60). As previously discussed, PET scans may be the best noninvasive test to predict the presence of viable residual tumor in patients with post-chemotherapy residual masses. Resection of post-chemotherapy masses in seminoma remains controversial, and management should be individualized. Further management of patients with positive PET scans may include surveillance, biopsy, resection or radiation.

Late relapse

By definition, late relapses occur at earliest two years after successful primary treatment and are caused by residual tumor cells in approximately 3.2% and 1.4% of patients with non-seminoma and seminoma, respectively (61). The risk of residual GCT cells increases with the initial extent of disease and by inadequate initial treatment. In concordance with the primary site of metastases, the retroperitoneal lymph nodes represent the most common site of relapse as experienced by 270 of 521 (51.8%) of TC patients (61). The long latency period to relapse of possibly decades represents a dilemma with regard to the recommended length of follow-up. In a population-based experience of 1,949 patients, all except one late relapse occurred within 10 years after treatment and this time frame may represent a reasonable minimum of follow-up (62). During follow-up, late relapses may be detected by elevated tumor markers (up to 50% of patients), radiological abnormalities, palpable masses or symptoms such as back pain or fatigue. Surgery is the most important treatment modality of a late relapse and ensures a representative biopsy (63). Patients with somatic differentiated teratoma salvage chemotherapy has only little effect and does not substitute a complete resection (64).

Toxicity of treatment

The nature and risks of long-term toxicity for patients with germ cell tumors will depend on a number of factors includ-

ing type and cumulative dose of chemotherapy, preexisting comorbidities, and whether the patient also had radiation or surgery. The major long-term risks associated with standard chemotherapy is pulmonary, renal, and ototoxicity, along with neuropathy, metabolic syndrome and cardiovascular disease (65–67). Diagnosis or treatment related hypogonadism may lead to other health issues such as metabolic syndrome, type II diabetes, osteoporosis, cardiovascular disease and a decreased QOL (67). Patients treated for GCTs also have a higher risk of developing both solid and hematological malignancies (65, 68). Among 10 year survivors, the risk of a solid tumor increases with radiotherapy (RR = 2.0), chemotherapy (RR= 1.8), and especially both (RR = 2.9) (68). There is no consensus on how best to detect and follow these potential long-term complications. Some general guidelines have been suggested that target both oncologists and primary care physicians but there is marked variation in practice. There is a growing emphasis on the development and use of Survivorship Care Plan initiatives by individual cancer institutions, testicular cancer specialists as well as international organizations such as ASCO (69). It is recognized that survivors, including those treated with testicular cancer, will have needs arising in the physical, emotional, psychological, and social domains as a result of their cancer and treatment.

Conclusion

Patients with advanced GCT can achieve long term disease free survival when chemotherapy is combined with expert and judicious resection of residual disease. There is no clinical, radiologic, or serologic parameters available to predict with sufficiently high accuracy the histopathology of retroperitoneal residual mass after chemotherapy. PC-RPLND is recommended with residual masses >1cm identified on post-chemotherapy imaging in NSGCT and possibly PET positive residual disease >3cm in treated seminomas. Nerve-sparing technique is feasible in selected patients to preserve antegrade ejaculation and, in expert hands, does not compromise oncologic outcomes. Unselected PC-RPLND for all patients with disseminated germ cell tumors does not appear to result in improved oncologic outcomes, prevent late fatal recurrences of teratoma or cancer, and may result in unnecessary surgery in approximately 90% of patients. Post-treatment surveillance is best done in a risk-adapted fashion with most patients not requiring intense imaging with focus on recognizing late toxicity of treatments.

Literature is available in the editorial office.



Magyar Uroonkológus Társaság

Magyar Uroonkológus Társaság V. Kongresszus

2014. május 9. Budapest, Novotel Centrum
(1088 Budapest, Rákóczi út 43–45.)

A társaság elnöke: **Prof. Romics Imre**

A kongresszus szervezője: **Convention Kft.**

www.muot.hu

www.convention.hu

Intravesicalis génterápia a felületes hólyagtumorok kezelésében onkolitikus Herpes simplex vírus alkalmazásával

Horváth András^{1,5}, Guy R. Simpson¹, Tim Pencavel², Stephen Metcalf¹, Rohit Seth², Toby Price³, Robert S. Coffin³, Hugh Mostafid⁴, Kevin Harrington², Hardev S. Pandha¹

¹Oncology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, UK,

²Targeted Therapy Team, Institute of Cancer Research, London, UK,

³BioVex Inc, Woburn, USA,

⁴North Hampshire Hospital, Basingstoke, UK,

⁵Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest, Magyarország

Alternatív terápiás lehetőségként számos daganat típusnál kutatják a génterápia alkalmazhatóságát. Az OncoVexGALV/CD egy módosított herpes simplex vírus, melynek vizsgálata során igazoltuk annak hatékonyságát hólyagtumorok esetében *in vitro*, *in vivo* (állatmodellen) és *in vitro* mitomycinnel történő kombinált kezelés esetén.

kulcsszavak: génterápia, herpes simplex vírus, hólyagrák

Bevezetés

A hólyagrák az ötödik leggyakoribb malignus megbetegedés férfiakban. Évente mintegy 2 600 új eset kerül diagnosztizálásra Magyarországon. A betegek 70 %-ánál a diagnózis felállítása során felületes hólyagtumor igazolódik (1). A felületes hólyagtumorok kezelésében általában alkalmazott módszer a transurethralis (húgycsővön keresztüli) rezekció, adjuváns intravesicalis kemo- vagy immunoterápiával kombinálva. A felületes hólyagtumorok kiújulásának és progressziójának öt éves aránya 31–78 % (2). Mindezek alapján új kezelési módszerek szükségesek a jelenlegi terápia hatékonyságának javítására. Számos onkolitikus herpes simplex vírus (HSV) biztató eredményeket mutatott különböző daganat típusok esetében *in vitro* és *in vivo* kísérletes, valamint klinikai vizsgálatok során (colorectalis, fej–nyaki, emlő, prosztatata daganat valamint melanoma és glioma esetén) (3). Az OncoVex^{GALV/CD} egy harmadik generációs herpes simplex vírus 1 (HSV-1), mely kombinálja a vírus saját onkolitikus aktivitását egy prodrug („előanyag”) aktiváló gén (citozin deamináz (CD)/uracil foszforibozil transzferáz enzim) és

Intravesical gene therapy using oncolytic Herpes Simplex Virus in the treatment of superficial bladder cancer

Gene therapy strategies have been developed as a therapeutic approach for a number of malignances. OncoVexGALV/CD is a modified oncolytic herpes simplex virus, that was proved to be effective in bladder cancer *in vitro*, *in vivo* (animal model) and *in vitro* in combination with mitomycin.

key-words: gene therapy, herpes simplex virus, bladder cancer

a gibbon ape leukémia vírus (GALV) egy a sejtek fúzióját elősegítő membrán glükoproteinjének expressziójával. Emellett az OncoVex^{GALV/CD} vírus tartalmaz más mutációkat is, melyek tovább fokozzák annak hatékonyságát. Így az ICP34.5 vég törlődése tumor szelektív osztódáshoz vezet (4). Az ICP47 vég törlése pedig a tumor elleni immunválaszt fokozza (4). Korábbi az OncoVex^{GALV/CD} vírussal végzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok fokozott tumorsejt pusztulást mutattak fej–nyaki, vastagbél, hasnyálmirigy, tüdő és glioma eredetű daganatokban (5–7). A hólyagtumor ideális tumor modell lehet új terápiás módszerek vizsgálatára, hiszen az intravesicalis út lehetővé teszi nagy mennyiségű vírus bejuttatását a tumorsejtekbe. Emellett a hólyagnyálkahártya felszíni rétegét adó esernyő sejtek lassan osztódnak, és ezáltal rezisztensek lehetnek az osztódásra képes onkolitikus vírusokra, melyek szelektíven képesek megfertőzni és szaporodni a gyorsan osztódó sejtekben. Vizsgálataink során az OncoVex^{GALV/CD} vírus hatékonyságát vizsgáltuk 5 fluoro-citozin és más kemoterápiás anyagokkal együtt *in vitro* sejt kultúrákon és *in vivo* egy orthotopikus patkány hólyagtumor modellen.

Eredmények

Humán átmeneti sejtes hólyagtumorok (TCC) érzékenyek a HSV oncolitikus hatására, mely tovább fokozható GALV membrán fehérje expressziójával.

Hét különböző TCC sejtípust vizsgáltunk *in vitro* a HSV onkolitikus hatása szempontjából. Nagy mértékű onkolitikus HSV vírus osztódás volt észlelhető mind a hét hólyagtumor sejtípus esetében. A HSV vírus osztódása pedig erős tumor citotoxicitást eredményezett már alacsony (0.001MOI) vírus koncentráció esetében is.

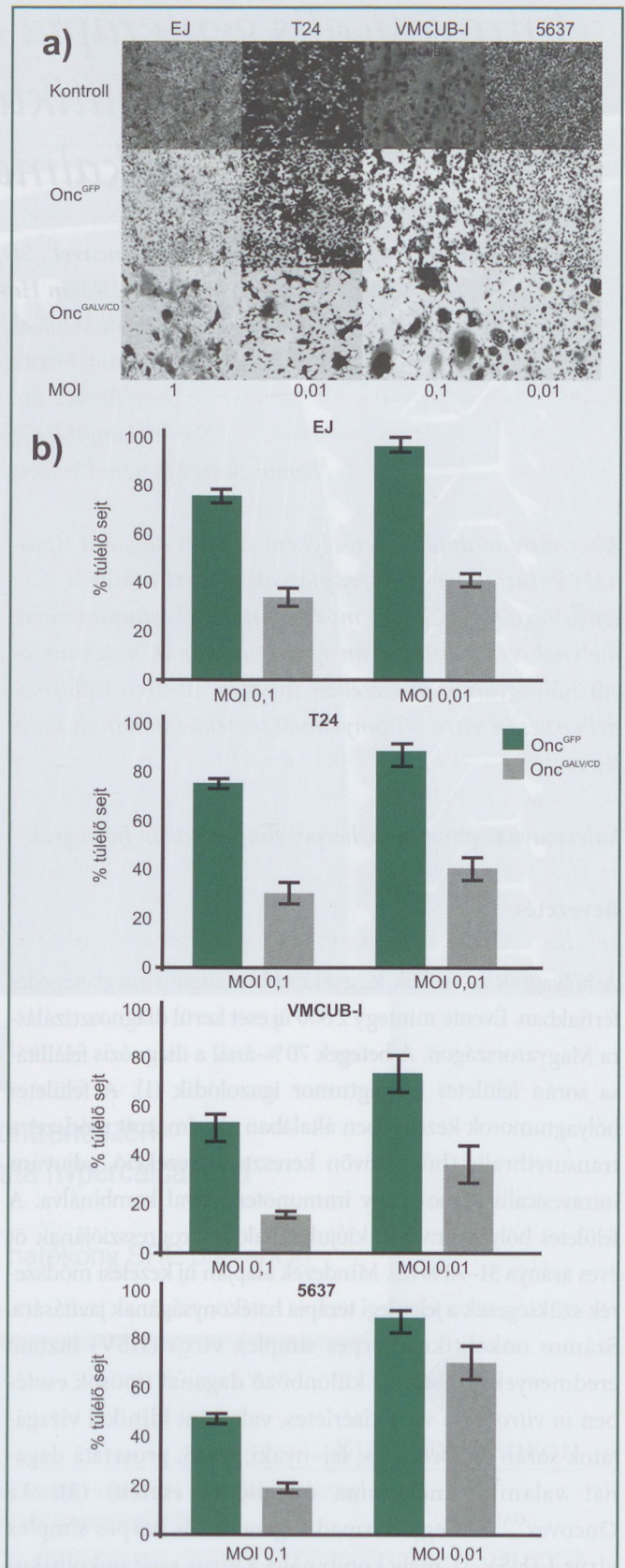
Hétfől négy TCC hólyagtumor típusnál (EJ, T24, VMCUB-I és 5637 sejtek) az Oncovex^{GALV/CD} vírussal történő kezelés során a GALV membrán fehérje expressziója tovább fokozta a tumorszelektív sejtpusztulást. A GALV gén expressziója a tumorsejtek fúziójához, egy úgynevezett sokmagvú szincícia képződéséhez vezet

(1 a. ábra). Az *in vitro* MTS vizsgálatok során a sokmagvú szincícia képződés hatására a túlélő tumorsejtek aránya jelentősen csökkent az Oncovex^{GALV/CD} vírussal kezelt csoportban szemben a kontrollcsoporttal. EJ sejtek 42–54% (P<0,000), T24 sejtek 35–45% (P<0,000), VMCUB-I sejtek 36–37% (P<0,000), 5637 sejtek 35% (P<0,000) csökkenést mutattak a tumorsejtek túlélésében. Mindez alátámasztja, hogy a GALV gén hatása fokozza a tumoros sejtpusztulást (1b. ábra).

