

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 prosztatatakarcinóma. 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, 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. **Oszályozás:** 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.

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**

Képpalkotó eljárások
Gődény 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 hirdetések és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írás és a kiadó által készített grafikái anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

TARTALOM

Impresszum	50
Bevezető	51
„Ten years after” - Tíz éves az Uroonkológia folyóirat	77
A metasztatizáló világossejtes veserák prognózisának előrejelzése microarray vizsgálatok alapján Prediction of metastatic clear cell renal carcinoma prognosis on the base of microarray research <i>Mihály Zsuzsanna, Sztupinszki Zsófia, Szendrői Attila, Szűcs Miklós, Nyirády Péter, Györffy Balázs</i>	78
Bulky nyirokcsomó áttétet okozó veserákos beteg 10 éves túlélése 10-year survival of a kidney cancer patient with bulky lymph node metastasis <i>Szabó Balázs, Szendrői Attila, Szűcs Miklós, Romics Imre</i>	85
Zsírmentes angiomyolipoma Non-fat angiomyolipoma <i>Vargha Judit, Szendrői Attila, Nyirády Péter, Bata Pál, Borka Katalin</i>	87
Prosztatarák – DGU Kongresszus	89
Empirikus antibiotikum-terápia alkalmazása megemelkedett prosztataspecifikus antigén (PSA) szint esetén: randomizált, prospektív, kontrollált, több intézményben végzett vizsgálat eredményei	90
Betegválasztás és szövettani eredmények a jelenleg rendelkezésre álló szoros megfigyelési protokollok alapján	91
Dr. Hamvas Antal 70 éves	93
TURKÁLÓ – EAU Kongresszus, 1986, Budapest	94
In memoriam - Prof. Dr. Rosdy Ernő	96

Címlap: Endoszkópos alkatrészek a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának gyűjteményéből.



Zoledronsav Richter®



Megtart és erősít

Csontmetasztázissal járó malignus daganatok csontrendszeri szövődményeinek megelőzésére és tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére¹

Erős csontreszorpció-gátlás + daganatellenes hatás: hatékony SRE prevenció javuló életminőség mellett²



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: + 36 1 431 4026 www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági Osztály: +36 1 505 7032 drugsafety@richter.hu

Gyógyszerkészítmény neve: Zoledronsav Richter® 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz. Hatóanyag: 4 mg zoledronsav monohidrát formájában. Terápiás javallatok: Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegeknél szenvedő fejfájás, csontrendszeri érintő eseményeinek (patológias törések, csigolya-kompressió, csont-betegségek) megelőzése. Tumor indukálta hypercalcaemia (TtH) kezelése. Tumor által indukált hypercalcaemia (TtH) kezelése. Tumor indukálta hypercalcaemia (TtH) megelőzése. Tumor által indukált hypercalcaemia (TtH) kezelése. Tumor indukálta hypercalcaemia (TtH) megelőzése. Tumor által indukált hypercalcaemia (TtH) kezelése.

Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegeknél szenvedő fejfájás, csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzése az ajánlott dózis 4 mg zoledronsav 3-4 hetente. A betegnek a Zoledronsav Richter® kezelés mellett per os napi 500 mg kalciumpoliét és 400 NE D-vitamint is kell kapnia. Tumor által indukált hypercalcaemia (TtH) kezelése (az albuminra korrigált szérumszámérték $\geq 12,0$ mg/dl vagy $3,0$ mmol/l) az ajánlott dózis egy egyszeri 4 mg-os zoledronsav A Zoledronsav Richter® 5 ml koncentrátumot vagy az előírt koncentrátum mennyiségét a beadás előtt tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes oldatos infúzióval (0,9%-os [m/v] nátrium-klorid vagy 5%-os [m/v] glükóz). Az így készített oldatot egyedül intravénás oldatként, elkülönített infúziós szerekkel át kell beadni. A Zoledronsav Richter®-t nem szabad kalciumot vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, mint például Ringer-laktát oldatos infúzióval elegyíteni, és külön infúziós szerekkel át kell beadni. A kezelés hatásának kialakulása 2-3 hónap. Az enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek csökkentett Zoledronsav Richter® dózisok alkalmazása javasolt. A TtH mellett súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek Zoledronsav Richter®-kezelése csak a várható kockázat és előny mérlegelése után lehetséges. A terápia megkezdése előtt a betegnek kellően hidratálni kell. Előjuttatott: szoptatás, a készítmény hatóanyagával, más biszofonáttal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Gyakori mellékhatások: hypophosphataemia, hypocalcaemia, anémia, fejfájás, láz, influenza-szerű tünetek, hányinger, hányás, conjunctivitis, myalgia, arthralgia, szérumszámérték emelkedése. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: A Zoledronsav Richter® alkalmazása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg megfelelően hidratált-e. A szérumszámérték, foszfát- és magnéziumszint rendszeres ellenőrzése javasolt. Minden kezelés előtt a szérumszámérték szintjének ellenőrzése szükséges. Erythra-mérsékelt fokú veseelégtelenség esetén a dózis módosítása javasolt, súlyos veseelégtelenség esetén a kezelés nem javasolt. A Zoledronsav Richter® kezelés felülvizsgálata, ha a kezelés alatt a veseelégtelenség romlása alakul ki. Az állkapocs osteonecrosis (ONJ) veszélye miatt az ONJ kockázatát csökkentő intézkedéseket (pl. daganat, kemoterápia, kortikoszteroidok, rossz szájápolás) el kell végezni a kezelés megkezdése előtt. A kezelés alatt az ONJ kockázatát csökkentő intézkedéseket (pl. daganat, kemoterápia, kortikoszteroidok, rossz szájápolás) el kell végezni a kezelés megkezdése előtt. A kezelés alatt az ONJ kockázatát csökkentő intézkedéseket (pl. daganat, kemoterápia, kortikoszteroidok, rossz szájápolás) el kell végezni a kezelés megkezdése előtt. A kezelés alatt az ONJ kockázatát csökkentő intézkedéseket (pl. daganat, kemoterápia, kortikoszteroidok, rossz szájápolás) el kell végezni a kezelés megkezdése előtt.

Hivatkozás: 1: Zoledronsav Richter hivatalos alkalmazási előírát, www.ogyi.hu
2: Wartyk A et al Br J Cancer. 2005 May 23;92(10):1869-76.

Kedves Kolléganő/Úr!



A következő oldalon „Ten years after” címmel emlékeztem a lap elmúlt 10 évéről.

A 10 éves fénykép is lecserélésre érdemes, így most – tréfából – 44 years after címet adhatnánk 1989-ben rajzolt önarcképemnek. A fedőlapra is kerülhetett volna az Urológiai Klinika múzeumából...!

Félre a tréfát, inkább olvassuk el a friss Babics-díjas Mihály Zsuzsanna Ph.D-hallgató dolgozatát. Nagy szorgalommal gyűjti – több mint egy éve – klinikánk vesedaganatos betegeit és végzi microarray vizsgálatait. Nem eredménytelenül! Szabó Balázs tankönyvi adatokat meghazudtoló esetet ismertet. Emlékszem a műtétre. Végig paraaortikusan cseresznyényi és nagyobb nyirokcsomói voltak. A

Chevron-metszést egy mediánnal kiegészítettük. Öt év után eltűnt a szemem elől. Tavaly bejött a klinikára a műtét 10. évfordulóján. Egymás nyakába ugorva örültünk az életnek, és adtunk hálát az égieknek.

Egy grázi osztrák-bajor kongresszuson tartottam egyszer előadást „nem tankönyvszerűen” viselkedő vesedaganatokról. Ott mutattam be egy olyan esetet, mint Vargha Judit és munkatársai. De olyat is, ami egyértelműen AML-nek nézett ki és vesesejtes carcinoma lett.

Az 1986-os EAU kongresszus dokumentációit megtaláltam Balogh professzor iratai között. A legutóbbi EAU történelmi szekciójában volt erről egy poszterem is. Ennek írásos változatát mutatom most be.

A DGU-n elsősorban a daganatos szekciókat ültem végig. A prosztatatarákos prezentációkról állítottam össze egy kis csokrot.

Egy szomorú megemlékezés Rosdy Ernőről, és egy vidám 70. születésnap.

Romics Imre

Ten years after

Mi öregek még emlékszünk a hatvanas-hetvenes években, a címben jelölt Woodstockot is megjárt együttesre, amelynek szólógitárosa *Alvin Lee* volt.

Tíz év eltelt az Uroonkológia első számának megjelenése óta is. Az olvasó a X. évfolyam 4. számát tartja kezében.

Elindulásának voltak szubjektív okai is 2002-ben. Erről majd az emlékirataimban, bár ilyet írni egyelőre nem tervezek. Az objektív oka az uroonkológia széületes fejlődése, aminek írásos fórumot szeretünk volna teremteni. Gondoljuk csak el, a mi kezdő korunkban nem volt prosztatabiopszia, tapintás alapján végeztük az egyetlen létező terápiát, a kasztrációt, mely később ösztrogénnel társult. Nem volt tumormarker és nem volt szcintigráfia. Radikális prostatectomiát egyik klinikán sem végeztek. A heretumoros betegek jó része platina hiányában meghalt, seminómások közül voltak túlélők. Vesetumor kezelése kizárólag sebészi volt, cystectomiát *Babics* és bizonyára mások is végeztek, évente néhányat. Ureterosigmoideostomiát végeztek. A felületes „papillómákat”, akkor így nevezték, elektrofurgulálták.

Nagy dolog volt a biopszia bevezetése. Megfigyeltük, hogy a hydroxyprolin a vizeletben nagyobb mennyiségben ürül metasztatikus betegekben. A tíz évvel később felfedezett PSA sokkal jobb marker lett. Az utóbbit is a klinikán határoztuk meg először. Nem volt könnyű egy cső szérumot szerezni biztosan prosztatarákos betegről, mert senki nem hitt benne. Az első antiandrogén az Androcur volt, amit a klinikán használtunk. Aztán jött 20 éve az első LHRH-analóg és a többi.

Hólyagtumor-kezelésben nem álltunk messze az „igazságtól”, amikor a 70-es évek végén egy immunstimulánsal, a levamisollal kezeltük betegeinket. A BCG is az, meg az interferon is... Az első INF-kezelést vesetumorban Németországban végeztem, aztán itthon is rutin lett.

Persze, nem miattam!

Ez egy gyenge felsorolás, de indoknak elég.

127 magyar dolgozat és 19 külföldi szerző által írt dolgozat jelent meg. A külföldiek közül, *Haas Gábor*, *Debruyne* kétszer is, *Kirkali* Törökországból, *Djozic* és *Hadzi-Djokic* Szerbiából, *Matveev* Oroszországból, *Djavan* Bécsből, *Otto* kétszer Németországból, *Heidenreich* kétszer ugyanonnan. *Krasny* Fehéroroszországból, *Kurth* Hollandiából, *Kahmann* Hamburgból. *Boja* Marosvásárhelyről – magyarul – írta dolgozatát.

A legtöbb dolgozatot urológusok írták (inkább csak az első szerző, hiszen sokszor patológus, onkológus is társszerző volt). Onkológus 12 dolgozatban volt első szerző. De más diszciplínák is szerepeltek: aneszteziológus (2), pszichiáter (1), patológus (2), igazságügyi orvostanász (1), ortopédus (1), sugárterapeuta (4), röntgenes diagnosztika (1).

De alap kutatásban jeleskedők is írtak dolgozatot (2).

Sok a fiatal szerző és egy-egy fórum volt számukra is. PhD-hallgató, sőt medikus is közölt dolgozatot. A FUN-ok absztraktjait megjelentettük, így azok idézhető előadások lettek.

Nagyszerű volt a Semmelweis Szimpózium jó pár éve, 15 külföldi előadóval, az előadásai absztraktjait egy külön számban közöltük. Beszámoltunk a klinikai, egyetemi, hazai és nemzetközi kongresszusokról. Egy-egy történeti cikk is megjelent, talán ezek száma még nőni fog.

A lapot jól kiegészíti a Magyar Uroonkológus Társaság évenkénti kongresszusai, melyek előadásainak közlése újabb lehetőség.

Nem jöhetett volna létre egy lap sem, ha gyógyszercégek nem támogatták volna az előállítás költségeit. Hálás köszönet érte mind a főszerkesztő, mind a publikálók nevében.

Egyelőre folytatjuk. Elfogy-e a pénz, vagy elfogy-e Magyarországon a csökkenő publikációs kedv, nem tudom. Remélünk.

