

# UROLOGIA ONKOLOGIA



# 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**

*Sugárterápia*  
**Ágoston Péter**

*Nukleáris medicina*  
**Szilvási István,  
Dabasi Gabriella**

*Nőgyógyászat*  
**Rigó János**

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

*Képpalkotó eljárások*  
**Gódcény 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

<b>Impresszum</b>	24
<b>Búcsú</b>	26
<b>A vesedaganatok gyógyszeres kezelése ma</b> Current status of pharmacotherapy of kidney cancers <i>Maráz Anikó</i>	27
<b>A Magyar Uroonkológiai Társaság V. kongresszusa</b>	34
<b>Radikális cystectomy szövődményei magas kockázatú betegek esetében</b> Complication after radical cystectomy of high risk patients <i>Módos Orsolya, Keszthelyi Attila, Majoros Attila</i>	35
<b>Extramedulláris CLL kiújuló ulceratív balanoposthitis képében – esetismertetés –</b> Extramedullary CLL in the guise of recurrent ulcerative balanoposthitis <i>Hegedüs Miklós, Balikó Anett, Könyves Károly, Sziládi Erzsébet, Gáti Renáta</i>	41
<b>Beszámoló – 27. Fűvészkerti Urológus Napok</b>	43
<b>In memoriam dr. Tóth József</b>	44
<b>In memoriam Professor John Fitzpatrick</b>	44
<b>In memoriam Prof. Mohácsi László</b>	45
<b>Beszámoló a European Society of Oncological Urology 2014. évi kongresszusáról</b>	47
<b>A zoledronsav komplex hatása a prosztatatarák csontáttéteinek szövetéves pathomechanizmusában</b>	48

egyes regisztrált készítmény az everolimus. Az everolimus a mTOR-1/2 inhibitor, amely a PI3K/Akt/mTOR útvonalon keresztül hat. A mTOR-1/2 inhibitorok a tumor növekedését gátolják, és a tumor regresszióját okozhatják. Az everolimus a mTOR-1/2 inhibitorok közül az egyik legújabb, és a mTOR-1/2 inhibitorok közül az egyik legújabb. Az everolimus a mTOR-1/2 inhibitorok közül az egyik legújabb, és a mTOR-1/2 inhibitorok közül az egyik legújabb.

**Kulcsszavak:** veserák, célzott terápia, mTOR-1/2-gátlók, VEGF, mTOR-gátlók

more effective agents appear and as appropriate sequences and their beneficial effects are identified, life expectancy of patients can further be improved.

**Keywords:** renal cell cancer, targeted therapy, tyrosin kinase inhibitors, VEGF, mTOR inhibitors

**Címlap:** Évtizedekkel előtti urinstoma a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának gyűjteményéből.

## Kedves Kolléganők, Kolléga Urak! Kedves Uroonkológia-szerzők és -olvasók!



Gyerekkoromban anyám sokat emlegetett egy könyvet, többször el is olvasta, talán G. B. Shaw-tól a „Majd ha megöregszünk ...” Még nem volt öreg akkor, igaz háború, Rákosi-korszak, három gyerek gondja megőszítette, talán ezért foglalkozott az öregséggel.

Nem egy külföldi barátom, akár volt német főnököm, 65 éves koruk után nem dolgoztak. A napokban Rübben professzor mondta nekem, még két éve van s aztán sose fog elmenni a német urológus kongresszusra.

Életem nyitott könyv a magyar urológusok előtt. Mi jót, mi rosszat tettem ismert, de talán szorgalmam és elhivatottságom az urológia irányában nem kérdőjelezhető meg. Különös kapcsolatom van az uroonkológiával. Első dolgozataim, kandidátusi és nagydoktori disszertációm és előadásaim, további dolgozataim, könyveim túlnyomó többséggel uroonkológiai témájúak.