A citozin deamináz (CD)/uracil foszforibozil transzferáz gén expressziója átalakítja az 5-fluorocitozint 5-fluorouracillá, mely aktív kemoterápiás hatást mutat a human TCC hólyagtumor sejtekben *in vitro*.

A citozin deamináz (CD)/uracil foszforibozil transzferáz enzimek együtt még hatékonyabban alakítják át az 5-FC-t, mint bármelyik enzim egyedül. Az 5-FC metabolitok tumorsejt pusztító hatásának vizsgálatára hét különböző TCC sejtípust vizsgáltunk Oncovex^{GALV/CD} és kontroll OncovexGFP vírusok adása során 5-FC jelenlétében és hiányában.

EJ hólyagtumorsejtek esetén a kontroll Oncovex^{GFP} vírussal kezelt csoportban nem volt igazolható a tumorsejtek pusztulása 5-FC jelenlétében és hiányában sem (2a. ábra). Ezzel szemben OncovexGALV/CD és 5-FC együttdadása esetén hatékony tumorsejt pusztulás volt észlelhető (2a. ábra). Hasonló eredményt tudtunk igazolni RT112, TCCSUP-G, 5637 és KU19-19 sejtek esetén. Az *in vitro* MTS vizsgálatok során EJ sejtek esetén 78% (P<0,000),



1. ábra: Fúziós GALV gén vizsgálatának eredményei (a. kristályibolya festéssel, b. MTS módszerrel).

RT112 és KU19-19 sejtek esetén 70% ($P < 0,000$), TCCSUP-G és 5637 sejtek esetén 53% ($P < 0,000$) csökkenés volt észlelhető

a tumorsejtek túlélésében az ábrán jelzett 5-FC mennyiség mellett (2b. ábra). Ezek az eredmények igazolták hétből öt TCC hólyagtumor típus esetén az 5-FC metabolitokkal szembeni érzékenységet Oncovex^{GALV/CD} infekcióját követően.

Oncovex^{GALV/CD} és Mitomycin C kemoterapeutikum együttes adása szinergista hatást mutatott TCC hólyagtumor sejteken *in vitro*, ezzel szemben Cisplatin és Gemcitabinnal végzett kombináció antagonistá volt.

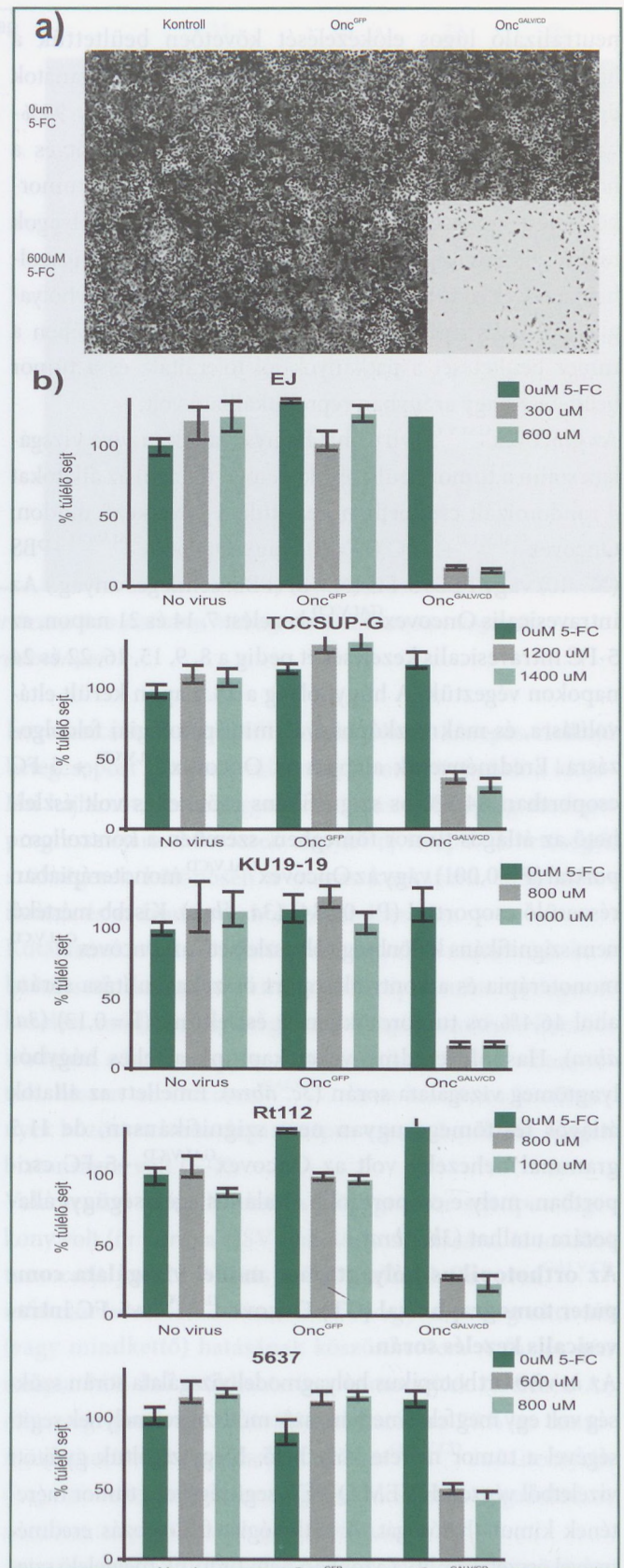
A jelenleg a hólyagtumorok kezelésében alkalmazott kemoterápiás szerek közül a Mitomycin C (MMC), a Cisplatin és Gemcitabin hatékonyságát vizsgáltuk Oncovex^{GALV/CD} vírussal kombinációban. Az Oncovex^{GALV/CD} vírus és kemoterápiás szerek kölcsönhatását isoblogram analízis segítségével, a kombinációs index meghatározásával végeztük. (EJ, T24, TCCSUP-G és KU19-19 hólyagtumor sejteket vizsgáltunk.) Szinergista tumorsejt pusztító hatást észleltünk Oncovex^{GALV/CD} és MMC együttes adása esetén EJ (ED_{50} 0,77 +/- 0,05), T24 (ED_{50} 0,65 +/- 0,07) és KU19-19 (ED_{50} 0,78 +/- 0,01) sejteken. Oncovex^{GALV/CD} és Cisplatin vagy Gemcitabin együttes adása pedig antagonistá volt EJ, T24 és TCCSUP-G sejteken.

***In vivo* patkány orthotopikus hólyagtumor model vizsgálata Oncovex^{GALV/CD} ± 5-FC kezelés során.**

Xiao és munkatársai által korábban leírt patkány orthotopikus hólyagtumor modellt alkalmaztuk *in vivo* vizsgálataink során (8) AY-27 patkány hólyagtumor sejteket vizsgáltunk, azonban tekintettel arra, hogy a HSV nem volt képes megfertőzni a patkány hólyagtumor sejteket, így az AY-27 sejtek egy új stabil klónját készítettük el, melybe beültetésre került a HSV sejtbe történő bejutásához szükséges receptor (HVEM) (9)

In vitro vizsgálatokat végeztünk az új AY-27 HVEM sejtklónnal, mely során 30%-os csökkenés volt észlelhető a tumorsejtek túlélésében a fúziós (GALV) gén hatására Oncovex^{GALV/CD} kezelés után. További AY-27 HVEM sejteken végzett *in vitro* vizsgálatok során az Oncovex^{GALV/CD} vírus aktív metabolitokra bontotta az 5-fluorocitozint, mely 81%-os csökkenést eredményezett a tumorsejtek túlélésében.

In vivo patkány hólyagtumor modell felállításához az AY-27 HVEM tumorsejteket, a hólyag nyálkahártya savas, majd



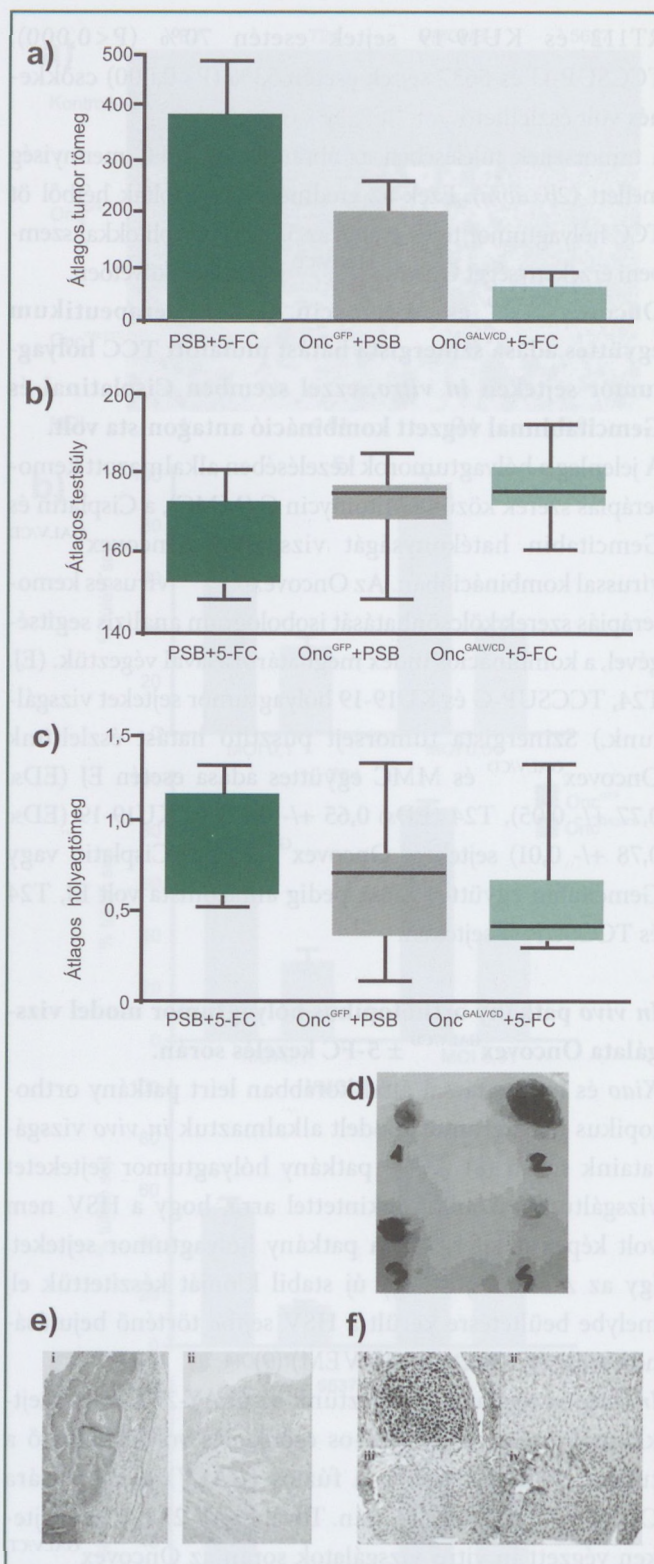
2. ábra: Előanyag aktiváló CD gén vizsgálatának eredményei (a. kristályibolya festéssel, b. MTS módszerrel)

neutralizáló lúgos előkezelését követően beültették a hólyagba, melyet követően vizsgáltuk a kifejlődő daganatok dinamikáját. A tumor beültetést követően mintegy 95%-ban észleltük a tumorsejtek sikeres megtapadását és a hólyagtumor kialakulását. A 3d. ábrán látható egy, a tumorbeültetést követően 18 nappal eltávolított húgyhólyagok makroszkópos képe, ahol az első három hólyagon igazolható a növekvő tumor, míg a negyedik kontroll hólyagon normális nyálkahártyát észleltünk. Összességében a tumor beültetését a patkányok jól tolerálták, és a tumor beültetése nagy arányban reprodukálható volt.