Romics Imre
főszerkesztő

A metasztatizáló világossejtes veserák prognózisának előrejelzése microarray vizsgálatok alapján

Mihály Zsuzsanna¹, Sztupinszki Zsófia¹, Szendrői Attila², Szűcs Miklós², Nyirády Péter², Györffy Balázs¹

¹ Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

A világossejtes vesetumorer mikroarray vizsgálatainak összevetése révén új prognosztikus expressziós mintázaton alapuló biomarkereket azonosíthatunk. A biomarkerek segítségével olyan diagnosztikus információkhoz juthatunk, melyek befolyásolhatják a klinikai döntéshozatalt, ezáltal a beteg sorsát. Vizsgálatunkban a TCGA-ban és a GEO-ban publikált mikroarray adatokat feldolgozva egy 78 génes mintázatot találtunk, amely a világossejtes veserák (ccRCC) betegeket jó és rossz prognózisú csoportra választja szét. A génlistánkat összevetve az irodalomban publikált biomarkerekkel és génlistákkal 16, a világossejtes veserák prognosztikai előrejelzésével összefüggésbe hozott gént azonosítottunk. A CA4, CRP, és NPR3 gének ígéretes biomarkernek bizonyultak több, eredményeinktől független vizsgálatban is. Távlati terveink között szerepel, a gének hatékonyságának igazolása a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2011 februárja óta gyűjtött vese tumoros mintáin.

Kulcsszavak: ccRCC, mikroarray, biomarker, prognózis

Bevezetés

Magyarországon a veserákos halálozás az elmúlt 30 évben 50%-kal nőtt. Ma a veserák a 10. leggyakoribb rosszindulatú daganat, ugyanakkor a daganatos halálozási rangsorban a 12. helyen áll (1). Ez számszerűen kifejezve azt jelenti, hogy hazánkban évente körülbelül 2000 új esetet fedeznek fel és 700 beteg halálát okozzák a vese daganatos megbetegedései. Ennek egyik oka lehet, hogy míg az első stádiumú daganat esetében az 5 éves túlélés 90%, addig a negyedik stádiumban csak 30% (2).

A különböző prognosztikus és prediktív biomarkerek kutatása manapság igen divatos, hisz használatuk a klinikumban elősegíthetné az egyénre szabott, hatékonyabb terápiák

Prediction of metastatic clear cell renal carcinoma prognosis on the base of microarray research

Meta-analysis of clear cell renal carcinoma microarray datasets in combination with clinical follow-up information is an excellent opportunity to identify gene expression based prognostic biomarkers. Such biomarkers can provide new diagnostic information capable to influence clinical decision-making and consequently the patients' prognosis. In our study a 78-gene pattern was identified by employing analysis of TCGA and GEO datasets. This metagene differentiated better and worse prognostic cohorts among ccRCC patients. All together 16 genes of the pattern have already been proposed as prognostic biomarker candidates for cRCC. Overall, the genes CA4, CRP and NPR3 seem to be the most promising biomarkers. Our future goals include validation of these biomarker in a sample pool established at the Department of Urology of the Semmelweis University.

Key-words: ccRCC, mikroarray, biomarker, prognosis

alkalmazását. A világossejtes veserák esetében is ismertek prognosztikai markerek és nem metasztatikus (3–6) és áttétes (7–9) betegek részére prognosztikus nomogramokat is létrehozta. Azonban, ezen prognosztikus faktorok ismerete nem elegendő egy pontos egyénre szabott előrejelzés megállapításához. A klinikai adatokon alapuló prognosztikus nomogramok a vese tumoros betegek prognózisának előrejelzése nem megbízható.

A mikroarray vizsgálatok szélesebb körű elterjedésének, ezáltal egyre több rendelkezésre álló transzkriptomikus adatnak köszönhetően prognózist és terápiát befolyásoló genetikai szubtipusokat definiáltak az emlőrák esetében Perou és munkatársai (10). Az emlőráknál már rutinszerűen alkalmazzák a HER2 státusz meghatározását, ami a

trastazumab-terápia indikációját képezi, azonban korábban a célzott terápia alkalmazása nélkül rosszabb prognózist jelentett. Microrarray vizsgálatokkal objektívizálható a tumoros entitások hisztológiai szubtípusainak és ezeken belül további altípusainak beosztása, mint az emlőráknál már ismert molekuláris altípusok (11). A betegek altípusok szerinti prognózis beosztása és specifikált kezelése hatékonyabbá tehető.

A vese tumorok esetében számos tanulmány ismert, amelyek a génexpressziós profil alapján képesek elkülöníteni a világossejtes (ccRCC), papilláris, kromofób és oncociter vesedaganatokat (12–15). A továbbiakban a világossejtes hisztológiai szubtípusba tartozó vesesejtes veserákokról szólunk. A világossejtes veserák prognózisának előrejelzését jó néhány tanulmány (16–23) tűzte ki célul az utóbbi években, sőt olyan cikkek is napvilágot láttak, amelyek terápia specifikus előrejelzést (24, 25) ígértek. Azonban jelenleg nemhogy génexpressziós profilt, de még egygénes prognosztikus markert sem használ a mindennapi rutin patológia veserákok esetében.

Számos biomarkert ismertet az irodalom, mint a von-Hippel Lindau gén (VHL) (26, 27), a vasculáris endothel növekedési faktor (VEGF), a hipoxia indukálta faktor (HIF) (28, 29), a karbon anhidráz IX (CAIX) (30), az mTOR (31), a Ki67 (32), a p53 (33), a foszfatáz és tensin homológok (PTEN), az E-kadherin (E-CAD), vagy a CD44 (34, 35). A markerek csoportosíthatók, mint a vesesejtes karcinóma specifikus markerei (VHL, HIF, CAIX, mTOR) és prognosztikus markerei (p53, Ki67, kemokin receptorok [CXCR3, CXCR4], mátrix metalloproteázok [MMP-2, MMP-9]) (36). Azonban ezek közül a biomarkerek közül eddig egyik esetében sem igazolódott egyértelműen sem a prediktív sem a prognosztikus érték, így használatuk a klinikumban nem terjedt el. Manapság a génexpressziós arrayektől vagy a tumor genomok szekvenálása révén (www.icgc.org, www.tcga.com, www.ebi.ac.uk) várható új prognosztikus markerek azonosítása. A diszkusszióban részletesen bemutatjuk a publikált génlisztákat a saját eredményeink tükrében.

Módszerek

Mintagyűjtés és betegkövetés

Mintáinkat a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján gyűjtöttük 2011. februárjától és 2013. július 25-ig összesítettük az adatokat. A betegek követését, valamint a CRP

értékek kigyűjtését a Medsol rendszerben retrospektíven végeztük.

Bioinformatikai, microarray adatok statisztikai elemzése

A bioinformatikai elemzés során olyan géneket kerestünk, melyek expressziójában szignifikáns különbség mutatkozik a jó és a rossz prognózisú betegek csoportja között. Az általunk azonosított gének alapján elvégeztük a minták osztályozást a tanuló, és a tesztalomban. Osztályozásunk hatékonyságának igazolása céljából a betegek túlélését az általunk meghatározott csoportok szerint Kaplan-Meier analízissel vizsgáltuk. Az adatok értékelését R statisztikai környezetben (37) végeztük.

A TCGA (The Cancer Genome Atlas)-ban található betegek közül 72 főhöz tartozik AgilentG4502A chipen készült génexpressziós mérés. Ezeket a nyers adatokat MAS5 algoritmussal normalizáltam, és log₂-es transzformáció végeztem. A TCGA adatbázis ezen 72 betegét használtam az osztályozónk tanulóhalmazaként. A túlélési adatokon alapulva SAM (Significance Analysis of Microarrays) algoritmussal a jó és a rossz prognózisú betegek génexpressziós értékeit összevetve azonosítottam e két csoportban szignifikánsan eltérő géneket. Alkalmazott paraméterek: minimum 2-szeres fold change, delta=0,6, szignifikánsnak tekintettem egy gént, ha q-érték<0,05. (Adott változóhoz tartozó q-érték a várt hamisan pozitív mérések aránya abban az esetben, ha az adott változót szignifikánsnak fogadjuk el.) Az így azonosított, a rossz prognózisú csoportban 19 felülexpresszált és 59 alulexpresszált gén közül azokat használtam a PAM osztályozó betanítása során, melyek a validálásnál használt Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array-n is megtalálhatóak (61 gén). A PAM (Prediction Analysis for Microarrays)-nél alkalmazott küszöbérték meghatározását keresztvalidációval végeztem, és a továbbiakban 1,2- \times használtam küszöbértéknek. Így az osztályozás során tulajdonképpen 21 gént került alkalmazásra. Osztályozónk teszteléséhez a GSE22541 dataset-ben található 24 primer tumor expressziós értékeit használtam. Az adatok normalizálása és annotálása után a több próbával rendelkező gének közül a minták között legnagyobb szórással rendelkezőket választottam ki. Osztályozásunk hatékonyságának vizsgálatként Kaplan-Meier analízissel (prognózis csoportok a mi osztályozónk alapján) végeztem.

Klinikai adatok statisztikai elemzése

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán gyűjtött betegek adatait a Medsolból kerestem ki retrospektíven. A statisztikai kiértékelést a Statistica5 programmal végeztem. A Spearman-féle rangkorrelációs tesztet alkalmaztam a CRP és a klinikai változók közötti összefüggések vizsgálatára. A Spearman-féle korrelációval két nem normális eloszlású változó mennyiség közötti kapcsolatot vizsgáltunk.

Eredmények

Betegek klinikopatológiai jellemzői

A tanulólhalmazzként alkalmazott TCGA-ból letöltött betegcsoport medián életkora 60 évnek adódott. A medián teljes túlélés (OS) 34 hónap, míg az átlag OS 36,7 hónap (szórás 24 hónap) volt. A tesztalhmazzként használt GSE22541 dataset beteganyagának a medián betegségmentes túlélése (DFS) 72,5 hónapnak adódott, átlag 67,5 hónap DFS és 55,7 hónap szórás mellett.

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán gyűjtött 132 mintából 97 bizonyult primer ccRCC-nek. 30 beteg progrediált és 22 áttétes beteg került célzott kezelésre. A beteg (átlagkövetési idő 8,35 hónap mellett) a DFS-e 5,6 hónapnak adódott, míg a progrediáló csoportban ez 3,1 hónap volt. A részletes klinikai adatokat az I. táblázatban foglaltuk össze.

Azonosított gének

A SAM-el azonosított, a rossz prognózisú betegek között alul-, felülexpresszált gének listáját a 2. táblázatban foglaltuk össze. A 78 génből 3-hoz nem tartozott génazonosító. 57-ből 13 alacsonyan expresszált és 19-ből 3 magasan expresszált gént az irodalomban korábban már összefüggésbe hoztak tumoros megbetegedésekkel. A sárgával kiemelt NTN4, TSPAN7, EMX2, RCHY1, PLCL1, PTGER3, ABCG2, SOCS2, NR3C2, CA4, CRP, AQP7, STRC, ITGA6, PRKAA2 és NPR3 gének ígéretes biomarkerek bizonyultak, ugyanis az irodalomban már leírták lehetséges szerepüket a világossejtes veserák előrejelzésében.

A GSE22541 24 betegének túlélése

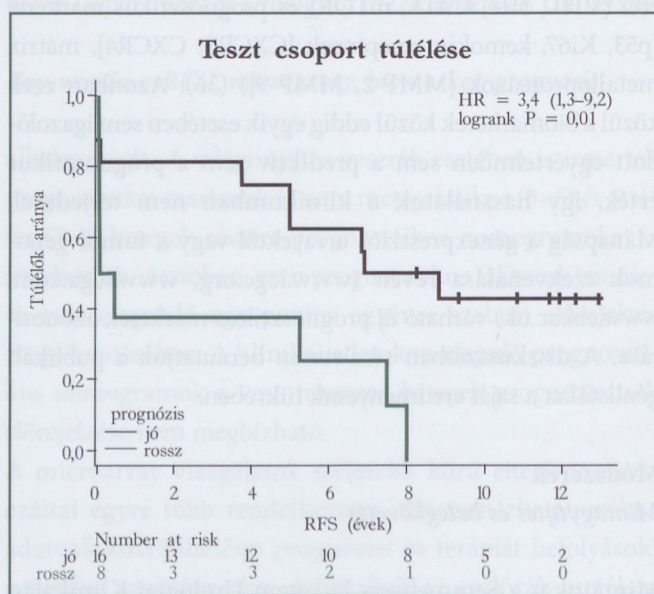
Az osztályozásunk hatékonyságát meghatározandó a GSE22541-ben található 24 beteg túlélését vizsgáltuk Kaplan-Meier analízissel (1. ábra). A hazard ratio (azaz a relatív házard) értékét Cox-regresszióval határoztunk meg. A survcomp csomaggal a konkordancia indexet is meghatároztuk: c.index = 0,7916667, p-érték= 0,00028129.