Már 1989-ben megalapítottam a Magyar Onkológus Társaságon belül az uroonkológiai munkacsoportot (a MUT akkori vezetése ez irányú kérésemet elutasította).

Ezt szolgálja a Magyar Uroonkológus Társaság is. Ennek a vonalnak része a 11 éve indított Uroonkológia című lap is. A tizedik évi évfordulás szám-

ban összefoglaltam mi mindent adott ez az olvasóknak, lehetőségeket a szerzőknek, - ismétlésre nincs szükség.

Egy laphoz pénz, szponzorok, és cikkírók kellene. Ma Magyarországon mindenből kevés van. Fárasztó és nehéz a fentieket előteremteni. Ami fárasztó egy fiatalnak, még fárasztóbb egy idősebbnek.

Egy tanszékét átadott egyetemi tanárnak a lehetőségei korlátozottabbak, mint a legkisebb urológiai osztály főorvosának. Ennek tükrében úgy döntöttem, hogy a lap további szerkesztését nem kívánom folytatni.

A Magyar Urológus Társaság mértékadói – akár értékmentésként is felfoghatóan – felkértek, hogy a Magyar Urológián belül, mint „section editor” folytassam a munkát, szerkesszem, lektoráljam, lektoráltassam az onkológiai tárgyú dolgozatokat.

Posta- és előállítási költségek jelentős csökkenésével számolhatunk.

Hálás vagyok mindazoknak, akik a lapba dolgozatot írtak, azokat lektorálták, mindazoknak a cégeknek, melyek a lap előállítását támogatták. Meszlényi Zsuzsa kiadó, Szendrői Attila, Szűcs Miklós olvasószerkesztők, Sirály Júlia titkárnő sokat tettek azért, hogy a lap 11 évig megjelenhetett.

Az Uroonkológia tovább él, más köntösben. Remélem, így is szolgálja majd a magyar urológia ügyét.

Romics Imre

# A vesedaganatok gyógyszeres kezelése ma

dr. Maráz Anikó

Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika, Szeged

A célzott terápiás készítmények az áttétes vagy előrehaladott világossejtes veserákok standard gyógyszeres készítményei. A daganatok progressziójában központi szerepe van a neoangiogenezisnek, melynek kulcs molekulája a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF). A törzskönyvezett készítmények többsége gátolja az érújdonképződést a VEGF jelátvivő út blokkolásával. Egyik ilyen hatásmechanizmus a monoklonális antitestek kötődése a VEGF-hez, mely által a receptorhoz kötődés blokkolása jön létre, ahogyan hat a bevacizumab. Másik hatásmód a VEGF-receptor direkt gátlása tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI), így hat a sorafenib, sunitinib, pazopanib és axitinib. További jól ismert célzott terápiás hatásmechanizmus a jelátviteli utakban központi szerepet betöltő mammalian target of rapamycin (mTOR) receptor komplex gátlása, mely úton keresztül hat a temsirolimus és az everolimus.

A nemzetközi ajánlások magas evidenciájú, randomizált vizsgálatok alapján első vonalban jó és közepes prognózis esetén sunitinib, pazopanib vagy IFN $\alpha$ -bevacizumab kombinációt javasolnak. Rossz prognózisú betegeknél temsirolimus alkalmazható. Másodvonalban citokin eredménytelensége után sorafenib, pazopanib vagy axitinib adható. Másodvonalban TKI hatástalansága után everolimus- vagy axitinib-terápia választható, újabb ajánlásokban a sorafenib is opció (off label indikációban). Harmadvonalban 2 TKI utáni progresszióban egyetlen regisztrált készítmény az everolimus.

Számos vizsgálat van folyamatban újabb generációs VEGF gátlókkal, új releváns biológiai utak keresésével, a komplementer utak gátlásával. Az immunterápia „újjáéledése” is észlelhető a perspektivikus „checkpoint” blokkoló CTLA-4 és PD-1 ellenes készítmények megjelenésével. Tovább javulhatnak a betegek életkilátásai egyre hatékonyabb és potensebb szerek megjelenése által, illetve a regisztrált készítmények megfelelő szekvenciájának megismerésével.