Az Oncovex^{GALV/CD} vírus hatékonyságának *in vivo* vizsgálata során a tumor beültetést követően (0. nap) az állatokat 3 randomizált csoportban kezeltük, a következő módon: Oncovex^{GALV/CD}+5-FC (N°=10) vagy Oncovex^{GALV/CD}+PBS (N°=10) vagy PBS+5-FC (N°=8) (PBS: semleges anyag.) Az intravesicalis Oncovex^{GALV/CD} kezelést 7, 14 és 21 napon, az 5-FC intravesicalis kezeléseket pedig a 8, 9, 15, 16, 22 és 24 napokon végeztük. A húgyhólyag a 28. napon került eltávolításra, és makroszkópos, valamint patológiai feldolgozásra. Eredményeink alapján az Oncovex^{GALV/CD} + 5-FC csoportban 84,5%-os szignifikáns csökkenés volt észlelhető az átlagos tumor tömegben, szemben a kontrollcsoporttal (P=0,001) vagy az Oncovex^{GALV/CD} monoterápiában részesülő csoporttal (P=0,034) (3a. ábra). Kisebb mértékű nem szignifikáns különbség volt észlelhető az Oncovex^{GALV/CD} monoterápia és a kontrollcsoport összehasonlítása során, ahol 46,4%-os tumorcsökkenést észleltünk (P=0,13) (3a. ábra). Hasonló eredményeket kaptunk a teljes húgyhólyagtömeg vizsgálata során (3c. ábra). Emellett az állatok átlagos testtömege ugyan nem szignifikánsan, de 11,5 grammal nehezebb volt az Oncovex^{GALV/CD} +5-FC csoportban, mely e csoport jobb általános egészségügyi állapotára utalhat (3b. ábra).

Az orthotopikus hólyagtumor model vizsgálata computer tomographiával (CT) Oncovex^{GALV/CD} +5-FC intravesicalis kezelés során.

Az *in vivo* orthotopikus hólyagmodel vizsgálata során szükség volt egy megfelelő nem invazív módszerre, melynek segítségével a tumor mérete követhető. Megvizsgáltuk gyűjtött vizeletből végzett HVEM Q-PCR segítségével a tumor méretének kimutathatóságát. A patológiai feldolgozás eredményével összehasonlítva azonban nem tudtunk megfelelő szignifikáns Q-PCR jelet kimutatni, mely korrelált volna az aktuális tumor mennyiségével. Vizsgáltuk a nem invazív

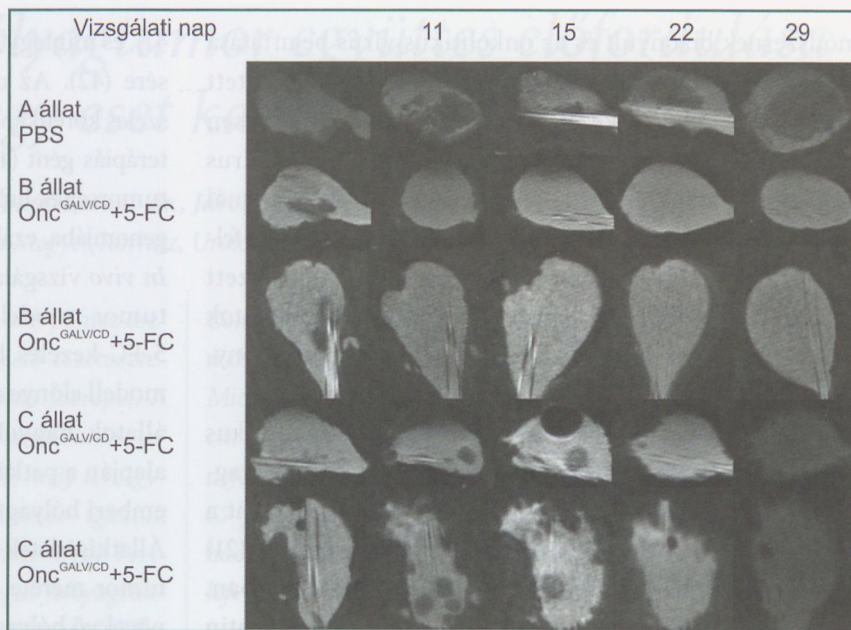


3. ábra: *In vivo* orthotopikus patkány hólyagtumor modelen végzett vizsgálatok eredményei (a: átlagos tumortömeg, b: átlagos testsúly, c: átlagos hólyagtömeg, d: eltávolított hólyagok makroszkópos képe, e: progrediáló tumor szöveti képe, f: regrediáló tumorok szöveti képe).

IVIS kamera alkalmazhatóságát AY-27 HVEM hólyagtumorsejtekbe beültetett, fénykibocsátó anyagot (luciferin) termelő rovar luciferáz gén segítségével. A tumorbeültetést követően detektálható volt a növekvő hólyagtumor, azonban néhány nap elteltével, intravesicalis kezelés nélkül a jel megszűnését és a tumor necrosisát észleltük, mely valószínűleg a beültetett idegen rovar gén elleni immunválasznak volt köszönhető. Végül mikro CT-t alkalmaztunk a tumorok növekedésének monitorizálására és az Oncovex^{GALV/CD} vírus hatékonyságának értékelésére. A tumor implantációt követő 5, 7, 11, 15, 22 és 29 napon transurethralisan beadott jódos kontrasztanyaggal végzett hólyagtöltést követően SkyScan1076 mikro-CT-vel felvételeket készítettünk. A kontrollcsoport (PBS + 5-FC) (A állat) vizsgálata során a betegség progressziója volt észlelhető az 5. naptól kezdődően, míg végül a daganat az egész hólyagot kitöltötte (4. ábra). Az elváltozás szövettanilag is igazolható volt (3e. ábra). Oncovex^{GALV/CD} +5-FC csoport (B és F állat) a korábban leírt módon részesült a kezeléseken. A B állatnál az A állathoz hasonló mennyiségű tumorbeültetést észleltünk, majd a kezelés során teljes tumorregresszió volt igazolható (4. ábra), melyet a szövettani feldolgozás is alátámasztott (3f. ábra). Az C állat esetén jóval nagyobb mennyiségű tumorbeültetést észleltünk, de itt is kimutatható volt részleges tumorregresszió (4. ábra). Eredményeink igazolják, hogy CT segítségével nyomon követhető a beültetett hólyagtumorok mérete, és ezáltal igazolni tudtuk az Oncovex^{GALV/CD} vírus hatékonyságát in vivo.

Megbeszélés

A hólyagtumorok megfelelő endoscopos sebészi kezelése, valamint az intravesicalis kemoinstillációs és BCG-kezelések jelentősen mérsékeltek annak kiújulási és progressziós hajlamát, de teljesen nem szüntették meg azt (2) BCG intravesicalis kezelés a standard posztoperatív kezelési módszer a magas kockázatú, nem izominvazív hólyagdaganatok kezelésében. A BCG-terápia viszonylag sok mellékhatással párosul, mely azt eredményezi, hogy a betegek 25%-a nem tudja teljesíteni a fenntartó kezeléseket.



4. ábra: In vivo orthotopikus patkány hólyagtumor-modellen végzett CT-vizsgálatok eredményei

Intravesicalis kemoinstillációs kezelés a közepes rizikójú betegcsoport esetében választandó, mely mérsékli a kiújulási hajlamot, de nem gyakorol hatást a betegség esetleges progressziójára. Mindezek alapján új terápiás lehetőségek szükségesek különösen a magas kockázatú, nem-izominvazív és az izominvazív daganatok esetén.

Kutatásunk során biztató eredményeket mutattunk be a hármas támadáspontú virális génterápia, mint esetleges új kezelési módszer segítségével. Vizsgálatainkhoz korábbi irodalmi adatok alapján az onkolitikus HSV-t választottuk, hiszen az Oncovex^{GALV/CD} vírus kísérletes körülmények között számos daganattípus esetén hatékony és igen biztonságos volt (5–7).

Valamennyi vizsgált humán hólyagtumor sejtípus fogékony volt (*in vitro*) a HSV onkolitikus hatására, és további tumorsejt pusztító hatás volt észlelhető Oncovex^{GALV/CD} infekciót követően a vírus fúziós vagy előanyag aktiváló (vagy mindkettő) hatásának köszönhetően. A fúziós génterápia 54%-kal csökkentette a tumorsejtek túlélését. Az előanyag (prodrug) akíváló gén hatására 78%-os tumorsejthalál volt észlelhető. Oncovex^{GALV/CD} és Mitomycin C együtt adása esetén szinergista kölcsönhatás igazolódott szemben cisplatinnal és gemcitabinnal.

Az Oncovex^{GALV/CD} hatékonyságának in vivo vizsgálatához egy korábban már leírt orthotopikus patkány hólyagtumor modellt használtunk, mely biztonságos, hatékony

módszernek bizonyult és az onkolitikus vírus bejuttatása is egyszerű volt. Az előnyaggal (5-FC) kiegészített Oncovex^{GALV/CD} víruskezelést hetente ismételtük összesen három hétig, mely egyértelműen hatékonyabb volt a vírus monoterápiában részesülő, illetve a kontrollcsoportnál (84,5%-os tumor regresszió, $P=0,001$). A patológiai feldolgozáson kívül jódos kontrasztanyaggal végzett CT-vizsgálat segítségével igazolni tudtuk a daganatok megkisebbedését és az Oncovex^{GALV/CD} kezelés hatékonyságát.

Számos osztódásra nem képes vírust és számos onkolitikus vírust vizsgáltak egér és patkány orthotopikus hólyagtumor modelleken. Osztódásra képtelen vírusok, mint a Lentivírus (10), Adenovírus (11–20) és Poxvírusok (21) erős génátviteli képességet mutattak hólyagtumorban. Vizsgálataik során átvitt génállományként az endostatin (22), a p53 tumor szuppresszor gén (23), és az interferon- α 2b (17–19) szerepeltek.