Szérum CRP összefüggése a prognózissal

Mivel a génlistán szereplő CRP gén által kódolt szérumban is kimutatható CRP fehérje szintjét rutinszerűen

I. táblázat: Részletes klinikopatológiai adatok

TCGA (n=72)		GSE22541 (n=24)		Urológiai Klinika (n=97)	
Nem	Nem	Nem	Nem	Nem	Nem
nő	29	nő	11	nő	39
férfi	43	férfi	13	férfi	60
Grade	Grade	Grade	Grade	Grade (68 beteg)	Grade
grade1	4	grade1	0	grade1	11
grade2	36	grade2	18	grade2	34
grade3	32	grade3	6	grade3	20
grade 4	0	grade 4	0	grade 4	3
pT	pT	pT	pT	pT (97 beteg)	pT
pT1	41	pT1	10	pT1	44
pT2a	12	pT2	9	pT2	8
pT3	17	pT3	5	pT3	44
pT4	0	pT4	0	pT4	1
Stage	Stage	Stage	Stage	Stage	Stage
Stage I	40	Stage I	10	Stage I	44
Stage II	13	Stage II	9	Stage II	8
Stage III	19	Stage III	5	Stage III	44
		Stage IV	0	Stage IV	1



1. ábra: A lehetséges biomarkerek tesztelése a GSE22541 dataset adatain

2. táblázat: Rossz prognózissal járó alacsonyan és magasan kifejeződő gének listája

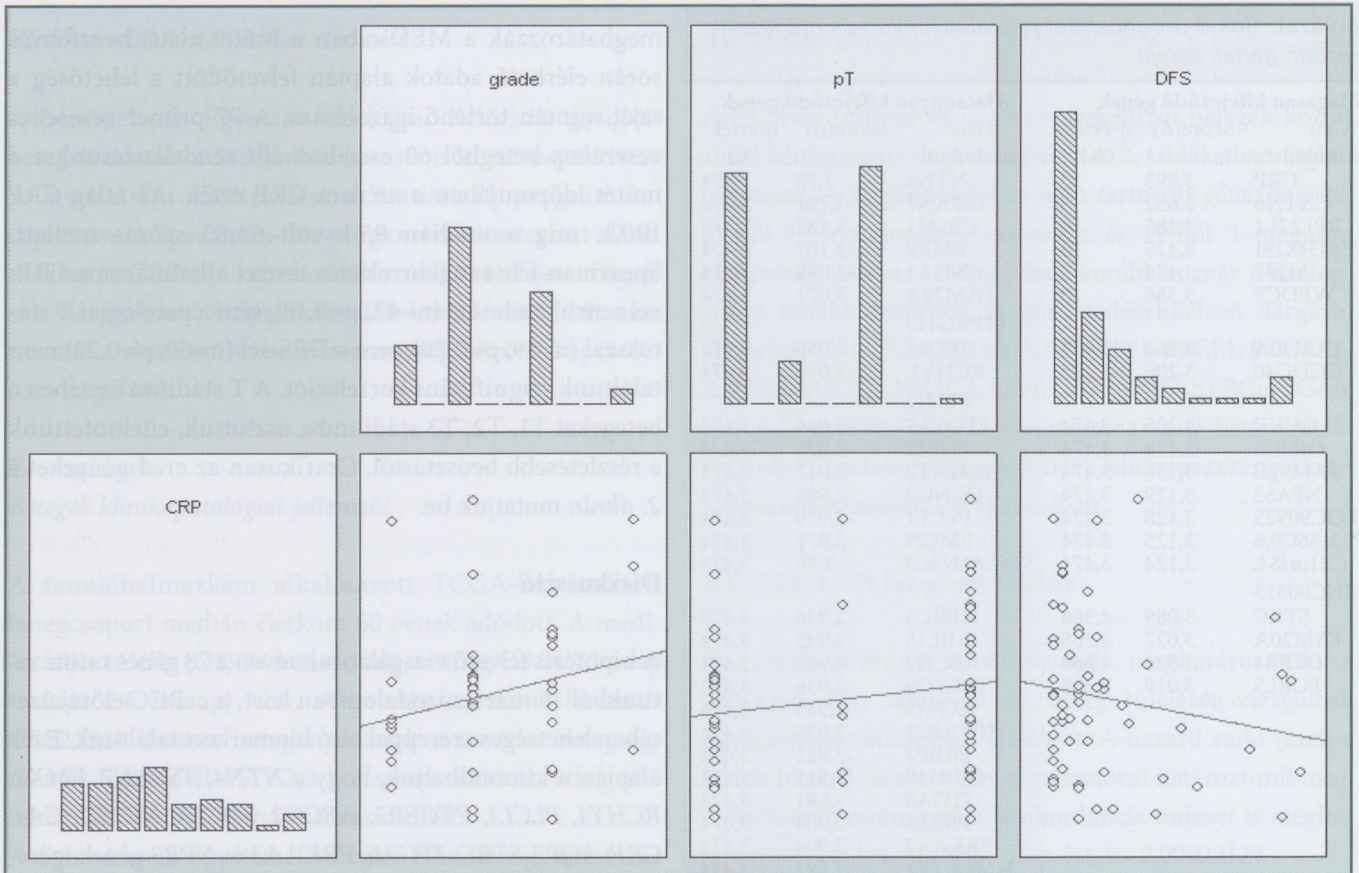
Magasan kifejeződő gének			Alacsonyan kifejeződő gének		
Gén	Score(d)	q-érték (%)	Gén	Score(d)	q-érték (%)
szimbólum			szimbólum		
CRP	3,893	0	NTN4	-3,72	3,474
CNTN6	3,652	0	TSPAN7	-3,191	3,474
RPL22L1	3,485	0	CRIM1	-3,132	3,474
DKFZp434K191	3,475	0	EMX2	-3,107	3,474
AQP7	3,474	0	CNGA1	-3,099	3,474
WFDC5	3,386	0	FAM79A	-3,071	3,474
			(TPRG1L)		
FAM30A	3,264	3,474	IPO11	-3,056	3,474
CCDC40	3,206	3,474	RCHY1,	-3,052	3,474
			PIRH2		
GCKR	3,205	3,474	ELOVL7	-3,046	3,474
OR4C6	3,174	3,474	FGF17	-3,028	3,474
FAM92B	3,136	3,474	B3GNT2	-3,017	3,474
NPAS2	3,129	3,474	CCNG2	-2,986	3,474
LOC90925	3,128	3,474	PLCL1	-2,979	3,474
RP13-36C9,6	3,125	3,474	EMCN	-2,971	3,474
C21orf84,	3,124	3,474	ST6GALNAC3	-2,96	3,474
LINC00313					
STRC	3,089	4,368	HERC3	-2,946	3,474
FAM20A	3,027	4,368	ARL15	-2,945	3,474
DEFB4	3,022	4,368	ABCG2	-2,942	3,474
FCRL5	3,019	4,368	TBC1D9	-2,936	3,474
			EXPH5	-2,935	3,474
			ZFYVE21	-2,925	3,474
			FABP4	-2,921	3,474
			GPR116	-2,911	3,474
			ITGA6	-2,91	3,474
			FBXL3	-2,908	3,474
			PRKAA2	-2,904	3,474
			HMGCLL1	-2,894	3,474
			KIAA1946	-2,891	3,474
			(FAM171B)		
			ZNF649	-2,875	3,474
			PTGER3	-2,85	3,474
			SEMA3F	-2,845	3,474
			TEK	-2,838	3,474
			C4orf32	-2,833	3,474
			VPS24,	-2,807	3,474
			CHMP3		
			FLJ21963	-2,794	3,474
			(ACSS3)		
			RBP7	-2,789	3,474
			BRMS1L	-2,782	4,368
			KLRF1	-2,777	4,368
			C10orf97	-2,777	4,368
			(FAM188A)		
			NEBL	-2,772	4,368
			SOCS2	-2,767	4,368
			C5orf23	-2,755	4,368
			(NPR3)		
			NR3C2	-2,755	4,368
			ACVR2A	-2,754	4,368
			ARHGAP23	-2,754	4,368
			ADRB2	-2,752	4,368
			SLC40A1	-2,747	4,368
			SEPP1	-2,736	4,368
			TSPYL1	-2,736	4,368
			CA8	-2,726	4,368
			LYSMD3	-2,712	4,368
			PCMTD1	-2,711	4,368
			CA4	-2,708	4,368
			CDC14A	-2,697	4,368
			EML5	-2,682	4,368
			RAMP2	-2,68	4,368
			FLJ22655	-2,667	4,368
			(RERGL)		

meghatározzák a MEDsolban a műtét alatti bentfekvés során elérhető adatok alapján felvetődött a lehetőség a saját mintán történő igazolására. A 97 primer vesesejtes veserákos betegből 60 esetében állt rendelkezésünkre a műtét időpontjában a szérum CRP érték. Az átlag CRP 100,1, míg a medián 95,1 volt 64,85 szórás mellett. Spearman-féle rangkorrelációs tesztet alkalmazva a CRP-vel sem a grade-del (n=42, p=0,18), sem a patológiai T státusszal (n=59, p=0,20), sem a DFS-sel (n=60, p=0,23) nem találtunk szignifikáns korrelációt. A T stádium esetében a betegetek T1, T2, T3 stádiumba osztottuk, eltekintettünk a részletesebb beosztástól. Grafikusan az eredményeket a 2. ábrán mutatjuk be.

Diszkusszió

A hipotézis felvető vizsgálatunk révén a 78 génes mintázata-tunkból 16 már az irodalomban leírt, a ccRCC előrejelzésében lehetséges szereppel bíró biomarkert találtunk. Ezek alapján a kimondhatjuk, hogy a *NTN4*, *TSPAN7*, *EMX2*, *RCHY1*, *PLCL1*, *PTGER3*, *ABCG2*, *SOCS2*, *NR3C2*, *CA4*, *CRP*, *AQP7*, *STRC*, *ITGA6*, *PRKAA2* és *NPR3* gének ígéretes biomarkerek bizonyulnak. Mivel a CRP fehérje rutinszerűen mért a klinikumban saját beteg adatainkon próbáltuk igazolni az eredményeket, azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést.

Egy cseh vizsgálatban világossejtes veserákos mintákból számos (*NPR3*, *CA4*, *AQP7*, *NTN4*, *PTGER3*, *PLCL1*, *NR3C2*, *EMX2*, *STCR*) általunk is szignifikánsnak talált gént azonosítottak (38). A vizsgálatunk a legpotensebb alacsony expresszió esetén progressziót előrejelző gének hozta ki az *NTN4*-et. Az *NPR3* gént a következő bekezdésben tárgyalt meta-analízis a világossejtes veserák prognózisának előrejelzésében szintén szignifikánsnak találta (13). Érdekes módon a nagy irodalommal rendelkező általunk is ismertett CA9 nem került fel a génlistára, azonban a *CA8* és *CA4* gének alacsony expressziója szignifikánsan rosszabb prognózist jelez előre eredményeink szerint. A TCGA microarray adatok mások által végzett elemzése is top gének közé sorolta (39). A *CA4* és az aquaporin1 gén 15 éve ismertek az irodalomban, mint a nefrektómia utáni klinikai faktoroktól független rossz prognózist előrejelző biomarkerek (40). Érdekes módon a mi listánkon az *AQP7* aquaporin7 magas expressziója mutatott összefüggést a rossz prognózissal, amit a cseh



2. ábra: Az x tengelyen a grade, a T stádium és a DFS (hónap) y tengelyen függvényében ábrázolt CRP értékek láthatók.

RNA SEQ-kel végzett vizsgálat is szignifikáns génként igazolt (38). Listánkat összevetve a világossejtes veserákos microarray vizsgálatok meta-analízisével (13) létrehozott génlistával 3 azonos szignifikáns gént – *ITGA6*, *PRKAA2*, *NPR3* (másik nevén *C5orf23*) – találtunk. *PRKAA2* gént más közlemények a témában nem említik, az *NP3*-at az előző bekezdésben ismertettük. A sejtfelszíni integrin alfa 6-ot kódoló *ITGA6* gén szerepét a világossejtes veserákban felvetette egy másik tanulmány is, amelyben sejtkultúrás kísérletben microarray vizsgálattal azonosították a gént a valproát savval kombinált alacsony dózisú IFN terápia hatékonyságának hátterében (41).

A listánkon alacsony kifejeződésű rossz prognózist előrejelző gének közül a második legmagasabb score-ú gén a *TSPAN7*-ről leírták már az irodalomban, hogy magasabb szintje hosszabb tumorspecifikus túlélést jelez előre primer és metasztatikus világossejtes veserák minták összehasonlítása alapján (42). A szintén alacsony expresszió esetén rossz prognózist előrejelző *RCHY1* gén (más néven *PIRH2*), amelyet az irodalomban magas expressziója ese-

tén hozták összefüggésbe a rövidebb relapszus-mentes és teljes túléléssel (43). Az *ABCG2*-t szintén egy nagyon friss, 2013-as cikk hozta összefüggésbe a világossejtes veserákban megfigyelt tirozin kináz rezisztenciával. Miszerint a multidrog rezisztencia folyamatok kapcsán a tumoros betegségekben jól ismert *ABCG2* mutációja okozta funkcionális változás a fehérjében kihathat a világossejtes veserák kezelésének hatékonyságára (44). Egy tanulmány szerint az *SOCS2* egy HIF-től független útvonalon hozhat létre metasztázist világossejtes veserákban, így nagy jövőt jósoltak az útvonalra ható célzott szerekeknek, melyek új terápiás alternatívát jelenthetnének (45).