**Kulcsszavak:** világossejtes veserák, target terápia, tirozinkináz-gátlók, VEGF, mTOR-gátlók

## Current status of pharmacotherapy of kidney cancers

For advanced or metastatic clear cell kidney cancer, targeted anti-cancer therapies are used as standard options. Neovascularisation has a major role in the progression of hypervascularized cancers. In this process vascular endothelial growth factor (VEGF) is the key element.

Most of the registered agents block the angiogenesis by inhibiting the VEGF signalling pathway. It may occur if the linkage to the receptor is blocked because an antibody binds to the VEGF. Bevacizumab takes effect by this mechanism. Another method is tyrosine kinase inhibitors (TKIs) inhibit the intracellular compound of VEGF receptor. Sorafenib, sunitinib, pazopanib and axitinib are part of this group. Temsirolimus and everolimus represent the other common mechanism of action: the inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) receptor.

Taking results of randomised controlled trials for basis, in case of good and moderate prognosis sunitinib, pazopanib or IFN $\alpha$ -bevacizumab combination is recommended first-line according to the international recommendations. Temsirolimus is the standard therapeutic option for patients with poor prognosis. Sorafenib, pazopanib and axitinib are the supported opportunities in second-line, after ineffectiveness of cytokine therapy. If TKI is ineffective, everolimus or axitinib may be administered. According to the latest recommendations sorafenib is another possible therapeutic opportunity (off label). For third-line therapy, after 2 TKIs only everolimus is registered. As the number of targeted therapies increases, more effective agents appear and as appropriate sequences and their beneficial effects are identified, life expectancy of patients can further be improved.

**Keywords:** renal cell cancer, targeted therapy, tyrosin kinase inhibitors, VEGF, mTOR-inhibitors

# 5 éves az

# AFINITOR®

(everolimusz) tablettá

## MÁR 5 ÉVES TAPASZTALAT előrehaladott vesesejtes carcinomában<sup>1,2</sup>

Hivatkozások: 1. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp)  
2. Alkalmazási előírás, 2014 május 16.