Az onkolitikus vírusok, mint a Retrovírus (24), Adenovírus (25), Vesicular Stomatitis vírus (26), Reovírus (27), Vaccinia vírus (21), Pseudorabies vírus (28), HSV-1 (29) a hólyagtumor sejtek szelektív pusztítását végezték, köszönhetően a vírus osztódóképességének. Emellett még hatékonyabb génátviteli képességgel rendelkeznek a többszöri osztódási ciklus miatt (24). E vírusokkal végzett orthotopikus hólyagtumor vizsgálatok többnyire hatékonyak voltak, mégis csak kevés virális vektor jutott el klinikai vizsgálatig, mint például az adenovírus (30–33) és a Vaccinia vírus (34). Osztódásra képtelen adenovírusal végzett korai I/IIa klinikai vizsgálat során erős génátvitel (WT p53, CD40L) volt igazolható a betegek hólyagbiopsziás anyagában, de mégis csak egy esetben észleltek megfelelő terápiás értékű klinikai választ (31, 33, 35). Ezzel szemben BCG-vel kombinációban adott GM-CSF-et kódoló onkolitikus adenovírusal végzett klinikai vizsgálat során 46%-os válasz volt észlelhető a cystoscopiás, citológiai és hólyagbiopsziás vizsgálat során (36) Onkolitikus Vaccinia vírussal végzett klinikai vizsgálatban 4 év után négyből három beteg daganatmentes volt (34).

A HSV-1 egy nagy méretű DNS vírus, mely könnyen módosítható a megfelelő tumor szelektív osztódás eléréséhez (37–

41), és mintegy 30kb helyet tartalmaz a terápiás gén beültetésére (42). Az onkolitikus HSV a humán daganattípusok széles körét képes megfertőzni, és ezáltal átörökíteni a kódolt terápiás gént (43). Igen kifejezett lítikus hatása van, mely a tumorsejtek halálát okozza, de nem épül be a gazdaszervezet genomjába, ezáltal nincs proto-onkogén hatása (44).

In vivo vizsgálataink során orthotopikus patkány hólyagtumor modellt alkalmaztunk az Oncovex^{GALV/CD} + 5-FC-kezelés hatékonyságának értékelésére. A patkány modell előnye az egér hólyagmodellel szemben egyrészt az állatok nagyobb mérete. Másrészt korábbi vizsgálatok alapján a patkány hólyagtumor modell jobban hasonlít az emberi hólyagtumor viselkedéséhez (45–46).

Állatkísérletek során a hagyományos végpont általában a tumor mérete, mely jelen esetben nem elegendő, hiszen a növekvő hólyagdaganat ureter elzáródást, ezáltal vesefunkció romlást is eredményezhet. Ezért egy megfelelő nem invazív eljárást kerestünk a tumor és az intravesicalis kezelés hatékonyságának hatékony monitorizálása céljából. Irodalmi adatok alapján számos módszert, mint cystoscopy (47), vizelet citológia (48), tumor markerek, ultrahang (49), MRI (50), Q-PCR (24), bioluminescenciát érzékelő kamera (51) vizsgáltak *in vivo* állatkísérletek során. Mi mikro CT-t alkalmaztunk, mellyel szorosán követni tudtuk a daganatok méretének és a kezelés hatásának alakulását.

Összegezve elmondhatjuk, hogy a virális génterápia az urológiai tumorok esetében egy biztató, új típusú kezelési módszer lehet a jövőben. Vizsgálataink során hólyagtumorok esetében igazoltuk az OncoVexGALV/CD vírus hatékonyságát *in vitro*, *in vivo* és Mitomycinnel történő kombinált kezelés esetén. Az Oncovex vírus egy változata, mely GM-CSF-et kódol biztató eredményeket mutatott I és II fázisú klinikai vizsgálatokban (52, 53), korlátozott toxicitással. Melanoma malignum és fej-nyaki tumoros beteg III fázisú klinikai vizsgálata jelenleg folyamatban van. Eredményeink alapján az Oncovex^{GALV/CD} (+ 5-FC) intravesicalis kezelés klinikai vizsgálata mérlegelendő a jövőben.

Irodalom:

A szerkesztőségben megtekinthető.

Mikropénisz és hólyagtumor együttes előfordulása egy eset kapcsán

Papp Ferenc dr., Járomi Péter dr.

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Urológiai Osztály, Kecskemét

A mikropéniszről újszülöttnél 1,9 cm-nél kisebb pénisz esetén beszélünk. Etiológiájában a nem megfelelő tesztoszteronképzés és nem megfelelő tesztoszteronhatás szerepel. A szerzők egy 67 éves férfi esetét ismertetik, akinél makroszkópos haematuria kapcsán indult kivizsgálás, mely a húgyhólyag bal laterális falán 1,6 cm-es terimét igazolt. Mikropénisz miatt hagyományos cystoscopia nem volt kivitelezhető, emiatt semirigid ureterorenoscoppal hólyagtükörzés és biopszia történt. Szövetani vizsgálat rosszul differenciált transitiocelluláris carcinomát igazolt, mely miatt nyílt hólyagfal resectiót végeztünk.

Kulcsszavak: mikropénisz, hypogonadizmus, transitiocelluláris carcinoma, hólyagfal resectio.

A mikropénisz etiológiája

A magzati fejlődés során 12 hétig az anyai hCG stimulálja a külső genitáliák fejlődését. A 2. és 3. trimeszterben a magzati androgén – melynek szintjét a magzati LH kontrollálja – biztosítja a pénisz fejlődését. Újszülöttnél 1,9 cm-nél kisebb pénisz esetén beszélünk mikropéniszről. Kialakulásában a terhesség 14. hete után létrejött elváltozások – leggyakrabban a nem megfelelő tesztoszteronképzés és a nem megfelelő tesztoszteronhatás – játszanak szerepet (1).

Nem megfelelő tesztoszteronképzés hypogonadotróp hypogonadizmus (2) és primer hypogonadizmus esetén alakul ki. A mikropénisz kialakulásának leggyakoribb oka a hypothalamus nem megfelelő gonadotropin releasing hormon (GnRH) termelése, mely hypogonadotróp hypogonadizmushoz vezet. Hypogonadotróp hypogonadizmus az alábbi kórképekben fordul elő:

- Kallman-szindróma (izolált hypothalamus dysfunctio)
- Prader-Willi-szindróma
- Laurence-Moon-szindróma
- Bardet-Biedl szindróma

Comorbidity of micropenis and bladder cancer on the basis of a clinical case

Micropenis is a normally formed penis that is shorter than 1,9 cm of size. The etiology is deficient testosterone secretion and defects in testosterone effect. The authors present a case of a 67-year-old man, who was investigated due to macroscopic haematuria. He was diagnosed with a 1,6 cm tumour on the left lateral wall of the urinary bladder. Normal cystoscopy was impossible due to micropenis. Cystoscopy and biopsy were performed with a ureteroendoscopic device. Histologic examination showed high grade transitional cell carcinoma and open bladder wall resection was performed.

Key-words: micropenis, hypogonadism, transitional cell carcinoma, bladder wall resection

- Rud-szindróma
- CHARGE-szindróma

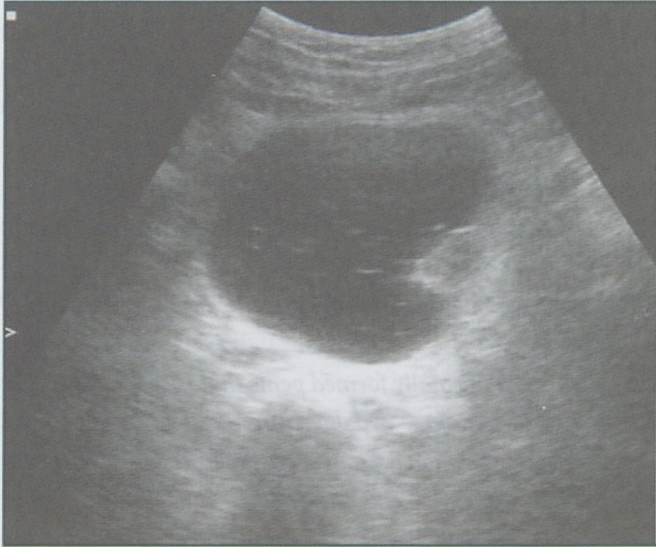
Primer hypogonadizmussal a következő kórképekben találkozhatunk:

- anorchia
- Klinefelter-szindróma és poly-X-szindróma
 - gonadal dysgenesis
 - LH-hormon receptor defektus
 - tesztoszteronképzés genetikus sérülése
 - Noonan-szindróma
 - Down-szindróma
 - Robinow-szindróma

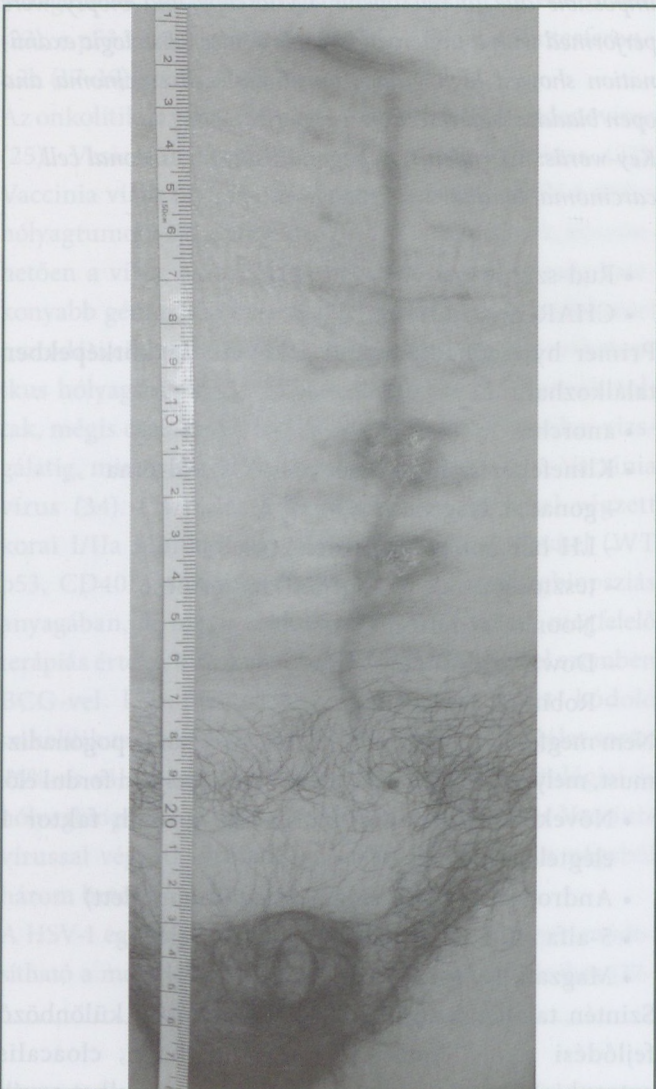
Nem megfelelő tesztoszteronhatás is okozhat hypogonadizmust, mely jellemzően a következő kórképekben fordul elő:

- Növekedési hormon/inzulin-like growth faktor 1 elégtelenség
- Androgén-receptor elégtelenség (inkomplett)
- 5-alfa reduktáz elégtelenség (inkomplett)
- Magzati hydantoin-szindróma

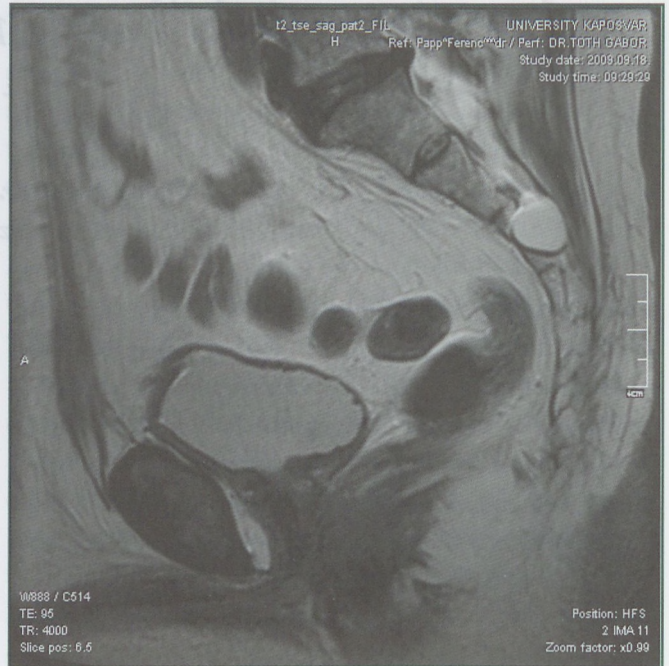
Szintén találkozhatunk hypogonadizmussal különböző fejlődési rendellenességek esetén (aphalia, cloacalis extrophia), létezik idiopátiás formája, és társulhat egyéb congenitális rendellenességekhez is (3).