A magas expresszió esetén rossz prognózist előrejelző gének közül a legerősebbnek bizonyuló gén a *CRP*, a klinikumban sérumból rutinszerűen kimutatható CRP fehérjét kódolja. A CRP jól ismert klinikai markere a vese-sejtes veseráknak, számos cikk ismerteti prognosztikus szerepét (46–48). Egy vizsgálatban a betegek szérum CRP-je mellett vizsgálták az intratumoralisan mérhető CRP expressziót. Kimutatták, hogy a világossejtes veserákban

szignifikánsan magasabb volt a CRP expresszió a papilláris vesetumorhoz képest, sőt az intratumorális CRP szint korrelált a szérum CRP-vel. Továbbá a szérum CRP esetében korrelációt mutattak ki a tumor stádium és grade között (49). Ennek ellenére a saját beteganyagunkon ezt az összefüggést nem tudtuk igazolni. Ennek számos oka lehet, a kis esetszám, az inhomogén betegcsoport, mintavételezési hiba (a CRP levétele nem feltétlenül a műtétet megelőzően történt). Így felvetődik, hogy egy prospektív vizsgálatban reprezentatívabb betegminta esetén is érdemes lenne vizsgálni a kérdést.

Génlistánk rengeteg új kérdést vet fel, hisz a géneket egyével vizsgálva is találhatunk eredményeinket igazoló irodalmi adatokat, de a jövőben kereshetünk még kísérletes vizsgálatokban vagy független klinikai mintákon bizonyítékot a világossejtes veserákban betöltött szerepükre. Azonban a génlista tagjai között is felfedezhetünk kapcsolatokat, ami a rendszerszintű vizsgálatok igényét veti fel, hisz egyes jelátviteli útvonalakban szerepet játszó molekulák összességének változása vezet a tumor progresszió összetett folyamatához.

Azonban meg kell jegyeznünk a génexpressziós vizsgálatok elemzésén alapuló biomarker kutatások korlátait is. Minden microarray adatot felhasználó tanulmány publikációjakor elérhetővé kell tenni transzkripciós adatokat, de ez nem feltétlenül jár együtt a klinikai túlélési adatok részletes közlésével, így csak a transzkripciós mintázatok vizsgálhatók, nem vehetők össze a túléléssel. További korlátozó tényező, hogy a transzkripciós eredményeket minden esetben fehérje szinten is igazolni kell, illetve a biomarker jelölteket megfelelő számú és minőségű független mintán is tesztelni kell. Ahhoz hogy egy marker a klinikumban is rutinná váljon a nagy specificitás mellett elengedhetetlen, hogy olcsón és gyorsan (pl.: IHC) mérhető legyen ne csak microarrayel.

Eddigi eredményeink alapján elmondható, hogy a transzkripciós adatok elemzésével 78 gént tartalmazó génlistánkon több igen ígéretes biomarker jelölt akadt. Az általunk gyűjtött 98 primer világossejtes veserákos minta klinikai adatain a CRP szérum fehérje szintje nem mutatott összefüggést sem a klinikai paraméterekkel sem a prognózissal. A továbbiakban ezen nagy klinikai mintán végzett microarray vizsgálat adatai lehetővé tennék eredményeink igazolását vagy a patológiai metszeteken IHC-val vizsgálhatnánk egyes potenciális markereket.

Irodalom:

- Otto, S. and M. Kasler, [Trends in cancer mortality and morbidity in Hungarian and international statistics. Characteristics and potential outcome of public health screening programs]. *Magy Onkol*, 2005. 49(2): p. 99-101, 103-7.
- Timar, J., L. Kopper, and I. Bodrogi, [Molecular pathology and targeted therapy of clear cell renal cancer]. *Magy Onkol*, 2006. 50(4): p. 309-14.
- Sorbellini, M., et al., A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173(1): p. 48-51.
- Patard, J.J., et al., Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(16): p. 3316-22.
- Ficarra, V., et al., External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 175(4): p. 1235-9.
- Karakiewicz, P.I., et al., Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25(11): p. 1316-22.
- Negrier, S., et al., Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol*, 2002. 13(9): p. 1460-8.
- Motzer, R.J., et al., Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004. 22(3): p. 454-63.
- Choueiri, T.K., et al., Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*, 2007. 110(3): p. 543-50.
- Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-52.
- Sotiriou, C., et al., Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(18): p. 10393-8.
- Beleut, M., et al., Integrative genome-wide expression profiling identifies three distinct molecular subgroups of renal cell carcinoma with different patient outcome. *BMC Cancer*, 2012. 12: p. 310.
- Brannon, A.R., et al., Meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression defines a variant subgroup and identifies gender influences on tumor biology. *Eur Urol*, 2012. 61(2): p. 258-68.
- Yusenko, M.V., D. Zubakov, and G. Kovacs, Gene expression profiling of chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas by Affymetrix GeneChip using pooled and individual tumours. *Int J Biol Sci*, 2009. 5(6): p. 517-27.
- Higgins, J.P., et al., Gene expression patterns in renal cell carcinoma assessed by complementary DNA microarray. *Am J Pathol*, 2003. 162(3): p. 925-32.
- Kosari, F., et al., Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(14): p. 5128-39.
- Vasselli, J.R., et al., Predicting survival in patients with metastatic kidney cancer by gene-expression profiling in the primary tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(12): p. 6958-63.
- Yao, M., et al., Gene expression analysis of renal carcinoma: adipose differentiation-related protein as a potential diagnostic and prognostic biomarker for clear-cell renal carcinoma. *J Pathol*, 2005. 205(3): p. 377-87.
- Takahashi, M., et al., Gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: gene identification and prognostic classification. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(17): p. 9754-9.
- Maruschke, M., et al., Gene expression analysis in clear cell renal cell carcinoma using gene set enrichment analysis for biostatistical management. *BJU Int*, 2011. 108(2 Pt 2): p. E29-35.
- Yao, M., et al., A three-gene expression signature model to predict clinical outcome of clear cell renal carcinoma. *Int J Cancer*, 2008. 123(5): p. 1126-32.
- Jones, J., et al., Gene signatures of progression and metastasis in renal cell cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(16): p. 5730-9.
- Zhao, H., et al., Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med*, 2006. 3(1): p. e13.

24. Tsvachidou-Fenner, D., et al., Gene and protein expression markers of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2010. 21(8): p. 1599-606.
25. Mizumori, O., et al., Identification of a set of genes associated with response to interleukin-2 and interferon-alpha combination therapy for renal cell carcinoma through genome-wide gene expression profiling. *Exp Ther Med*, 2010. 1(6): p. 955-961.
26. Schraml, P., et al., VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol*, 2002. 196(2): p. 186-93.
27. Yao, M., et al., VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(20): p. 1569-75.
28. Lidgren, A., et al., Hypoxia-inducible factor 1alpha expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray. *Eur Urol*, 2006. 50(6): p. 1272-7.
29. Szász AM, S.A., Szucs M, Idan R, Tokes AM, Kardos M, Szekeley B, Szabo Gy, and S.M. Kulka J, Romics I, Timar J., A hypoxia hatása a gének kifejeződésére és azok prognosztikus szerepe veserákban. *Uroonkológia* 2010. 3: p. 74-81.
30. Atkins, M., et al., Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(10): p. 3714-21.
31. Abou Youssif, T., et al., Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*, 2007. 110(5): p. 1010-4.
32. Yildiz, E., et al., Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2004. 93(7): p. 1087-93.
33. Zigeuner, R., et al., Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology*, 2004. 63(4): p. 651-5.
34. Lam, J.S., A.S. Belldegrun, and R.A. Figlin, Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(18 Pt 2): p. 6304S-9S.
35. Sabatino, M., et al., Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27(16): p. 2645-52.
36. Eichelberg, C., et al., Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol*, 2009. 55(4): p. 851-63.
37. R Development Core Team, R: A language and environment for statistical computing., 2011, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
38. Wozniak, M.B., et al., Integrative genome-wide gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma in Czech Republic and in the United States. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e57886.
39. Guo, Y., et al., Large Scale Comparison of Gene Expression Levels by Microarrays and RNAseq Using TCGA Data. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e71462.
40. Takenawa, J., et al., Transcript levels of aquaporin 1 and carbonic anhydrase IV as predictive indicators for prognosis of renal cell carcinoma patients after nephrectomy. *Int J Cancer*, 1998. 79 (1): p. 1-7.
41. Juengel, E., et al., Alterations of the gene expression profile in renal cell carcinoma after treatment with the histone deacetylase-inhibitor valproic acid and interferon-alpha. *World J Urol*, 2011. 29(6): p. 779-86.
42. Wuttig, D., et al., CD31, EDNRB and TSPAN7 are promising prognostic markers in clear-cell renal cell carcinoma revealed by genome-wide expression analyses of primary tumors and metastases. *Int J Cancer*, 2012. 131(5): p. E693-704.
43. Wu, X.R., et al., High expression of P53-induced Ring-h2 protein is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(1): p. 100-6.
44. Zoernig, I., et al., Sequence mutations of the substrate binding pocket of stem cell factor and multidrug resistance protein ABCG2 in renal cell cancer: a possible link to treatment resistance. *Oncol Rep*, 2013. 29(5): p. 1697-700.
45. Wu, K.L., H. Miao, and S. Khan, JAK kinases promote invasiveness in VHL-mediated renal cell carcinoma by a suppressor of cytokine signaling-regulated, HIF-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007. 293(6): p. F1836-46.
46. Sim, S.H., et al., Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107(7): p. 1131-7.
47. de Martino, M., et al., Validation of serum C-reactive protein (CRP) as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with localised renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 2013. 111(8): p. E348-53.
48. Steffens, S., et al., Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer*, 2012. 12: p. 399.
49. Jabs, W.J., et al., Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int*, 2005. 68(5): p. 2103-10.

Babics Antal-díj

Dr. Mihály Zsuzsanna és dr. Toldi Gergely nyerte el a Babics Antal Alapítvány díját, melyet a Semmelweis Egyetem Dies Academicus ünnepségének keretében Nyirády Péter professzor, az Urológiai Klinika igazgatója adott át 2013. november 16-án.

Bulky nyirokcsomó áttétet okozó veserákos beteg 10 éves túlélése

Szabó Balázs, Szendrői Attila, Szűcs Miklós, Romics Imre

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

Esetünkben egy kiterjedt vesedaganatban szenvedő beteg 10 éves túléléséről számolunk be. A betegség a daganat felfedezésének pillanatában nagy paraaorticus nyirokcsomó áttéket adott. Radikális nephrectomiát és a nyirokcsomó konglomerátum eltávolítását követően immuno-kemoterápiában, majd pulmonalis progressziót követően sunitinib-kezelésben részesült. A metasztatikus vesedaganat 10 éves túlélése a modern célzott terápia mellett is ritkaságnak számít.

Kulcsszavak: világossejtes veserák, nyirokcsomó metastasis, sebészi kezelés, túlélés

Bevezetés

A vesesejtes rák előfordulása a daganatok között mindössze 3%-ot tesz ki (1). A modern képalkotó vizsgálatok széleskörű elterjedése (UH, CT) jelentős előrelépést hozott a korai felismerésben. A betegségre jellemző klasszikus tüneti triász (tapintható hasi terime, fájdalom és véres vizelet) ma már szinte alig tapasztalható. Ennek ellenére a tünetmentes, legtöbbször mellékletként felfedezett vesesejtes daganat mellett a betegek közel harmada távoli áttéttel is rendelkezik. A vesesejtes rák kuratív kezelését a daganat sebészi eltávolítása jelenti és az áttétek eltávolítása is növeli a túlélést, javítja az életminőséget és a gyógyszeres kezelésre adott választ (2). A kemoterápia csak palliatív, a progressziót lassító kezelésként alkalmazható. A korábbi immuno-kemoterápiás kezelésekhez képest jobb eredmények és kedvezőbb mellékhatások várhatók a tirozin kináz gátlók bevezetésétől (3), azonban hosszú távú eredményeink még nem állnak rendelkezésre. Esetünkben egy kiterjedt vesedaganat radikális sebészi kezelését követő 10 éves túlélésről számolhatunk be.