1. ábra: Műtét előtti hólyag UH vizsgálat



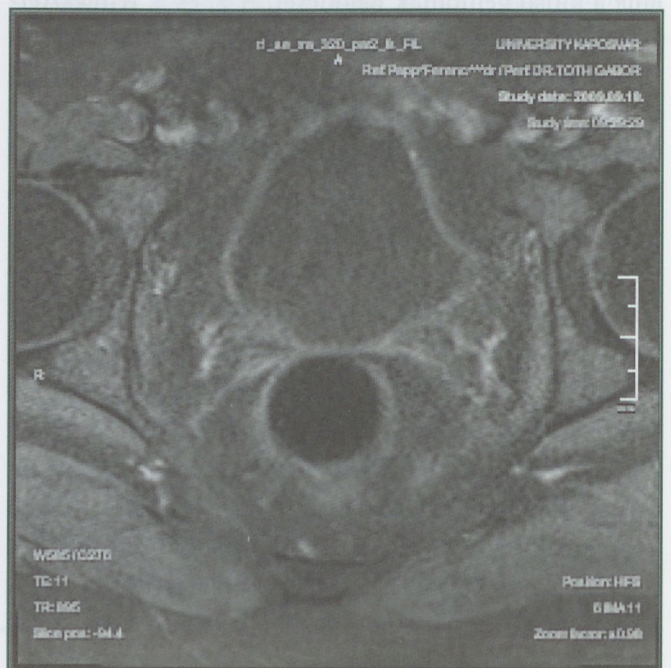
2. ábra: Műtét után gógyult seb



3. ábra: Postoperatív MR (ép kontúrú hólyag)

A mikropénisz diagnosztikája

Diagnosztikájában fontos szerepe van a karyotipizálásnak. Hormonszint meghatározás szükséges (LH, FSH), valamint szérumszint tesztoszteronszint mérése, LH stimuláció előtt és után.



4. ábra: Postoperatív kontroll MR (prostata és vesicula seminalis nem ábrázolódik)

Képkalkotó vizsgálatok közül MRI vizsgálat szükséges a hypothalamus, a hypophysis, valamint a középagy struktúrájának megítéléséhez. Diagnosztikai értékű az androgén stimuláció hatására létrejött pénisz méretváltozás meghatározása (4).

Esetbemutató

A 67 éves férfibeteg egy éve fennálló makroszkópos haematuria miatt került kivizsgálásra. Anamnézisében diabetes mellitus (T2DM), myocardialis infarctus, appendicitis szerepel.

Fizikális státuszából a sorvadtt herék, valamint a symphistól mért 24 mm hosszú, 8 mm átmérőjű pénisz emelhető ki. Hasi UH vizsgálat az epehólyagban polypot igazolt. CT vizsgálat a húgyhólyag bal oldalfalán 16 mm nagyságú kontraszthalmozó terimét mutatott. Mikropénisz miatt a hagyományos cystoscopy nem volt kivitelezhető. Gyermek eszköz a medence mérete miatt nem volt elegendő hosszúságú, így 9.5 Ch kaliberű semirigid ureteroscoppal történt hólyagtükrözés. A kupola bal oldalfal áthajlásban ülő 16x20 mm nagyságú, széles alapú, papilláris szerkezetű tumorból biopszia történt. A szövettani vizsgálat rosszul differenciált urothelialis carcinoma diagnózist adott. Tekintettel a hypo-

gonadizmusra, nyílt hólyagfal rezekciót végeztünk. A szövettani vizsgálat a felületes muscularis réteget helyenként infiltráló transitiocelluláris carcinomát igazolt. Staging vizsgálatok távoli áttét jelenlétét nem mutatták ki. A beteg a javasolt radioterápiát nem fogadta el. A műtétet követően 3 hónappal ureteroscoppal elvégzett cystoscopya recidívát nem igazolt. Jelenleg vizelet cytológiai követést végeztünk.

Megbeszélés

A mikropénisz előfordulása rendkívül ritka, húgyhólyagdaganattal történő előfordulására a hozzáférhető irodalomban nem találtunk utalást. A mikropénisz okozta tükrözési nehézség esetén az ureteroscop használata, míg endoscopos műtéti megoldás kivitelezhetetlensége esetén a hagyományos, nyílt műtéti megoldás segíthet.

Irodalom:

- Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., Partin A. W., Peters, Campbell-Walsh Urology, 9th edition, 2007. Vol.4. 3751-54
- Waldert M., Lusuardi L., Remzi M., Seitz C., Waldhauser F., Marberger M., Djavan B., Long term results of testosterone treatment for micropenis in early childhood, European Urology Supplements 4 (2005) No. 3; 99
- Lee PA, Mazur T, Danish R, et al: Micropenis: I. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 1980; 146:156-163.
- Husmann DA: The androgen insensitive micropenis: Long-term follow-up into adulthood. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17:1037-1041.

Átadták a felújított Uroonkológiai Centrumot



dr. Nyirády Péter, dr. Széll Ágoston, dr. Szócska Miklós (balról jobbra)



Az országban elsőként a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján jött létre uroonkológiai osztály, mely 2008 óta Uroonkológiai Centrumként működik. A részleg felújítása alkalmából rendezett átadó ünnepségen dr. Széll Ágoston rektor visszaemlékezett arra, hogy mester és tanítványa, néhány évvel ezelőtt még, mint a Doktori Tanács elnökét keresték fel az urológiai doktori program elindítása érdekében. A tanítvány most egy építkezésben lett a mestere követője, építő szándékának folytatója. A jelenlegi gazdasági helyzetben fontos eredmény, hogy átadhatnak egy felújított részleget. Dr. Szócska Miklós államtitkár az átadón az onkológiai fejlesztésekkel összefüggésben a megelőzés fontosságáról, s azon belül is a férfiakat érintő prevencióról beszélt. Elmondta, hogy hamarosan indul a vastagbélrák-szűrés, egyelőre modellprogramként egy megyére kiterjesztve. Hazánkban vezető haláloknak számít prosztatarák, amelynek időben történő felismerése csak több szakma összefogásával biztosítható.

Forrás: a Semmelweis Egyetem honlapja

Prosztata carcinomás betegek kezelésének megfigyelésen alapuló követéses vizsgálata Magyarországon

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

Százegy urológus 1126 prosztatarákos beteg kétéves kétéves követésének eredményét ismertetjük. Szerző tárgyalja az epidemiológiai, diagnosztikai vizsgálatok megoszlását, illetve az alkalmazott terápiát. A többnyire helyesen végzett diagnosztikai vizsgálatok alapján a kezelések hangsúlya a konzervatív, gyógyszeres kezelés irányába tolódik el.

Kulcsszavak: prosztatarák, diagnosztika, kezelés

Bevezetés

A prosztatarák korunk egyik kiemelten fontos onkológiai kihívása. A férfiak körében ez a második leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. A prosztata daganatok 95%-a a prosztata mirigyállományából kiinduló, szoros értelemben vett prosztatarák. A Rákregiszter adatai szerint Magyarországon 2005-ben 3319 új esetet diagnosztizáltak, és 1077-en haltak meg a betegségben. Abban, hogy az utóbbi években egyre több a diagnosztizált megbetegedés, – a növekvő átlagéletkor és a környezeti változások mellett – döntően a prosztatarák diagnosztikájában használatos PSA (prosztata specifikus antigén) vizsgálat széleskörű elterjedésének van jelentős szerepe. Bevezetése óta egyre több esetben sikerül a betegséget még korai stádiumában felismerni, kezelésbe vonni.

Bár a prosztata karcinóma ellátásának kérdése kiemelt urológiai kihívás, a magyarországi betegpopulációra, a kezelési módok, stratégiák tényleges összetételére vonatkozóan csak erősen korlátozott adatokkal rendelkezünk.

Jelen regisztervizsgálat Magyarország különböző régióinak urológiai centrumaiban gyűjtött adatok alapján igyekezett országos szintű, statisztikailag értékelhető adatokat gyűjteni a prosztata karcinomás betegek ellátásáról, különböző kezelési stratégiák alkalmazásáról a betegek 2 éves követése során, a vizsgálat célkitűzéseiben megfogalmazottaknak megfelelően.

The treatment of prostate cancer on the basis of longitudinal surveillance in Hungary

We report the result of following 1126 prostate cancer patients' questionnaires done by 101 urologists. Author presents the distribution of epidemiologic, diagnostic examinations and the applied therapies. Based on the diagnostic examinations performed mainly properly, conservative and medical treatments were usually chosen.

Key-word: prostate cancer, diagnostic, treatment

Célkitűzések

Elsődleges célunk, az urológusok által prosztata karcinomás betegek kezelésében alkalmazott terápiás módszerek vizsgálata, a különböző hormon- és egyéb terápiás stratégiák megoszlási arányának meghatározása.

Másodlagos céljaink:

- A prosztata karcinomás betegek összetételének vizsgálata
- Adatok gyűjtése az urológusok, onkológusok és radiológusok együttműködéséről a prosztata karcinomás betegek kezelése során
- A kiindulási PSA érték, az életkor, Gleason score és TNM besorolás szerepének vizsgálata a hormonterápia megválasztásában
- A hormonrezisztencia (HRPC) kritériumainak, terápiás stratégiáinak vizsgálata.
- A terápiaváltás indikátor-paramétereinek leírása
- Információgyűjtés az újonnan diagnosztizált prosztata karcinomás betegek első ellátási gyakorlatáról

Betegek és módszerek

1320 beteg beválasztását terveztük, melyből a beválasztás időszakában már diagnosztizált páciensek aránya nem haladhatta meg a 10%-ot.

A beválasztás kritériumai a következők voltak:

1. A beteg az alábbiak közül valamelyik csoportba besorolható:

- a. Hisztológiailag igazolt, hormonkezelés alatt álló, a bevélasztási időszakot megelőző 5 éven belül felismert és kezelt prosztata karcinómás beteg
- b. A bevélasztás időszakában felismerésre került, hisztológiailag igazoltan prostata carcinomás, korábban még nem kezelt beteg
- c. Definitív terápiát (sebészet, radioterápia) követően leleteiben biokémiai eltérést mutató (mérhető PSA) prosztata carcinomás beteg
2. A beteg a beleegyező nyilatkozatot aláírta.
3. Kizárási kritériumok voltak:
- Hiányzik a kiindulási PSA-szintre vagy kiindulási Gleason score-ra vonatkozó adat
 - A várható élettartam rövidebb, mint 6 hónap

A vizsgálat kérdőíves felméréssel történt, 101 urológustól kaptunk adatokat. 5 vizitre került sor, az elsőre a vizsgálatba történt bevélasztáskor, majd 2 éves követés során 6 havonta. A regiszterben való részvétel nem igényelt a résztvevő intézet/rendelő gyakorlatától eltérő vizsgálatokat, csupán az orvosi dokumentációban meglévő adatokat regisztrálták.

	1. vizit	2.-5. vizit
Bevélasztási és kizárási kritériumok	X	—
Betegtájékoztató, beleegyező nyilatkozat aláírása	X	—
Demográfiai adatok	X	—
Az alapbetegségekre vonatkozó kórtörténeti adatok	X	—
Eddigi terápiás stratégiák	X	—
Aktuális státusz, markerek	X	X
A vizsgálat során javasolt terápia	X	X
Társszakkákkal együttműködésről adatok	X	X
A vizsgálatot megelőző 6 hónapról (esemény, terápiaváltás)	X	—

Az adatlapon rögzített klinikai adatok statisztikai feldolgozásra kerültek. A vizsgálatot a TUKEB engedély birtokában végeztük. A 70 év alatti és feletti betegek kiinduló Gleason score és PSA értékeinek összehasonlítására Mann-Whitney U-próba került alkalmazásra.

A statisztikai kiértékeléshez az SPSS 19.0.0 programot, a szövegszerkesztéshez az Office 2010 programcsomagot alkalmaztuk, Windows 7 operációs rendszeren futtatva. Az első beteg első vizitjére 2008. 11. 29-én, az utolsó beteg utolsó vizitjére 2011. 09. 20-én került sor.

Eredmények

Az 1126 beteg átlagos kora $73,7 \pm 7,9$ (min. 47-max. 94) év volt. 50 és 59 év közötti volt a betegek 13,3%-a, 60 és 69 év közötti a 42,7%-a, 70–79 közötti a 37,3%-a. 80 év felett a betegek 6,7%-a volt. A betegek átlagos BMI-je 28,15 volt. 58 beteg (4%) esetén fordult elő prosztata karcinóma az elsőfokú hozzátartozók között.

A betegek legnagyobb aránya esetén (71,9%) alsó húgyúti tünetek jelentkezése miatt diagnosztizálták a betegséget, szűrővizsgálat kapcsán 18,7%, egyéb orvosi kivizsgálás kapcsán 6,7%.

Az alkalmazott diagnosztikai módszerek közül a következők voltak a leggyakoribbak: rectalis digitális vizsgálat (99%), hasi, kismencedei UH (84,2%), csontszcintigráfia (75%), transrectalis UH (68,2%) és mellkas rtg (67,7%), MR vizsgálat (9,6%).

A diagnózis felállítása idején sokaknál egyszerre több panasz is fennállt.

A diagnózis felállítása idején T1 a betegek közel egyötödénél fordult elő. A leggyakoribb T-besorolás a T2 volt, ez a vizsgálati alanyok 40,7%-át jellemezte, a T3 besorolás, a betegek 37,7%-ánál fordult elő. T4 a betegek 3%-ánál fordult elő. TNM stádium beosztás vizsgálatok legnagyobb számban a T2N0M0 – 296 beteg (27,2%), a T3N0M0 – 237 beteg (21,8%), T1N0M0 – 131 beteg (12%) volt.

Teljes PSA-szint átlagosan $59,2 (\pm 126,5)$, min. 1 – max. 2500 ng/ml, a szabad/total PSA-arány pedig átlagosan 11,87% ($\pm 8,7$, min. 1 – max. 84) volt a diagnózis felállítása idején.

A Gleason score (pattern 1) átlagosan 3,16, a Gleason score (pattern 2) átlagosan 3,19, a Gleason score (1+2) pedig átlagosan 6,35 volt.

Gleason score	%
3+3	15,4
3+4	19,5
4+3	5,2
4+4	9,3
4+5	3,6
5+4	3,1
5+5	2,4
egyéb	4,6

A diagnózis felállításkor a 153 beteg (14,4%) esetén igazoltak metastasist, ezek 103 (67,3%) esetben csontáttétet, 40 (26,1%) esetben nyirokcsomóáttétet, 5 (3,3%) esetben

csont- és nyirokcsomóáttétet, 3 (2%) esetben májáttétet, 2 (1,3%) esetben pedig egyéb áttétet igazoltak, de egyszerre több is előfordulhatott.

A betegek 85%-a (953 beteg) esetén első kezelésként a leggyakrabban antiandrogén terápiát alkalmaztak, a totál androgénblokádnak gyakorisága 38,5% volt.

Közti időben, a kontrollok során a totál androgénblokádnak volt a leggyakrabban alkalmazott terápia, a kezelésben részesülő betegek 82,3%-a esetén.

953 már kezelt beteg közül korábban mindössze 11 beteg esett át radikális prostatectomián, és a vizsgálati idő alatt 5 beteget küldtek műtételre.

Megbeszélés

A szponzoráló, a kérdőíveket összeállító cég 101 urológust kért fel a betegkérdőívek kitöltésére és a betegek követésére. A listát átnézve a válaszadók meglehetősen heterogének: 70 év feletti és friss szakvizsgás urológus, szexológus, andrológus, klinikus, kórházban, szakrendelőben és magánszférában dolgozó.

Az orvosok hagyományosan „nem kedvelik” a dokumentálást, valószínűleg a válaszadók között is volt hiányosan, pontatlanul kitöltő.

Számolni kell azzal is, hogy a betegek időnként „cikázni” urológus és urológus között, de eljuthatnak onkológushoz is, radioterapeutához is urológus tudta nélkül.

Előfordulhat, hogy szakrendelőből küld urológus intézetbe beteget, ahol más döntés születik, mint amilyen intencióval a beutalás történt, a beküldő esetleg erről nincs informálva.

Az intézetbe kerülő beteg az onkoteam-megbeszélés után „jut tovább”.

Korrektek az iniciális adatok. Kor, családi anamnézis, BMI. Ugyancsak a kiindulási adatok, PSA, rectalis, labor- és UH vizsgálati eredmények.

Az átlagéletkor 71 év, ami inkább elgondolkodtató, hogy a legfiatalabb beteg 44 éves! A 4%-os előfordulás a rokonok között reálisnak tűnik. A betegek gyakran nem tesznek különbséget rokonaik jó- és rosszindulatú betegségei között! A szűrővizsgálat során diagnosztizált, kórismézett 80 év feletti 24,4%-os aránya magas. Kérdés, hogy a beteg „szűrővizsgálatra” ment-e, vagy panasza volt és egyben a „rákszűrés” is megtörtént. Utóbbi a valószínűbb.

Ha a betegek átlagéletkora 71 év volt, nem meglepő, hogy a meglévő tünetek között a vizeleti panasz a leggyakoribb.

Természetes, hogy mindenkinél történt rectalis vizsgálat, jó, hogy magas a hasi- és kismencedei UH arány: Csontscintigráfia „csak” 75%-ban történt, de a 43%-os CT a magyarázat; a CT-n a csontáttét is kórismézhető.

A pontos TNM klinikai vizsgálatokkal (RD, ultrahang) csak nagy hibahatárral adható meg, az N stádiumról nyilatkozni nem lehet. Ezért is a nagy variáció, tévedési lehetőség. Pontos stádium meghatározás csak radikálisan eltávolított makroblokkból lehetséges.

A kezdeti PSA-szint $59,2 \pm 126,5$ (min-max:1-2500) volt. Ez csupán azt jelenti, hogy volt kezelt a betegek között, és sok az előrehaladt metastasisos beteg. Az átlag Gleason score: 6,35 (2-10) volt. A 2-es Gleason sum arra utal, hogy a régi beosztás alapján 1+1=2 beteg is volt, amely klasszifikáció ma már nem érvényes. Lehet, hogy ha minden blokkot „reklasszifikálnánk”, az átlag 6,35 helyett, akár 7,35 is lehetne.

A leggyakoribb 3+4=7 (19,5%) is az előbbiekre utal. A 14,4%-os M+ betegek aránya a kuratív kezelés lehetősége szempontjából kedvezőtlen.

A kezeléseket értékelése sem egyszerű a többféle terápia és azok kombinálása miatt. Egészen biztos, a radikális prostatectomia aránya alacsony, de ez nem tükrözheti a valóságot, mert évente több mint 500 műtétet végzünk.

Több lokális kiterjedésű beteget sugarazhatnánk, de sok beteg másodlagosan, progresszió, PSA recidíva miatt kerül sugárkezelésre.

Bizonyára több orchietomia is kellene, hogy történjen, de az interneten „tájékozott” beteg a kémiai kasztrációt preferálja.

A primer és másodlagos hormonterápia a legelterjedtebb. A vizsgált időszakban a TAB volt a leggyakrabban alkalmazott kezelés, ez az OEP-rendelkezés alapján 2012-ben megváltozott.

A mitoxantron-, taxán-kezelést lényegében az onkológiai osztályok végzik, ezért ez a statisztikában nem jelenik meg. A biszfoszfonát-kezelés is alul van reprezentálva, de többnyire nem urológusok végzik a kezelést.

A kezelés eredményességét mégis tükrözi, hogy az utolsó vizit PSA-értéke a nadír alatt volt, 2,66 ng/ml.

Az 1. vizit idején a leggyakrabban jelentkező panasz a potenciazavar (70,2%), a vizeleti zavar (55,6%) és a hóhulámok (46%) voltak. Volt olyan beteg is, akinél egyszerre több panasz is fennállt. A betegek legnagyobb arányánál (31,3%) egyszerre több panasz is fennállt.

Az UH-vizsgálat során a betegek 1,4%-ánál volt vesepangás, 5,7% esetén jelentős residuum.

A betegek 10,5%-a esetén volt se-kreatininszint emelkedés, 10,5%-nál Hgb-csökkenés és 2,6%-ban LDH enzimaktivitás-növekedést észleltek.

A totál PSA átlagosan 10,99 ng/ml volt az első vizit idején. A vizsgálatban részt vevő betegek 55,1%-át rendszeresen működő uro-onko-team bevonásával kezelték. Azon betegek esetében, akiknél nem vontak be uro-onko-teamet, 10,5-ban küldte az orvos a beteget onkológushoz.

A 2. vizitet 1111 beteg folytatta, és a betegek 0,5%-a esetén történt az alapbetegséggel összefüggő esemény.

Az orvosok válaszai alapján a betegek 0,4%-ában történt terápiaváltás, ezen betegek 75%-a esetén terápiás elégtelenség miatt.

A PSA totál átlagosan 5,75 ng/ml volt a 2. vizit idején, tehát felére csökkent.

A 2. vizit idején a leggyakrabban totál androgénblokádot alkalmaztak (88,8%).

A 3. viziten 1083 beteg adatait rögzítették, a PSA totál átlagosan 5,81 ng/ml volt, változatlan.

A 3. vizit idején a leggyakrabban totál androgénblokádot alkalmaztak (93,6%).

A 4. viziten 1033 beteg jelent meg a PSA totál átlagosan 3,66 ng/ml volt, tovább javult.

A 5. viziten 939 beteget vizsgáltak meg az urológusok a PSA totál átlagosan 2,66 ng/ml volt, teljesen elfogadható érték.

A vizsgálatot 923 beteg fejezte be. A vizsgálat során a elemzett populációból 33 beteg halt meg, a halál oka a betegek 35,7%-ánál prosztata karcinóma következménye volt.