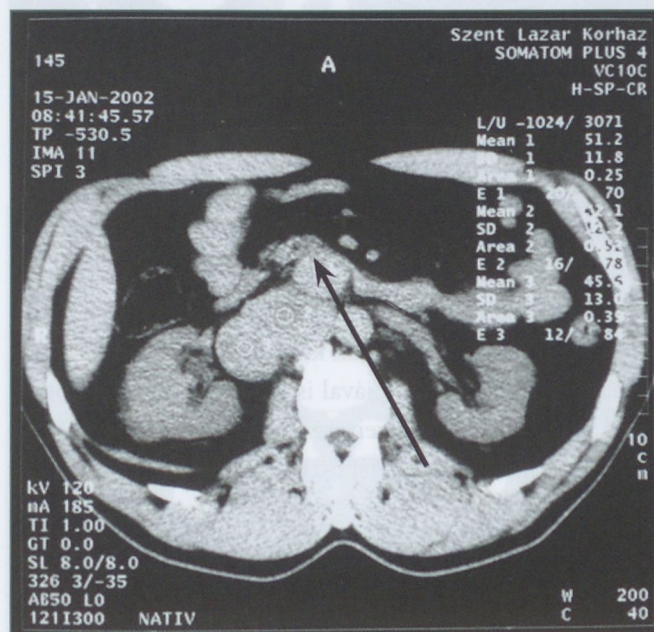
Esetismertetés

Az 54 éves férfi jobb veséjének térfoglaló folyamatát rutin hasi UH során észlelték 10 évvel ezelőtt. A CT vizsgálat extrém kiterjedésű, a vena cava inferior-t és aortát is érintő

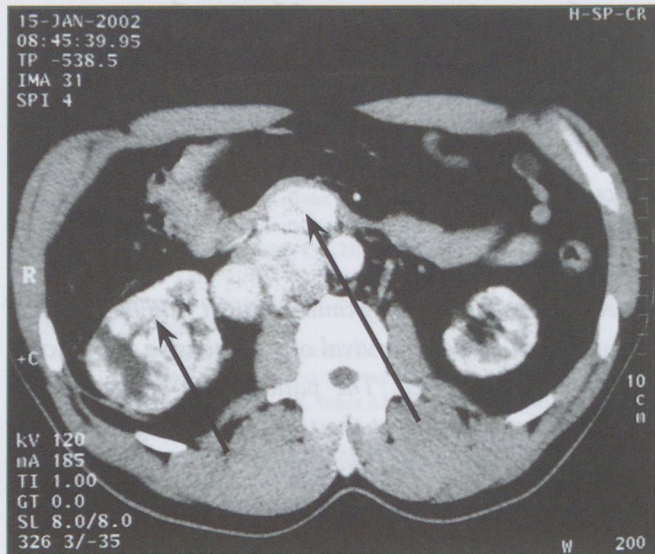
10-year survival of a kidney cancer patient with bulky lymph node metastases at the time of the diagnosis. After radical nephrectomy and excision of the lymph node conglomerate the patient received immuno-chemotherapy. His pulmonary progression was treated with sunitinib. The 10-year survival of metastatic renal cell carcinoma patient is rare despite the modern targeted therapies.

Key-words: renal cell cancer, lymph node metastasis, surgical therapy, survival

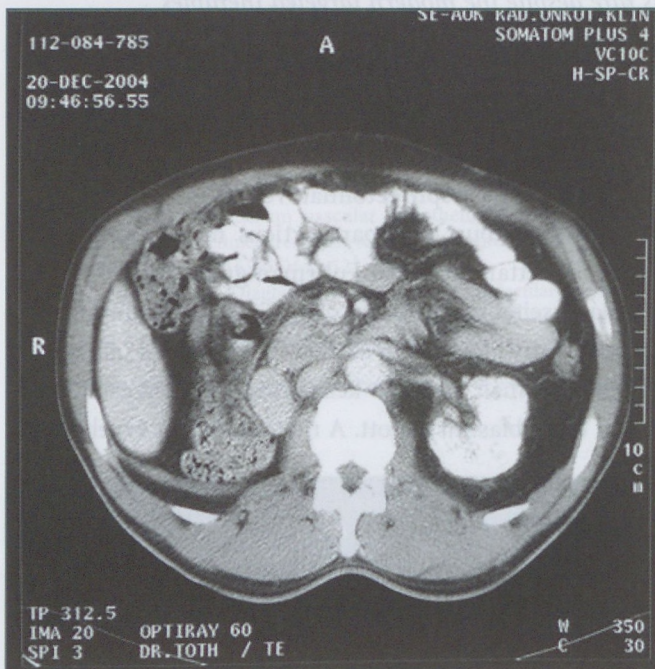
nyirokcsomó áttéteket igazolt (1–2. ábra). Klinikánkon jobb oldali radikális nephrectomiát végeztünk, eltávolítva a vesét, a thrombust és a paraaorticus nyirokcsomókat (3. ábra). Szövetani vizsgálat Fuhrman grade 2 konvencionális világossejtes veserákot igazolt, pT3N1M0 stádiumban. A posztoperatív időszakban az akkori protokolloknak megfelelően kombinált immuno-kemoterápiában részesült, interferont és vinblastint kapott. A műtét után két évvel végzett



1. ábra: Nyirokcsomó konglomerátum



2. ábra: Kontrasztos CT felvétel



4. ábra: Kontroll

CT negatív volt (4. ábra). A műtét után 4 évvel pulmonalis progresszió jeleit tapasztalták kontroll mellkas-RTG felvételen, melyet bronchoscopiával is igazoltak. Ezt követően a beteg sunitinib-kezelésben részesült, metasztázisainak, áttéteinek teljes regresszióját észleljük 6 éve.

Megbeszélés

Az áttétes vesesejtes rák kezelése az utóbbi évtizedek vívmányainak köszönhetően sokat fejlődött. Az esetünkben



3. ábra: A nagyerek a nyirokcsomó konglomerátum eltávolítását követően

tapasztalt, kifejezetten hosszú túlélés és a kezelésekre adott jelentős tumorregresszió azonban nagyon ritka azzal összefüggésben, hogy a nyirokcsomó metasztázissal rendelkező betegek átlagos túlélése 2 év alatt van (4, 5). Egyelőre nem ismeretek azok a tényezők, amelyek a gyógyszeres kezelésre adott választ előre jeleznék, ugyanakkor a kezelés megkezdése során tapasztalt mellékhatások (kéz-láb szindróma, hypertonia) megjelenése, illetve súlyossága egyenes arányban áll a terápia várható hatásosságával. Fentiek alapján megállapítható, hogy amennyiben lehetséges, az áttétek radikális sebészi eltávolítása indokolt a célzott kezelés eredményességének növelése érdekében, így a reménytelennek ítélt esetekben is jelentős eredmények érhetők el mind a túlélés, mind pedig az életminőség javulásában.

Irodalom:

- Eckhardt S: Tabularium onkologiae Melania Kft, Budapest, 2002: 139-139.
- Szendrői A, Szendrői M, Szűcs M, Mavrogenis S, Riesz P, Székely E, Romics I: Csont-, vese és mellékveseáttétet adó vesesejtes rákban szenvedő beteg 20 éves túlélése. Uroonkológia 8(1):4-6, 2011
- Motzer JM, Rini IB, Bukowski MR: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA, 295:21, 2506-2524, 2006
- Motzer RJ, Escudier B, Bukowski R, Rini BI, Hutson TE, Barrios CH, Lin X, Fly K, Matczak E, Gore ME: Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2013 Jun 25; 108(12):2470-7
- Soerensen AV, Donskov F, Hermann GG, Jensen NV, Petersen A, Spliid H, Sandin R, Fode K, Geertsen PF: Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. Eur J Cancer. 2013 Nov 8

Zsírmentes angiomyolipoma

Vargha Judit¹, Szendrői Attila¹, Nyirády Péter¹, Bata Pál², Borka Katalin³

¹Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

³Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet

37 éves nőbeteget jobb bordaív alatti fájdalom miatt vizsgálták. Ultrahang-, majd CT-vizsgálattal a jobb vesében Bosniák III. cisztának megfelelő térfoglaló folyamatot írtak le. A terime reszekciója után a szövettan zsírmentes angiomyolipomát igazolt. A zsírmentes angiomyolipoma ritka elváltozása a vesének, mely a vese egyéb térfoglaló folyamataitól nehezen különíthető el képalkotó vizsgálattal, gyakran csak a patológiai vizsgálat igazolja.

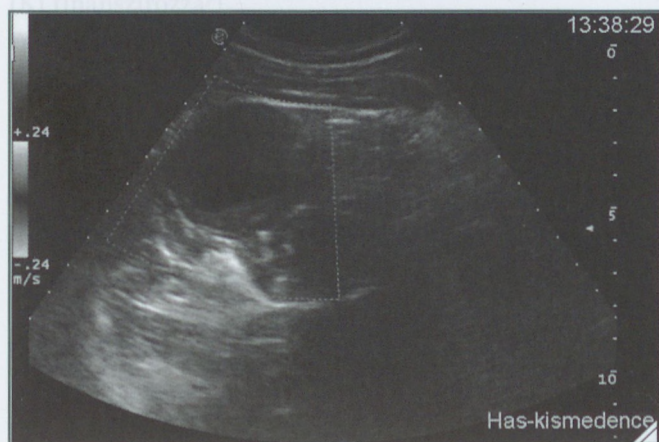
Kulcsszavak: angiomyolipoma, epithelialis angiomyolipoma (EAML)

Bevezetés

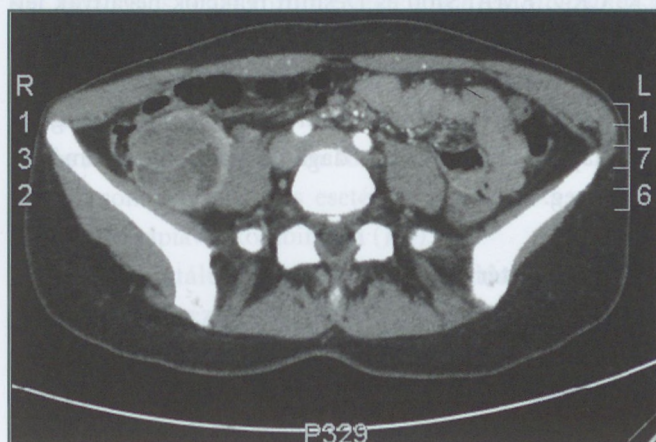
Az angiomyolipoma a vese benignus daganata, mely vascularis, simaizom és zsír elemekből épül fel. Képalkotó vizsgálatokkal magas zsírtartalma miatt jól elkülöníthető a vese többi térfoglaló folyamataitól. Néhány esetben diagnózisa az alacsony zsírtartalom miatt nem egyértelmű, ilyenkor a radiológiai kép gyakran a vesesejtes rákot utánozza.

Esetleírás

37 éves nőbeteget jobb bordaív alatti állandó fájdalom miatt kezdték el kivizsgálni.



1. ábra: A daganat ultrahangképe



2. ábra: A CT-n jól felismerhető a jobb oldali daganat

Fat-poor angiomyolipoma

A 37 year old woman was examined with right subcostal pain. Ultrasound and CT examinations found a Bosniak III. cyst in the right kidney. The histopathological diagnosis was angiomyolipoma after the resection. The fat-poor angiomyolipoma is a rare tumour of the kidney, which is a pathological diagnoses. With imaging examinations there is no typical sign of it, but with the clinical background and its morphology proved its presence.

Key-words: angiomyolipoma (EAML)

Kórelőzményében komolyabb megbetegedés nem szerepelt, fizikális vizsgálattal eltérést nem találtunk.

Hasi ultrahangvizsgálat során a jobb vese középső alsó harmad határáról dorsalisán egy 46 mm legnagyobb átmérőjű, várhatóan szolid bennéssel is rendelkező cystosus, előemelkedő képletet írtak le (1. ábra). A vizsgálat során a látott kép Bosniak III.–IV. cisztának felelt meg, ezért kontrasztanyagot CT-vizsgálatot végeztek.

CT-vizsgálat a fenti 48x48x60 mm-es elváltozást fallal és septumokkal bíró, ezekben a kontrasztanyagot halmozó, előemelkedő cystosus képletet írt le, mely egészen a pyelonig terjedt. (2. és 3. ábra)



3. ábra: Bosniak III. típusú elváltozás CT-képe

A morfológiát tekintve a terime Bosniak III. típusba volt sorolható, mely az irodalmi adatok alapján 50%-ban malignus, ezért eltávolítása javasolt.

Kivizsgálás után a tumor reszekcióját végeztük.

Az eltávolított képlet vastag kötőszövetes tokkal bírt. Metszészlapja sárgásbarna részben kocsonyás, részben szolid szövet volt. Szövettani vizsgálattal a daganatban néhol necrosist és bevérzést írtak le, a tumor nagy részét nagy hólyagos maggal bíró myofibroblastnak imponáló sejtek alkották, helyenként habos citoplazmájú macrophagokat írtak le. Zsír szövet a daganatban nem volt. Immunhisztokémiai reakciókat a daganatsejtek HMB-45 ellenes antitesttel kifejezett pozitivitást mutattak, SMA ellenes antitesttel szintén diffúz pozitívitás volt látható. A macrophagok CD-68 ellenes antitesttel pozitív. A CD-10, CK, CK-7, EMA, S100 és Desmin reakciók negatívak lettek. Vimentin ellenes antitesttel szintén pozitívitás mutatkozott a tumorsejtekben.

A látott szövettani kép és immunhisztokémiai vizsgálatok alapján az eltávolított daganat angiomyolipomának felelt meg.