Összefoglalás

101 urológus, 101 szemlélet európai és magyar guidelineok ellenére is. Különböző gyakorlat, előképzettség, olvasottság befolyásolja a vizsgálatokat és kezeléseket.

Véleményt csak nagyon óvatosan lehet mondani. Sok a hormonális, kevés a sugárkezelés és a műtéti beavatkozás, ismeretlen a metasztázis kezelés és a kemoterápia aránya. Rehabilitáció, best care, fájdalomcsillapításról egy másik felmérés során tájékozódhatunk.

Urofarsang 2013.

Február 15–16-án 26. alkalommal került megrendezésre a magyar urológia egyik leghosszabb múltra visszatekintő rendezvénye, a Fűvészkerti Urológus Napok.

A tudományos programot *prof. Nyirády Péter* köszöntő szavai vezették be. Ezt követően az ország minden részéből érkező résztvevők, *prof. Romics Imre* előadásában áttekinthették az elmúlt 15 év FUN-jainak gazdag programját: a számos külföldi, neves meghívott előadót, a határterületszaktmák képviselőinek részvételét és a számtalan hasznos, érdekfeszítő előadást, amely a hazai urológusok alaposabb tudását és szélesebb látókörét szolgálták. A tudományos program folytatásában *prof. Hardev Pandha*, Guildfordból, az Egyesült Királyságból, egy új, igen reményteljes biomarker, az Engrailed-2, szerepéről beszélt prosztata, illetve húgyhólyagdaganat esetén, majd *prof. Jerzy Gajewsky*, Halifaxból, a sacralis neuronmoduláció alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatának összefoglalását adta, különböző vizelet ürítési és vizelet visszatartási rendellenességek esetén.

A külföldi vendégelőadókat, hazai meghívott előadók követték. *Prof. Langer Róbert* előadásában a vese autotranszplantációjának jelentőségéről, indikációiról, valamint *Ullmann Imre*, az eljárás kidolgozásában végzett úttörő munkájáról beszélt. Ezt követően *prof. Farkas László*, hazánk kiemelkedő szakértőjeként, a pécsi Urológiai Klinika hat évtizedes eredményeit ismertette az előrehaladott heredaganatos beteg kezelésében, különös tekintettel a retroperitonealis nyirokcsomó eltávolításra. Keszthelyi Attila, egyetemi adjunktus a szubtrópusi övezetben, a húgyhólyag daganatok kialakulásban jelentős Schistosomiasisról tartott figyelemfelkeltő előadást. Az ebédszünetet követően, előadásában *Majoros Attila*, egyetemi adjunktus a BPH okozta alsó húgyúti obstrukciótól szenvedő betegek terápiához való viszonyulását, compliance-ét új szempontként állította a hallgatóság elé. Kopa Zsolt a varicocele meddőségben betöltött szerepének, diagnosztikájának és kezelési lehetőségeinek legfrissebb összegzését adta.

A FUN-on immár hagyományosnak számító bon-bon, megjelentetés előadás során olyan közéleti személyiségek, tudósok, politikusok beszélnek munkájukról, életükről, szakterületükről, akik méltán számíthatnak a résztvevők érdeklődésére. Ezen előadások mindig üdítő színfoltjai a tartalmas programnak. Korábban előadást tartottak: *Habsburg Ottó*, *Andy Vajna*, *Kozma Imre*, *Pozsgai Imre*, *Romsics Ignác*, *Kun Miklós*,

Szörényi Levente, *Kisteleki István*, *Nanovfszky György*, *Vajda Sándor*. Idén *Gecsényi Lajos*, az Országos Levéltár egykori főigazgatója a magyar történelem egy-egy jelentős írott emlékének bemutatásával keltette fel a hallgatóság érdeklődését, a levéltár munkája iránt.

Riesz Péter az urológia három „leg”-jéről, a BPH-ról, a prostatitisről és a korai magömlésről tartott átfogó képet nyújtó előadást. *Majoros Attila* a vizelet inkontinencia korszerű kezelését a konzervatív kezeléstől, a műsphincter beültetésig tárgyalta, a komplikáltabb esetek centrumokban való ellátásának fontosságát hangsúlyozva.

A programban újdonságként szereplő kerekasztal beszélgetések nagy sikert arattak a hallgatóság körében. Péntek délután *Szendrői Attila* moderálásával *Bata Pál* radiológiai, *Deák Pál Ákos* transzplantációs sebészeti, *Riesz Péter* uroonkológiai, *Szász Marcell* és *Székely Eszter* patológiai szemszögből tárgyalta a veserák időszerű kérdéseit, a diagnosztikától, az adjuváns terápiaig. Szombat délelőtt hasonló keretek között *Romics professzor* vezetésével, *Ágoston Péter* onkoradiológiai, *Horváth András* uroonkológiai, *Kovács Gábor*, *prof. Nyirády Péter* és *Szabó János* urológus sebészi szempontból vitatott meg érdekes prostata carcinomás eseteket.

Végül, de nem utolsó sorban, a poszter szekcióban számos érdekes eset, rövid összefoglalás kapcsán, a fiatal generáció tagjai kaptak lehetőséget a be- illetve megmutatkozásra. A rendezvényt Nyirády professzor búcsúzó szavai, valamint tesztvizsga zárta.

Meg kell még említenünk, hogy a két napos esemény nem csak a tudományos töltekezésre, hanem a péntek esti bankett vacsora folytán az egymással való ismerkedésre, régi barátságok ápolására és természetesen szórakozásra is remek lehetőség volt.

Remélhetőleg e néhány sor híven visszatükrözte a rendezvény szervezőinek kiváló munkáját. Talán felelevenített a résztvevőkben néhány olyan érdekes, új információt, amely a mindennapokban hasznosnak bizonyulhat. Azok számára pedig, akik nem tudtak részt venni, remélem kedvet csináltunk a következő évi alkalomhoz.

Találkozunk 2014-ben is a Fűvészkerti Urológus Napokon.

dr. Bécsi Áron

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

Újdonságok az uroonkológiában – a 2013-évi eddigi kongresszusok alapján

Több onkológiai kongresszus kiemelt helyen foglalkozott az uroonkológiai daganatok kezelésével, illetve az itt végbement változásokkal. Januárban a Urogenitális (GU) ASCO májusban az ASCO, júniusban a POST-ASCO kongresszusok tapasztalatai alapján a teljesség igénye nélkül a szervek szerinti lebontásban a következő érdekességeket emelem ki.

PROSZTATARÁK

A betegtájékoztató kiemelt jelentőséget kapott. Már a PSA-vizsgálat elvégzésénél tudnia kell a páciensnek, hogy a kórkép megállapítása túlkezeléssel járhat. Amerika adatai szerint ez az overtreatment 60–67%-os lehet. Az aktív surveillance egyre inkább teret hódít, Angliában már több ilyen történik, mint radikális műtét. Kritériuma 70 év felett 15, ezalatt 10ng/ml-es PSA, évenkénti mintavétel, itt a 3+4-es Gleason score (csak a PSA követés kevés). Lokálisan előrehaladott daganat esetén a radikális prostatectomiák indikációja egyértelműen kiteljesedik az adjuváns multimodularis kezelések alkalmazásával. Egyre több adat gyűlik a prosztatadaganat, és a gyulladást és atrophit is tartalmazó szövettani leletek együttes előfordulásáról. Ezzel kapcsolatban új fogalmat is meg kell jegyeznünk, a PIA: proliferatív intraductalis atrophia. A képkalkotók szerepe egyre inkább egyértelművé válik a radiális műtét megítélésekor, a hagyományos CT-vizsgálatot a korszerű MR-vizsgálatok egyre inkább kiszorítják. A célzott mintavételhez és a műtét megtervezéséhez a pontos képdiagnosztika igen hasznos segítség lehet. A nagy kockázatú daganatok sugárkezelésénél az eddig alkalmazott 3 éves hormonkezelés helyett elegendőnek tűnik a 18 hónapos gyógyszeres terápia.

Pozitív sebési szél esetén az adjuváns sugárkezelés előnye bizonyított, különösen ha a PSA duplázódási ideje 6 hónap alatti. Érdekes vizsgálatok folynak a sugárkezelés és a célzott daganatgátló szerek együttes alkalmazásával. Gyulladásos komponens mellett a sugárkezelés indikációja vitatott. Az intermittáló gyógyszeres kezelés visszatérő téma, egyre több adat gyűlik össze az ilyen módon végzett dutasterid preventív kezeléséről. Az androgén receptorgátló

szerek alkalmazása továbbra is keresi a helyét, már nemcsak a kemoterápia utáni másodvonalban, hanem a citosztatikus kezelés előtt is egyértelmű előnyét igazolták. További lehetősége lehet a hormonkezelés kezdeti kialakításában is. A szteroidok szerepe vitatott, a kemoterápia elhagyását követően folyamatos alkalmazásuk nem előnyös, enzalutamid mellett nem is szükséges. Csontáttétek kezelésekor egyértelmű, túlélést is befolyásoló hatása van a Radium 223 vegyületnek. A zoledronsav alkalmazása hormon szenzitív stádiumban nem hozott egyértelmű előnyt.

UROTHEL DAGANATOK

Az átmenti sejtes felszínes daganatok további kezelésében nagy szerepe lehet a különböző patológiai sajátosságoknak. A lymphogén invázióknak kiemelt jelentősége van, egyes előadók szerint jelentősége csaknem egyenértékű a patológiai stádiummal. A ritkább, mikropapillaris tumrok is agresszív kezelést indikálnak, a mielőbbi cystectomy elvégzése ajánlott. Onkológusok egyre többször ajánlják a neoadjuváns kemoterápia elvégzését radikális cystectomiát megelőzően, bár a rutinszerűen alkalmazott gemcitabinkezelés hatásosságát klinikai vizsgálatokból még nem ismerjük részletesen. Ellenérv lehet, hogy a kezelést követően egyes kutatócsoportok szerint a T0 stádium a 40%-ot elérheti, valamint hogy magasabb a thromboemboliás szövődmény is. Az adjuváns kemoterápia megfelelő indikációval (N+, R+) történő elvégzése egyértelmű túlélési előnyt adhat, érdekes, hogy a régebbi „gold standard” M-VAC-kezelés itt eredményesebbnek bizonyul. Amennyiben gyengébb állapotú, vagy jelentősen beszűkült vesefunkciójú betegeket kezelünk, a platina alapú vegyületek elhagyása válhat szükségessé, itt elfogadott a gemcitabin monoterápia is.

Érdekes adat volt, hogy egyes szerzők szerint a primer és a salvage cystect. eredményei közel azonosak. Képkalkotók elvégzése cystectomy előtt mindenképpen szükséges, értékéből viszont levon, hogy 42–46% upgrade, viszont csak 5% downstaging aránya. Az N stádium megítélésében 19% tévedési ráta. Hazánkban csaknem akadémikus kérdés, hogy ortotopikus hólyag végezhető-e 75 év felett?

Megítélésében nem feltétlen a kor, hanem a biológiai állapot mérvadó. Az eredményeket feltétlenül befolyásolja a műtéti gyakorlat, évi 50 feletti műtétszámot határozták meg centrum megjelölésnek. A 80 év feletti invazív hólyagtumoros betegek aránya elérheti a 27%-ot, itt a kemo-irradiáció elvégzése megfontolandó. A sugárkezelés kemoterápiával történő kiegészítését ebben a korcsoportban is feltétlenül ajánlják. Előtte szigorú követelmény a maximális TUR!