Irodalmi háttér

Az angiomyolipoma (AML) egy benignus elváltozás, jellegzetes radiológiai képpel. A zsírmentes angiomyolipoma vagy epitheliális angiomyolipoma (EAML) a vesének egy ritka, mesenchymális daganata, mely képalkotó eljárások-

kal gyakran utánozza a vese rosszindulatú elváltozásait; leggyakrabban a vesesejtes rákot, vagy a vese sarcomáját. Erről a ritka daganatról elsőként Mai és munkatársai számoltak be 1996-ban (1).

A WHO 2004-ben önálló csoportként különítette el ezt a ritka, malignitásra hajlamos mesenchymális daganatot (2). Cui és munkatársai (2) 10, szövettanilag bizonyított epitheliális angiomyolipomás, beteg esetét vizsgálták. A CT-felvételek utólagos elemzése során keresték az elváltozás morfológiailag jellegzetes jegyeit. Vizsgálatukkal tipikus megjelenést nem találtak, de leírtak számos, a rosszindulatú elváltozások differenciáldiagnózisához támpontot nyújtó radiológiai képet. Natív CT felvételen az EAML-nak magasabb a denzitása (10–25 HU), mint a vese parenchymájé, jellegzetes még a zsírszövet hiánya, a vese kontúrjából előemelkedik. Kontrasztanyag vizsgálattal jellegzetes a gyors kontrasztanyag felvétel, lassú kimosódással, az elváltozás viszonylag nagyméretű, megjelenése nem lobularis, komplett tok veszi körül határozott széllel, gyakoriak a kis kiterjedésű necrotikus részek, valamint ritkán regionális nyirokcsomó érintettség látszik ér és vese üregrendszeri invázió nélkül. Kiemelendő, hogy az angiomyolipomával ellentétben a fenti jellegzetességek nem elegendőek ahhoz, hogy a vese rosszindulatú, beavatkozást igénylő elváltozásaitól képalkotók alapján biztosan elkülöníthessük.

A szövettani elkülönítésben az immunhisztokémiai reakciók segítenek. Az EAML pozitív a melanocita markerekre; a HMB-45 (melanoma asszociált antigén), változatosan tartalmaz simaizom elemeket, valamint negatív az epitheliális markerekre és a S 100 fehérjére (kalciumkötő protein) (3).

Megbeszélés

Az epitheliális angiomyolipoma képalkotó vizsgálattal az egyéb daganatoktól nem különíthető el, ezért sebészi kezelést követően születik meg a patológiai diagnózis. A fent leírt radiológiai jegyek valószínűsítik jelenlétét, kifejezettebben abban az esetben, ha fiatalabb betegről van szó, szoliter az elváltozás és nyirokcsomó érintettség nem mutatható ki (2).

Irodalom:

1. Mai KT, Perkins DG, Collins JP. Epithelioid cell variant of renal angiomyolipoma. *Histopathology* 1996;28:277-80.
2. Cui L, Zhang JG, Hu XY et al. CT imaging and histopathological features of renal epithelioid angiomyolipomas. *Clinical Radiology* 2012;67:e77-e82.
3. Bing Z, MacLennan GT. Renal epithelioid angioliopoma. *J.Urol.* 2009 Nov;182:2468-2469.

Prosztatarák – DGU Kongresszus 2013. október 4.

Lokális kiterjedésű prosztatarák

Bodman és mtsai vizsgálatai szerint jelentősen csökken a margin pozitív esetek száma, ha műtét közben a metszés-felszínekről fagyasztott metszetet készítünk és a pozitív esetekben „utána vágunk” és a pozitív felületeket is eltávolítjuk. Így biztonságosabban tudunk idegkímélő műtétet is végezni. Ezzel a technikával a margin pozitív arány 3%-ra csökkenthető.

Hasonló eredményeket ért el egy müncheni munkacsoport, műtét közben tussal „festették” be a felszínt és azt fagyasztott metszetre küldték (kérdés, hogy meddig tart a fagyasztás, mennyire növeli meg a műtéti időt).

Huber és amerikai mtsai azt vizsgálták, mennyire defenzívek az USA-beli és német urológusok alacsony és közepes rizikójú esetekben. Az amerikaiak gyakrabban ajánlanak active surveillance-t, különösen a 70 év feletti betegekben. *Becker* és mtsai is az AS-t vizsgálták, és azt találták, hogy a trigger az aktív megfigyelésről a progresszió, másodsorban orvosi tanács és harmadikként a beteg kívánsága miatt változtatták meg a nem-kezelést aktív kezelésre.

Svájci munkacsoport biztonságosnak tartja az AS-t (de 50% aktívra váltott 13 éves megfigyelési idő alatt).

Prosztatarák, diagnosztika

Manka és mtsai (lengyelek és németek) az elastographia kiemelkedő jelentőségére hívják fel a figyelmet.

Hamann és mtsai a histoscanning előnyére hívják fel a figyelmet (mindkettőről évek óta hallunk, nagyon egyik sem terjed).

Brock és mtsai MRI és elastograph kombinációját ajánlják. (Ki finanszírozza?)

PT CT továbbra sem a prosztata daganat diagnosztikai módszere (*Müller-Mattheis*).

A többi előadás is képpalkotó eljárásokkal foglalkozik. Nem viszi előbbre lényegesen a diagnosztikát. (Elastographia *Boehm*, MRT biopsia *Blaut*, CT perfusiondiagnostik *Mattei*) A régi markereket vizsgálják tovább *Bögemann* és mtsai: a proPSA-t vizsgálták és hasonlították össze a tPSA-val. Mindenképp érzékenyebbnek találják a (-2) proPSA-t a totál PSA-val szemben Hasonló eredményre jutottak *Stephan* és mtsai is.

Maurer azt vizsgálta, hogy a német házi orvosok által végzett PSA szűrések milyen eredménnyel járnak. Sajnos csak a szükséges esetek egytizedét küldik tovább urológushoz.

Prosztatacarcinoma prognózis

Butea-Bocu és mtsai közel egy évtizedes periódusban vizsgálták a betegek stádiumainak eltolódását. Azt találták, hogy a 71 évesnél idősebbek esetében a magas rizikójú esetek aránya emelkedett, a fiatalabbaknál ez nem volt megfigyelhető.

A kövéreket vizsgálták radikális prostatectomia után és azt találták, hogy a daganatos mortalitás nem nagyobb a kövéreknél, összehasonlítva a normál testsúlyúakkal. A más okú halálozás viszont igen (*Fröhner*).

Ismert, hogy az egyenesági rokonoknál gyakoribb a prosztatarák, de az átlagos túlélés ezekben a betegekben nem rosszabb mint a többiekben (*Herkommer*).

Yassin szerint, a tesztoszteronkezelés nem emeli a prosztatarák incidenciáját.

A beteg prognózisa összefügg a pozitív nyirokcsomók számával, de a túlélést (outcome) nem szignifikánsan befolyásolja (*Brüning*).

Agresszív tumor alacsonyabb szabad-tesztoszteronszinttel jár (*Schnöller*).

Előrehaladt prosztatarák

Adam szerint az adjuváns radioterápia nem hat negatívan a kontinenciára (*Dehogynem!*)

Két előadás is foglalkozott (*Heidenreich* és *Moltzahn*) a „kitört” T3b esetek radikális műtétjeivel. Sőt az előbbi „minimális” csontmetasztázis esetén is megfontolás tárgyává teszi.

Porres még cystoprostatectomiában is gondolkodik!

Nyirokcsomó-metasztázis esetén is javasolják a műtétet adjuváns terápiával kombinálva (*Jilg*).

Az experimentális prosztatarákos előadások kommentálását olyan rezidensekre hagynám, akik a modern genetikában és a molekuláris biológiában jártasak.

Romics Imre

Empirikus antibiotikum-terápia alkalmazása megemelkedett prosztataspecifikus antigén (PSA) szint esetén: randomizált, prospektív, kontrollált, több intézményben végzett vizsgálat eredményei

Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial

Scott E. Eggener, Michael C. Large, Glenn S. Gerber, Joseph Pettus, Ofer Yossepowitch, Norm D. Smith, Shilajit Kundu, Rangesh Kunnavakkam, Kevin Zorn, Jay D. Raman

BJU International 2013; 112,7,925-929.

A prosztataspecifikus antigén (PSA) 4,0 ng/ml fölé emelkedése jelezheti a malignus prosztatatumor, és az akut prosztatagyulladás jelenlétét is. Amennyiben a beteg panaszai közt a prostatitisre jellemző tünetek (láz, dysuria, gáttáji fájdalom, etc.) nem szerepelnek, az urológia szakmai szabályai szerint prosztatabiopszia elvégzése indokolt. Nem urológiai szakterületen dolgozó orvosok azonban első sorban gyakran antibiotikus kezelést indítanak ezen betegeknek, számba véve a szubklinikai prosztatagyulladás lehetőségét is. Urológus szakorvoshoz pedig csak abban az esetben irányítják a beteget, ha a kúra következtében a PSA nem mérséklődik. Ezt a gyakran megfigyelt és meglehetősen hibás stratégiát mindeddig semmilyen bizonyíték nem támasztotta alá, nem beszélve arról, hogy a gyógyszeres kezelés mellékhatásai és a gyógyszerrezisztencia fokozódása egyenesen kontraindikálja a megalapozott bizonyíték nélkül indított antibiotikum-terápiát. Továbbá a gyógyszeres kezelést követő prosztatabiopszia után postoperatív szepszis kialakulásának is fokozott az esélye.

Bár az empirikus antibiózis szükségtelenségét már több vizsgálat is bebizonyította, csak egy, a közelmúltban, amerikai, kanadai és izraeli centrumok által közösen végzett prospektív és randomizált vizsgálat elemezte a megemelkedett PSA változását és ennek prognosztikai értékét empirikus antibiotikus terápia mellett, és anélkül.

Az öt egyetemi centrumban párhuzamosan folytatott vizsgálatba olyan betegeket (szám szerint 77-et) vontak be, akik a tünetmentesen megemelkedett PSA érték (>2,5 ng/ml)

mellett fiziológiás rectalis tapintási lelettel rendelkeztek, nem részesültek megelőző 5-alfa redukáz, vagy prosztatarák miatt onkológiai kezelésben, továbbá nem mutattak akut uroinfekcióra gyanús tüneteket. Ezeket a betegeket két csoportba osztották, és vagy két hétig részesültek napi kétszeri 500 mg ciprofloxacín-kezelésben (n=38), vagy konzervatív kezelés nélkül folytatták a követést (n=39). Az antibiotikus kezelés megkezdése után két héttel megismélték a PSA-vizsgálatot és transrectalis, ultrahangvezérelt, 12 szeletes prosztatabiopsziát végeztek. A két vizsgált szempont a PSA esetleges változása, és a mintavétel szövettani eredménye volt. Előbbit akkor tekintették bizonyító erejűnek, ha az antibiotikus kezelés hatására a kontroll csoporthoz képest legalább 20%-kal csökkent, vagy a PSA érték visszatért a fiziológiás szintre.

A 77 beteg (átlagéletkor: 60,6 év) vizsgálati eredményei cáfolták az antibiotikus kezelés létjogosultságát tünetmentes PSA emelkedés esetén: a kontrollcsoport PSA értéke a vizsgálat kezdetén és végén gyakorlatilag megegyezett (átlagosan 6,5 és 6,9), az antibiotikum-kezelésben részesülteknek szintén nem csökkent, (7,6 és 8,9 ng/ml. P=0,33). A kezelt betegek közül csak egy esetben csökkent a PSA értéke 2,5 négy esetben pedig 4,0 alá, ám az utóbbi négy esetből is egyben pozitív volt szövettani lelet. A kontrollcsoportban ez az arány 3 (közülük egyben mutatták ki a malignitást) és 10 (4 pozitív szövettani eredmény) volt. A teljes populáció 47%-ában detektáltak prosztatarákot (n=36), 13-at az antibiotikus és 23-at a kontrollcsoportban. Azon betegek esetében, akiknél PSA növekedést láttak a vizsgálat során, nem fordult elő nagyobb számban pozitív szövettani lelet.

Ezen adatok ismeretében egyértelműen kijelenthetjük, hogy ezen randomizált, kontrollált, prospektív, multinacionális vizsgálat bizonyította, hogy tünetmentes PSA-emelkedés esetén alkalmazott empirikus antibiotikus kezelés hiábavaló. A tény, hogy egyes esetekben a PSA értéke normalizálódott, de a szövettani vizsgálat proszta-

takarcinómát mutatott, jelzi, hogy a PSA esetleges ingadozása (antibiotikum mellett, vagy anélkül), nem jelent tumormentességet. Kimondhatjuk, hogy az akár 50%-os PSA csökkenésnek sincs jelentős prognosztikai indikátor szerepe.