VESETUMOROK

Meglepően sok előadás, poszter szólt a 4 cm-nél kisebb daganatok egyszerű megfigyeléséről, amelyet csaknem kizáróan idősebbeknél, illetve jelentős társbetegségek megléte esetén javasolták, megjegyezvén azt, hogy széles indikáció mellett ez az összes daganat kétharmadát is kiteheti. A tumor specifikus túlélésben kis különbséget találtak. Gyökeresen változott az elektív indikációval végzett 4 cm a reszekció felső határa is, nem a daganat mérete, hanem anatómiai elhelyezkedése látszik elsődlegesnek. Kis vesedaganatok esetén többször végezhetnének biopsziát, bár a fentiek figyelembevételével már a 4 cm alatti méret is kicsinek számíthat. Egy poszter szerint követésük alatt 36-ból 1 progrediált (3 év alatt 42-ből 5). A követés módszere szerint az első évben 3 havonta, a 2. évben 6 havonta végzett képalkotó vizsgálat. Élő kérdés a radikális vagy parciális nephrectomia indikációja. Egy EORTC vizsgálat alapján a radikális műtét többször végzendő, a fenti ellentmondására való tekintettel a vizsgálat bevonási kritériumait vizsgálják. A probléma nem egyszerű, talán ezért alkotott Kattan: új nomogramot ezúttal a vesetumorok kezelésére. Neoadjuváns célzott kezelés nem hozott előnyt az áttétes vesedaganatok kezelésében, bár megjegyzendő, hogy kis esetszám alapján tették ezt a megjegyzést. További érdekes kérdés a veseciszták problematikája. Bosniak II beosztás esetén az „imaging surveillance” elfogadott, míg III-IV közötti stádium már beavatkozás indikációja lehet. A vesesejtes daganat 10%-a cisztikus tumorból képződik Bosniak III: cysta esetén 40%, IV:-es mellett 50% a malignitás valószínűsége. Az áttétes vesedaganatok szekvenciális kezelése izgalmas téma: érdekes megfigyelés, miszerint jobb eredmények

szülehetnek, ha nem egyértelműen guide-line szerint végezzük a kezelést. Természetesen a finanszírozás minden országban különbözőképpen befolyásolja ezt a stratégiát. A kombinált célzott kezelések nem hoztak előnyt az áttétes vesedaganat kezelésében. Feltűnően jó eredményt közöltek viszont az IL+ sorafenib kombinációval kapcsolatban. Többekben felvetődött ez alapján a kérdés a „personalised immunotherapy” további alkalmazásával kapcsolatban. Új vizsgálat az áttétes vesesejtes daganat esetén végzett leukoferezissel is történik (AGS 003) kezdeti eredmények 3 hónapos túlélési előnyt igazoltak. Visszatérő probléma a vese sarcomatoid tumorainak kezelése: a célzott kezelés itt is hatásos, de nem olyan mértékben (alig több, mint 50%-ban) mint a konvencionális RCC esetén. A szisztémás kemoterápia adhat további túlélési előnyt. Viscerális áttétek esetén a túlélés 2 év alatti labor eredmények közül a CRP itt is prognosztikus értékű lehet. Új az, amit régebben elvetettek? Sugárkezelést egyes tanulmányok hatékonynak találtak akkor is, ha nemcsak a csont áttétekre irányultak. Magyarozatként speciális immunreakció meglétét tartják valószínűnek.

HEREDAGANAT

Az I. stádiumú seminomák esetén egyre ritkábban alkalmaznak kiegészítő kezelést, még ér-nyirokér invázió esetében sem. Ismét több előadás szólt a szervmegtartó műtétekről kétoldali daganatok vagy soliter here esetén. Alapfeltétel a biztos negatív sebési szél, ezért csak centrumokban ajánlják elvégzését, leginkább seminoma esetén. Meglepő volt, hogy a betegek 75%-nál nem alkalmazták a szokásos adjuváns besugárzást, a tesztoszteron szintet így a normális tartományban tudták tartani. Az RLA indikációja tovább szűkül, ha lehetséges legtöbbször laparoscopos vagy robot módszerrel.

Az őszi ESMO-n elhangzott urológiai eredményekről következő számunkban fogunk beszámolni.

dr. Szűcs Miklós

*Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika,
Budapest*

ROWAtinex®

lágycapszula • belsőlegesen oldatos cseppek

- Vese- és húgyúti megbetegedések és tüneteinek kezelésére
- Vese- vagy húgyvezetékben lévő kő esetén
- Újbóli kőképződés
- Görcsoldó
(vesekő, húgyvezetékben lévő kő esetén)
- Gyulladáscsökkentő
- Enyhe húgyúti fertőzések esetén
(vizeletelválasztás elősegítése, enyhe antibakteriális hatás, görcsoldás)
- Növényi eredetű, tisztított hatóanyagok

Cseppek: gyors hatás elérésére

- pl. görcsoldás
- kockacukorra, egyéb élelemre cseppentve, bőséges folyadékkal leöblítve



Kapszula: kúraszerű kezelésre

Vesekímélő
étrend:
www.satco.hu

VÉNY NÉLKÜL, GYÓGYSZERTÁRAKBAN KAPHATÓ GYÓGYSZER!

sAtco

SATCO Kft.

Tel.: (+36-1) 371-0530

Fax: (+36-1) 371-0531

E-mail: satco@satco.t-online.hu

www.satco.hu

www.rowatinex.hu



ROWA®

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

BPH kezelése - 1 lépésben



A Duodart egyedülálló módon egyetlen kapszulában, gyorsan javítja a tüneteket és tartós hatást biztosít az AUR és a BPH műtéti beavatkozás kockázatának csökkentésében a tamsulosinnal szemben.^{1,2}

DUODART® 
(dutasteride/tamsulosin HCL) kapszula

Fedezze fel a különbséget

DUODART 0,4mg/0,5mg kemény kapszula RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Hatóanyag: 0,4 mg tamszulinhidroklorid (mely megfelel 0,367 mg tamszulinának) és 0,5 mg dutasterid kemény kapszulánként. **Javallat:** Közepesen súlyos és súlyos benignus prosztata hyperplasia (BPH) kezelése. Az akut vizeletretenció és a sebési beavatkozás kockázatának csökkentése közepesen súlyos és súlyos BPH-ban szenvedő betegeknek. **Adagolás:** Félinőttek (beleértve az időskorúakat is): A Duodart ajánlott adagja napi egy kapszula (0,5 mg/0,4 mg) szájon át bevéve, kb. 30 perccel ugyanazon étkezés után minden nap. A kapszulát egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni vagy kinyitni. A kemény héjú kapszulában található dutasterid kapszula tartalmával való érintkezés a száj- vagy toronykákhártya irritációját okozhatja. **Ellenjavallatok:** nőknek, gyermekeknek és serdülőkorúaknak, dutasteriddel, egyéb 5-alfa-reduktáz gátlókkal, tamszulinnal (ideértve a tamszulin-ozta angiodémát is) vagy a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén, ha az anamnézisében előfordult orthostaticus hypotonia, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. **Különleges figyelmeztetések:** A kombinációs terápia a mellékhatás-kockázat (beleértve a szívelégtelenséget) potenciális emelkedése miatt a kockázatalény körültekintő mérlegelése és az alternatív kezelési lehetőségek, köztük a monoterápiák szám-bavetele után rendelhető. A Duodart-ot kapó betegnek 6 hónappal a Duodart-kezelés kezdetét követően új PSA alapértéket kell megállapítani. Ezt követően ajánlott a PSA értékek rendszeres ellenőrzése. A PSA érték Duodart-kezelés során bekövetkező bármilyen igazolt megemelkedése a legacsonyabb szinthez képest prosztatarákot (különösen előrehaladott prosztatarákot) jelezhet vagy a Duodart kezeléssel kapcsolatos non-compliance-re utalhat. Egy fokozott prosztatarák-kockázati férfiak körében végzett klinikai vizsgálat (a REDUCE vizsgálat) a 8-10 Gleason pontszámú prosztatarák nagyobb incidenciáját mutatta a dutasteriddel szedő betegeknek a placebo-csoport-hoz képest. A dutasterid és az előrehaladott stádiumú prosztatarák közötti kapcsolat nem világos.

A Duodart-ot szedő férfiaknál a prosztatarák kockázatának rendszeres értékelése szükséges, beleértve a PSA-vizsgálatot. Súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance kevesebb, mint 10 ml/perc) szenvedő betegek kezelését körültekintően kell elkészíteni, mivel ilyen betegeknek nem történtek vizsgálatok. Duodartkezelést elkezdő betegeket figyelmeztetni kell, hogy az ortosztatikus hypotonia első jeleinek (szédülés, gyengeség) észlelésekor üljenek le vagy fekjöjdenek le, amíg a tünetek el nem múlnak. Ezért a Duodartkezelés megkezdése nem ajánlott azon betegek esetében, akiknél szürkehályog műtétet terveznek. Hasznosnak bizonyulhat a tamszulin felfüggesztése 12 héttel a szürkehályog műtét előtt. A dutasterid a bőrön keresztül felszívódik. A Duodartot nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknek. Ényhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a Duodart alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A dutasteridet klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatali követő időszakban szedő férfiak körében emlőrákot jelentettek. Az orvosoknak arra kell utasítaniuk betegeiket, hogy azonnal jelezzék, ha bármilyen változást tapasztalnak (pl. csomókat vagy a mellbimbó váladékozását) a mellszövetükben. Jelenleg nem tisztázott, hogy van-e ok-okozati kapcsolat a férfi emlőrák és a dutasterid hosszú időtartamú alkalmazása között. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A Duodarttal nem végeztek interakciós vizsgálatokat. A dutasterid főleg metabolizmus révén eliminálódik. A dutasterid tartós együtáadás olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzim erős inhibitorai (pl. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol szájon át adva), a dutasterid szérumszintjének emelkedését okozhatja. A dutasterid nincs hatással sem a warfarin, sem a digoxin farmakokinetikájára. Dutasterid-tamszulin nem alkalmazható más 5-alfa-1-adrenoglikokollal együtt. Körültekintően kell eljárni, ha dutasterid-tamszulinot cimetidinnel adnak együtt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** impotencia, megváltozott libido, ejakulációs zavarok, emió rendellenességek, szédülés. Nem gyakori: alopecia (főként a testszőrzet hullása), hypertichosis. A REDUCE vizsgálat kimutatta, hogy a dutasteriddel kezelt férfiaknál a placebo csoporttal szemben nagyobb volt a 8-10 Gleason pontszámú

prosztarák incidenciája. Nem állapították meg, hogy a dutasterid prosztata-térfogatot csökkentő hatása vagy más vizsgálatokkal kapcsolatos tényezők befolyásolták-e vizsgálat eredményeit.

A szűvelőellenőrzés dátuma: 2012. 03. 18.

Kiadhatóság: Szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J), TB támogatás, ár:

	Erdőbő, ár	Normális támogatás (25%)	
		DEP támogatás mentése	Beteg térbeli díja
Duodart 0,4 mg/0,5 mg kemény kapszula 30x	7.433 Ft	1.125 Ft	6.308 Ft
Duodart 0,4 mg/0,5 mg kemény kapszula 90x	20.219 Ft	3.376 Ft	16.843 Ft

www.oep.hu - 2013. április 1-étől

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

További információért forduljon képviseletünkhez: GlaxoSmithKline Kft., 1124 Budapest, Csörsz u. 43. Tel: 225-5300, fax: 225-5302, www.gsk.hu

Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentsen a Hungary.PH_Safety@gsk.com e-mail címen vagy a +36/1-22-55-300 telefonszámon!

Referencia:

- Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010; 57: 123-131.
- Duodart alkalmazási előírás 2012. 03. 18.



GlaxoSmithKline