A közlemény egy többé-kevésbé már ismert, és kutatási eredményekkel alátámasztott tényt ismertet, mégis ez volt az első olyan vizsgálat, mely során kontrollcsoportot is vizsgáltak a kezelt betegek mellett. Ugyanakkor számos

gyenge pontját is figyelembe kell vennünk: ilyen az igen alacsony esetszám, a rövid követési idő, a prosztatagyulladás protokoll szerinti kezeléséhez képest rövidtávú terápia, és a talán érthetetlenül megválasztott, „afiziológiás” kiindulási PSA küszöb. Továbbá megemlítendő, hogy a prosztatagyulladások igen kis részében számít elégséges kezelésnek a nem-kombinált antibiotikus terápia.

Romics Miklós

Betegválasztás és szövettani eredmények a jelenleg rendelkezésre álló szoros megfigyelési protokollok alapján

The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH)

Giorgio Gandaglia et al.

BJU International 2013,112,4,432-441.

A vizsgálat célja: a különböző szoros megfigyelési (AS, active surveillance) protokollok összehasonlítása a bevételezési kritériumok alapján

Betegek és módszerek: 10 éves időintervallumban 1161 prostata tumoros, RP-n (radicalis prostatectomia) átesett beteget vizsgáltak. A statisztikai számításokat a daganatsejtek differenciáltsága, az extracapsularis kiterjedés, az ondóhólyag érintettsége és a kedvezőtlen szövettanú (Gleason score > 6 és/vagy T3 stádiumú) esetek összehasonlítása alapján végezték el, a rendelkezésre álló 6 AS (szoros megfigyelési) protokoll alapján: University of Toronto, Royal Marsden, Johns Hopkins, University of California San Francisco, Memorial Sloan Kettering Cancer Center és Prospective Randomized International Active Surveillance.

Eredmények: a Royal Marsden AS protokoll alapján bevételezett Gleason score 3+4 biopsziás mintával rendelkező betegek tumoros elváltozásának extracapsularis kiterjedtségének (P=0,009), szövettani Gleason score >3+4 differenciáltságának (P=0,004) és a kedvezőtlen szövettanú esetek (P=0,001) arányának összehasonlítása

a legszigorúbb bevételezési kritériumokkal bíró John Hopkins AS protokollal. A Gleason score 6 protokollok mindegyikében több mint 40% volt a kedvezőtlen szövettanú esetek száma. A relapsusmentes 5 éves túlélés 76,6%, míg a 10 éves 63,3% volt. A relapsus arány szignifikáns mértékben nőtt a pozitív sebészi szél (P<0,001), pT3 tumor (P=0,006) és a kedvezőtlen szövettanú esetek (P<0,001) esetén.

Következtetés: Gleason 3+4 stádiumú betegek szoros megfigyelése esetén magas a kedvezőtlen szövettanú esetek elmulasztásának aránya, így csak idősebb, társbetegségekkel rendelkező betegek esetén ajánlott ez a bevételezési kritérium. A Gleason 6 protokollok közötti bevételezési kritériumok különbözősége szignifikánsan nem befolyásolja a szövettani kimenetelt.

Az utóbbi időben elterjedt PSA-szűrés révén olyan prostata tumoros esetekkel is találkozunk, melyek kezelés nélkül sem mutatnak progressziót. Az AS (szoros megfigyelési) protokollokat a lokalizált prostata tumoros esetek kezelésének megkönnyítésére hozták létre. A szoros megfigyelésre alkalmas tumoros esetek bevételezése a megfelelő preoperatív paraméterek alapján történt, míg a kiegészítő Gleason score, kezelés előtti PSA-szint, klinikai stádium, prostatatérfogát és a biopsziás minta tumoros érintettsége a várható rizikó meghatározására alkalmas. A kritériumok meghatározásában a nagyobb centrumok tapasztalatai a mérvadóak, ilyen követelmény a ≤6

Gleason score, a ≤ 10 ng/ml PSA és a T1c stádium. A mostani szoros megfigyelési protokollok mindegyike meg egyezik a PSA szint szoros monitorozásának szükségességében és az ismételt biopsziás mintavételek elvégzésében, melyekkel a progressziót mutató, illetve aluldiagnosztizált esetek kiszűrhetőek. A jelen vizsgálat a rendelkezésre álló szoros megfigyelési protokollok összehasonlításával foglalkozik. A 2001–2011 között radikális prostatectomián átesett 1161 beteg különböző beválasztási kritériumok alapján történt kigyűjtésre. A 6 AS (szoros megfigyelési) protokoll University of Toronto, Royal Marsden, Johns Hopkins, University of California San Francisco, Memorial Sloan Kettering Cancer Center és Prospective Randomized International Active Surveillance kritériumai alapján 6 betegcsoport került kialakításra: PSA-szint, PSA denzitás (PSAD), klinikai állapot, biopsziás Gleason score, pozitív biopsziás minta szám és százalékos tumoros beszűrtség alapján. A kórszöveti eredményeket az extracapsuláris kiterjedés (ECE), az ondóhólyag beszűrtsége (SVI), a Gleason score biopsziás és kórszöveti minta közötti változása és a kedvezőtlen szövettanú esetek (pT3 stádium, >6 Gleason score) alapján vizsgálták. A relapsusmentes túlélést is vizsgálták (első évben 3 havonta, majd két évente, $>0,2$ ng/ml esetén biokémiai kiújulás). A vizsgált betegek átlagos életkora 63,4 év, átlagos PSA szintje 9,65 ng/ml, átlagos PSAD 0,21 ng/ml volt, T1c stádium 83,3%-ban, ≤ 6 Gleason 67%-ban fordult elő. Az 1161 betegből 776 (62,5%) felelt meg a Royal Marsden kritérium rendszerének, míg a Johns Hopkins kritérium rendszernek 191 (16,4%). Az átlagos követési idő 2,11 év volt. A Gleason score 6 protokollok mindegyikében több mint 40% volt a kedvezőtlen szövettanú esetek száma (>6 Gleason score, T3 stádium). A relapsusmentes 5 éves túlélés 76,6%, míg a 10 éves 63,3% volt. A relapsusarány szignifikáns mértékben nőtt a pozitív sebési szél ($P < 0,001$), pT3 tumor ($P = 0,006$) és a kedvezőtlen szövettanú esetek ($P < 0,001$) esetén.

A jelen vizsgálat célja volt, hogy a kiválasztott 6 AS protokoll kritériumai alapján összehasonlítsa a betegválasztás

és a kedvezőtlen szövettanú esetek elmulasztásának rizikóját az adott intézet radikális prostatectomián átesett beteganyagán keresztül. A két kiemelt AS protokoll a Royal Marsden, illetve a Johns Hopkins protokoll volt, az előbbinél szignifikánsan magasabb extracapsuláris kiterjedéssel, magasabb szövettani Gleason score-ral ($>3+4$ Gleason) és magasabb arányú kedvezőtlen szövettanú esettel.

A vizsgált eredmények függvényében elmondható, hogy <7 Gleason score-ral rendelkező betegek bevonása esetén kisebb az esélye a magasabb szövettani grade-del rendelkező elváltozások diagnózisának elmulasztásának, illetve az ismételt prosztata biopsziával igazolt közepes rizikójú prosztatatumor kezelhető.

A vizsgált AS protokollok különböző beválasztási kritériumai, stádium- és szövettani meghatározásai ellenére több mint 40% volt a kedvezőtlen szövettanú esetek száma (>6 Gleason score, T3 stádium). Több vizsgálat is javasolja a korai ismételt biopszia szükségességét az aluldiagnosztizálás elkerülése céljából. Az AS protokollokba történő beválasztásnál elfogadható kompromisszumot kell hozni az arra alkalmas és az indolens betegek arányának meghatározásában, tekintettel a morbiditás és mortalitás mértékére.

A jelenleg elfogadott AS protokollok változatos beválasztási kritériumokkal bírnak. A 3+4 Gleason score-ral rendelkező betegek bevonásával nő a súlyosabb stádiumú betegek elmulasztásának esélye, ezt a beválasztási kritériumot csak idősebb, társbetegségekkel rendelkező betegek esetében ajánlják. A Johns Hopkins protokoll szigorú beválasztási kritériumai ellenére nem különbözött szignifikánsan a többi Gleason 6 AS protokoll kedvezőtlen szövettanú eseteinek arányában. Alacsony a valószínűsége, hogy a részletezett kritériumok különbözősége hatással van a hosszú távú kimenetelre. A jövőben új biomarkerek és képalkotó eljárások képezhetik a vizsgálatok alapját, melyekkel az alacsony rizikójú prosztatatumoros betegek biztonságosabb beválasztása lehetséges.

Kubik András

Dr. Hamvas Antal 70 éves

Hamvas Tanár Úr 1943. november 6-án született Budafokon. A Budai Nagy Antal gimnázium után felvételt nyert a Budapesti Orvostudományi Egyetemre, melyet 1969-ben végzett el. Azóta egyetlen munkahelye az Urológiai Klinika.

Babics Antal, a klinika 3. professzora idejében került a klinikára, és most a 7. idején is dolgozik.

Az általános urológiai gyakorlat mellett sokat dogozott a klinika újonnan megnyílt műveseállomásán, ezért urológia szakvizsga mellett honoris causa nefrológus szakorvos is. Sokoldalú és innovatív. Érdekelte a felső üregrendszeri endoszkópia, Marbergernél tanulta a PCLN-t, de az első ESWL-kezeléseket is ő végezte.

A 70-es évek közepén induló „urodinamikai” vizsgáló csapatnak is tagja volt, majd vezetője lett.

Adjunktusi kinevezése után a docensit 1996-ban kapta. Kandidátusi disszertációját 1995-ben védte meg.

Személyesre fordítva a szót, 1997-ben vettem át a klinika vezetését. Őt kértem meg, legyen a klinika igazgatóhelyet-

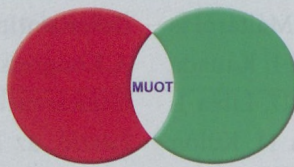
tese. Akkor már 23 éve ismertük egymást, egy helyen dolgoztunk, éveken át docens koromban a főnököm is volt – de az igazi együttműködés 1997-ben kezdődött.

Ő 15 éven át nem csak „adminisztratív” helyettes, de bölcsessége, intelligenciája, a klinikához való lojalitása révén legfőbb tanácsadóm is volt. Jó egy olyan közvetlen munkatárs, akiben – akár a klinikán, akár külföldön, vagy szabadságon voltam – megbízhattam. (És ha mindketten távol voltunk, volt még egy biztos pont: *Pánovics József*.)

A sors, vagy az égiek akarata kiszámíthatatlan. A magyar urológia sokat veszített, hogy nem került vezető állásba. Klinikánk és személyesen én sokat nyertem, hogy a klinikán maradt. Tiszteletet vívott ki magának a házban és az urológus társadalomban egyaránt. Tiszteltem én is, szemben és háta mögött is. Utódom, *Nyirády Péter* ugyanezzel a tisztelettel köszöntötte születésnapján.

Kívánok jó egészséget, a szakmában és a családdal sok-sok örömet, hosszú életet.

Romics Imre



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

TURKÁLÓ – EAU Kongresszus, 1986, Budapest

Balogh professzor megőrzött „irodája” – sok-sok pedánsan bekötött dosszié – számos érdekességet rejteget. Kezembe került egy dosszié, rajta „EAU Kongresszus, 1986”. Kinyitva, elsőként Lázár György, a minisztertanács elnökének köszöntő levelét láttam meg. (Néhány héttel később belépett rendelőmbé Lázár György, szálfagyegesen, egészségesen, egy rokonát kísérte.) Aztán levelek, feljegyzések, számlák, listák.

Magam és a Klinika könyvtára is megőrizte a programfüzetet és az absztrakt-kötetet is. Az első oldalon szerepel: „Szervezők: Kisbenedek László, Romics Imre, Tankó Attila”. Messze a legtöbbet Attila tett!

A Kongresszust, mely június közepén volt, a Hiltonban és a várbeli Akadémia épületében tartottuk. (Én június 1-től Nyugat-Németországban dolgoztam, ott hallani sem akartak róla, hogy egy „akármilyen” kongresszusra hazajöjjenek. Bach főnököm kijárta...)

Összesen 780 résztvevő volt, – mostanában a 15-szöröse – 40 országból jöttek, a legtöbb a magyar volt (139), valószínűleg csökkentett részvételi díjjal. A hivatalos részvételi díj 250 dollár(!) volt. A nyugati országokból a legtöbb résztvevő Olaszországból (82) érkezett. NSZK 80, az Egyesült Királyságból 45, Francia- és Görögországból 41–41. Belga 32, spanyol és ukrán 25, dán 22, holland 18, svéd 13, finn 12, Portugáliából 6, Írországból 4, Izlandról és Norvégiából 3–3 urológus vendég volt. Még Máltáról is volt egy! A nem európaiak: argentin 2, ausztrál 1, Kanada 4, Kuba 2, Indonézia 1, Irak 1, Izrael 3, Japán 17, Líbia 1, Marokkó 1, Új-Zéland 1, Törökország 10, USA 11. Külön ki kell emelni az akkori politika alapján: Nyugat-Berlint 3. A szocialista országokból kevesen jöttek. Lengyelek a legtöbbben (29), az NDK-ból 19, Csehszlovákiából 18, a Szovjetunióból mindössze 10-en. Romániából a Ceausescu-időben nem sokan érkeztek (6) és Jugoszláviából is csak hatan.

A. Steg, az EAU főtitkára csak franciául volt hajlandó írni. Gasser (Bécs) viszont egy ESWL-tárgyalás miatt lemondólevelet írt – németül. Pytel oroszul írt, hogy nem tud jönni.

Proca (Bukarest) és Denis (Brüsszel) angolul írták, hogy örömmel jönnek. Rummelhardt azt írja Balogh kérésére, hogy az 1982-es bécsi EAU Kongresszuson 770-en voltak. Kevesebben, mint Pesten! Blandy levele nekem volt kizig-

nálva; én vártam a reptéren. Arcát nem ismervén, könyvét - J. Blandy TURP – tartottam.

Dimopulos (Athén) emlékezteti Baloghot, hogy neki nem kell díjat fizetnie, mert past president...

410 előadás, 134 poszter, 40 videó és 10 film szerepel a programban. Szerintem, amit benyújtottak, mind elfogadták, de ha nem is, az elfogadás arány megközelítette a 100%-ot. 35 szekcióülés volt 3–3 elnökkel és 1 titkárral.

Érdekes módon a legtöbb prezentáció a veséről szólt (230). Ennek nagy része (91) köves téma volt; PCNL és ESWL. Daganat: 40 prezentáció. A második leggyakoribb téma: a hólyagdaganatok, 114. Lézer, adriamycin... Sebészet: 30. Mindössze 80 előadás-poszter szólt a prosztatáról. PSA-ról még egy se! (Nekem is csak 1988-ban, Londonban volt az első PSA-s poszterem!) Prostatasebészet (radikális műtét) 8 előadás!! Gyógyszeres kezelés: 40. (Flutamidról külön szimpózium volt.) Húgycső 27, heretumor 22 előadás.

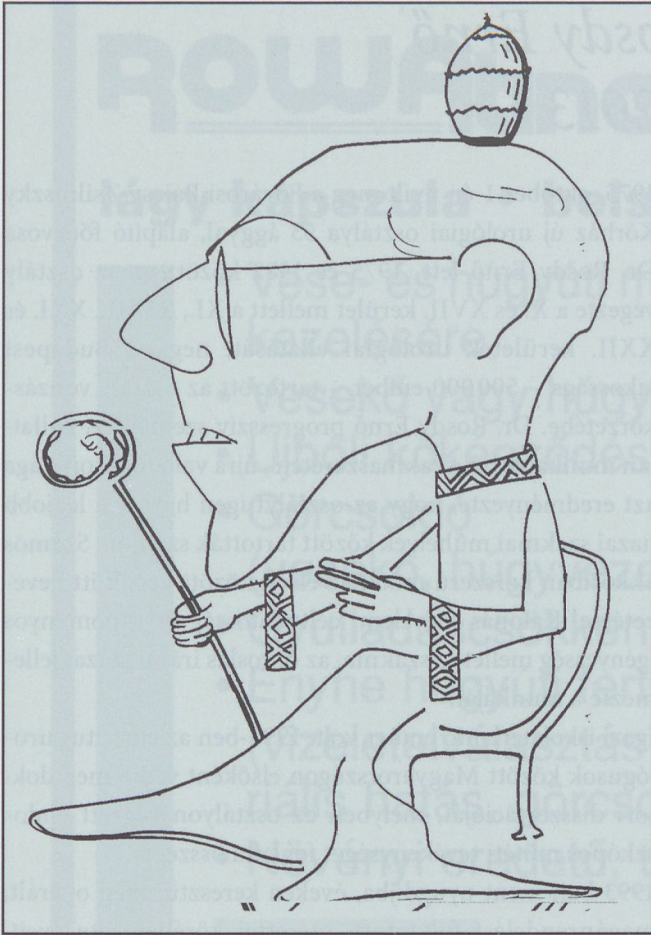
A megnyitón – június 26-án a Kongresszusi Központban – fanfárok kezdték a programot. Folytatás: Szegedi Anikó előadásában Liszt, Mephisto keringő (honorárium 3500 forint!), énekesek (Hadics László, Tiboldi Mária, Pitti Katalin, Leblanc Győző), majd Rajkó Zenekar, Dévay Nagy Kamilla és SOTE-tánckar. 27-én a Bergendiék muzsikáltak (Intercontinental bálterem).

A Kongresszust a MOTESZ szervezte. Balogh és az EAU-főtitkár mellett Szépvölgyi Zoltán főpolgármester és Medve László, az Egészségügyi Minisztérium képviselőjeként. Lázár beszédét fölolvasták. A bankett a Nemzeti Galériában volt.

Baranyai Elemér levele szerint, 40 liter tömény, 400 liter bor, 100 üveg sör + üdítők, ásványvíz beszerzése szükséges (+ 200 üveg pezsgő, 50 palack Tokaji).

Az ajándékozandók listája hosszú: 45 név szerepel rajta.

Laszlo Kaveggia M.D., Danville, IL (USA) levelének megszólítása „Kedves Miskám!”. Ez volt Balogh „beceneve” a Babics-időben („Magyar Miska”). Aláírás: László vagy Laci helyett „Mór”. Ez meg Kaveggia „neve” volt. Egyszer láttam, fekete göndör hajú, olasz származású volt. 56-ban hagyta el az országot és a Klinikát. Neve fennmarad, ő rajzolta a Klinika doktorairól a karikatúrákat.



Babics-pápa

Mór még egy levelet írt Kovácsiról (Kovácsi-féle eszközt ő kreálta), Babicsról, családról. A levél végén egy kötélből font hurok van rajzolva. Ki érti?

Van egy „Édes Imrém” kezdetű levél is (nem nekem szól) és egy 25 fős vacsora vendéglistája olvasható. 12 magyar, 8 népi demokratikus és 5 nyugati (Frohmüller [most beszéltem vele a DGU-n], Vahlensieck, Pavone-Macaluso, Rull és Fábrián Kálmán az NSZK-ból Melyik, milyen vacsoráról van szó, nem derül ki.

Dorin Nicolescu (Marosvásárhely) ékes magyarsággal ír. A „kis magyar világban” magyar egyetemre járt... Levél kezdete: „Kedves levelét, melyet Konczné Önagyságával tetszett küldeni...” 1986-ban! Az erdélyi magyarban megmaradt a régi terminológia mind a mai napig.

Babics levélben gratulál Baloghnak, korára (86) hivatkozva nem vett részt. Ugyancsak levélben kíván sok sikert Zádor László, a Klinika valamikori dolgozója. Noszkay kézzel írt levélben gratulál Baloghnak.

Lehetne tovább csemegézni. A Kongresszus budapesti szervezése kétségtelenül nagy sikere volt a magyar urológiának. Azóta sem volt EAU Kongresszus Közép-Kelet-Európában. Ennek nem a diszkrimináció az oka. Nincs kongresszusi centrum több mint 12000 résztvevőre. Az új Nemzeti Színház mellé tervezett már Kondás Józseffel el is küldtük az EAU-ba, de a kormányváltozás 2002 után közbeszólt, felépítésére nem került sor.

Lesz-e EAU Budapesten, Prágában, Varsóban a jövőben, nem tudom.

Romics Imre

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

Prof. Dr. Rosdy Ernő 1927–2013



Rosdy Ernő 1927. szeptember 25-én született Székesfehérvárott. 1956-ban végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetem orvoskarán, summa cum laude eredménnyel, majd 1957-ben került a budapesti Urológiai Klinikára. Babics professzor megbízásából 1962 és 1969 között urológus tevékenysége mellett ellátja és irányítja a klinika aneszteziológiai munkáját. 1969-től osztályvezető tanársegéd. 1971-ben védi meg kandidátusi disszertációját, melynek címe „Az urológiai műtétek utáni thromboembóliás szövődmények: keletkezésüknek és megelőzésüknek néhány kérdése”.

1975. október 1-én nyílt meg a Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház új urológiai osztálya 53 ágygal, alapító főorvosa Dr. Rosdy Ernő lett. 1975 és 1982 között ez az osztály végezte a X. és XVII. kerület mellett a XI., XVIII., XXI. és XXII. kerületek urológiai ellátását, negyed Budapest lakossága – 500 000 ember – tartozott az osztály vonzáskörzetébe. Dr. Rosdy Ernő progresszív szemlélete, hallatlan munkabírása, szakmaszeretete, újra való fogékonysága azt eredményezte, hogy az osztályt igen hamar a legjobb hazai szakmai műhelyek között tartották számon. Számos akkoriban korszerű műtét az elsők között került itt bevezetésre. Katonás fegyelem, céltudatosság és tudományos igényesség mellett a szakma, az orvoslás iránti alázat jellemezte a munkáját.

Igazi iskolateremtő ember volt. 1995-ben az emeritus urológusok között Magyarországon elsőként védte meg doktori disszertációját, melyben az osztályon végzett endoszkópos műtéti tevékenységet foglalta össze.

1993-ban ment nyugdíjba, éveken keresztül még operált, magánrendelést folytatott, szerettei körében élte éveit. Sajnos, az utóbbi években ágyhoz kötötté vált, de állapotát méltósággal viselte.

Szeretett kollégánk, munkatársunk, tisztelt professzor Úr, kedves Ernő bátyám, nyugodj békében!

Böszörményi-Nagy Géza

ROWAtinex®

lágyszuszitókapszula • 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 élelmiszerekre csepeztetve, 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 tamsuzolinhidroklorid (mely megfelel 0,367 mg tamsuzolinak) és 0,5 mg dutasterid kemény kapszulaként. **Javallat:** Közepesen súlyos és súlyos benignus prosztata hyperplasia (BPH) kezelése. Az akut vizeletretenció és a sebészeti beavatkozás kockázatának csökkentése közepesen súlyos és súlyos BPH-ban szenvedő betegeknél. **Adagolás:** Felírték (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 toroknyálkahártya irritációját okozhatja. **Ellenjavallatok:** nőknek, gyermekeknek és serdülőkorúaknál, dutasteriddal, egyéb 5-alfa-reduktáz gátlókkal, tamsuzolinval (ideértve a tamsuzolin-okozta angioödémát is) vagy a keringési bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén, ha az anamnézisében előfordult orthostatikus hypotonia, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. **Különleges figyelmeztetések:** A kombinációs terápia a mellékhatás-kockázat (beleértve a szívelégtelenséget) potenciális emelkedése miatt a kockázat-ellenőrzést körültekintő mérlegelés és az alternatív kezelési lehetőségek, köztük a monoterápiák számbevétele után rendelhető. A Duodart-ot kapó betegeknél 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-kockázatu férfiak körében végzett klinikai vizsgálat (a REDUCE vizsgálat) a 8-10 Gleason pontszámú prosztatarák nagyobb incidenciáját mutatta a dutasteriddal szedő betegeknél 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 elkezdni, mivel ilyen betegeknél nem történtek vizsgálatok. Duodartkezelést elkezdő betegeket figyelmeztetni kell, hogy az ortostatikus hypotonia első jeleinek (szédülés, gyengeség) észlelésekor üljenek le vagy feküdjenek le, amíg a tünetek el nem múlnak. Ezért a Duodartkezelés megkezdése nem ajánlott azon betegek esetében, akiknél szürkehályog műtétet terveznek. Hasznosnak bizonyulhat a tamsuzolin felülgészítése 12 héttel a szürkehályog műtét előtt. A dutasterid a bőrön keresztül felszívódik. A Duodartot nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Erythe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a Duodart alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A dutasterid/REDUCE klinikai vizsgálatokban, valamint a fogaiba hozott követő időszakban szedő férfiak körében emlőrákot jelentettek. Az orvosoknak arra kell utasítaniuk betegeiket, hogy azonnal jelezzék, ha bármilyen változást tapasztálnak (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 együttadása 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/tamsuzolin nem alkalmazható más alfa-1-adrenerg blokkolókkal együtt. Körültekintően kell eljárni, ha dutasterid/tamsuzolin citimetidinnel adnak együtt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** impotencia, megváltozott libido, ejakulációs zavarok, emlő rendellenességek, szédülés. Nem gyakori: alopecia (főként a testszőrzet hullása), hypertrichosis. A REDUCE vizsgálat kimutatta, hogy a dutasteriddal kezelt férfiaknál a placebo csoporttal szemben nagyobb volt a 8-10 Gleason pontszámú

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

A szövegellenőrzés dátuma: 2012. 03. 18.

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

	Bruttó hozg. ár	Normatív támogatás (25%)	
		DKP támogatás mértéke	Beteg térítési 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.osp.hu - 2013. április 1-05

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 jelelje a Hungary.PH_Safety@gsk.com e-mail címen vagy a +36/1-22-55-300 telefonszámon!

Referencia:

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