**Rövidített alkalmazási előírás:** Afinitor 2,5 mg tablettá, Afinitor 5 mg tablettá, Afinitor 10 mg tablettá (Novartis) ATC-L01XE10  
**Hatóanyag:** 2,5 mg everolimusz tablettánként; 5 mg everolimusz tablettánként; 10 mg everolimusz tablettánként  
**Terápiás javallatok:** **Hormonreceptor pozitív, előrehaladott emlőrák:** Az Afinitor a hormonreceptor pozitív, HER2/neu negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére javallt, emesztatókkal kombinációban, olyan postmenopausában lévő nőknél, akiknek egy nem szteroid aromatáz inhibitorral történt kezelés utáni recidívát vagy progressziót követően nincs tünetekkel járó viscerális betegsége. **Pancreas eredetű neuroendokrin tumorok:** Az Afinitor az inoperábilis vagy metasztázisú, jól vagy közepesen differenciált, pancreas eredetű neuroendokrin tumorok kezelésére javallt, progresszív betegségben szenvedő felnőttekben. **Vesesejtes carcinoma:** Az Afinitor az olyan, előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknek a betegsége a VEGF (vasculáris endothelialis növekedési faktor vascular endothelial growth factor) ellenes kezelés mellett vagy azt követően progressziót. **Adagolás:** Az Afinitor-t szájon át, naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időpontban kell adni, mindig következéssel együtt vagy attól függetlenül. Az Afinitor tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad szétvágni vagy összetörni. A különböző adagolási rendek miatt az Afinitor 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os tablettá formájában is hozzáférhető. A javasolt adag naponta egyszer 10 mg everolimusz. Ha egy adag kimaradt, a betegnek nem kell egy pótlólagos adagot bevennie, de a következő előírt adagot a szokásos módon vegye be. A súlyos és/vagy intolerábilis, feltételezett mellékhatások kezelése a dózis csökkentését és/vagy az Afinitor-kezelés időleges felfüggesztését teheti szükségessé. Ha dóziscsökkentésre van szükség, akkor az ajánlott adag napi 5 mg, és nem lehet napi 5 mg-nál kevesebb. Az Afinitor dózisának módosítására vonatkozó ajánlás a gyógyszer alkalmazási előírásában megtalálható. **Májkárosodás esetén:** • Enyhe májkárosodás (Child-Pugh A) – az ajánlott dózis 7,5 mg naponta. • Közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh B) – az ajánlott dózis 5 mg naponta. • Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C) – az Afinitor csak abban az esetben ajánlott, ha az elérni kívánt előny felülmúlja a kockázatot. Ebben az esetben a napi 2,5 mg-os adagot tilos túllépni. Ha a beteg hepikus encephalopatiát (Child-Pugh) a kezelés alatt tapasztal, az adagot módosítani kell. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, egyéb ráppontin származékkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** **Nagyon gyakori:** fertőzés, anémia, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, étvágytalanság, dysgeusia, fejfájás, pneumonitis, epistaxis, stomatitis, hasmenés, hányinger, hányás, bőrkülés, pruritus, fáradtság, gyengeség, perifériás oedéma, testszűkösök. **Gyakori:** thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia, hypertigrificidaemia, diabetes mellitus, hypophosphataemia, hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypocalcaemia, dehydratio, insomniá, szemhéj-oedéma, köhögés, dyspnoe, hypertonía, vérzés, szájszárazság, hasi fájdalom, nyálkahártya gyulladás, szájrégi fájdalom, dyspnoe, dyspnoe, száraz bőr, körimbetegség, enyhe alopecia, acné, erythema, onychochlasia, kez-láb szindróma, emelkedett alanin aminoszulfaszint, emelkedett aszpartát aminoszulfaszint, bőrhámítás, bőrelváltozás, arthralgia, emelkedett kreatininszint a vérében, veselégtelenség, proteinuria, láz. **Nem gyakori:** pancytopenia, conjunctivitis, pangásos szív elégtelenség, kipirulás, mélyvérvérzés, thrombózis, tüdőembólia, haemoptysis, agónia, túlérzékenység, gyakori napiali véleteltűrés, akut veselégtelenség, rendszertelen menstruáció, nem szivertető mellkasi fájdalom. **Figyelmeztetés:** A nem fertőzőes eredetű pneumonitis diagnosztikára kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi panaszok és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, pleurális folyadékgyülem, köhögés vagy dyspnoe, és akiknél a fertőzéses, neoplasticus és egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A betegeknél el kell mondani, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodo legúti tünetről. **Fertőzés:** Az everolimusz immunoszpresszív tulajdonságokkal rendelkezik, és a betegeket fogékonyra teheti a bakteriális, gomba- vírus- vagy protozoonok okozta fertőzésekkel, köztük az opportunista patogének okozta fertőzésekkel szemben. Lokális és szisztémás fertőzéseket, köztük pneumonit, más bakteriális fertőzéseket, invazív gombafertőzéseket, például aspergillosist vagy candidiasist, valamint vírusfertőzéseket, köztük a hepatitis B vírus reaktivitását írták le az Afinitor-t szedő betegeknél. Ezeknek a fertőzéseknek egy része súlyos (pl. légzési- vagy májelégtelenséghez vezető) és alkalmanként halálos volt. A már meglévő fertőzéseket megfelelően kezelni kell, és

azoknak teljesen meg kell gyógyulniuk az Afinitor-kezelés megkezdése előtt. Ha a fertőzést diagnosztizáltak, akkor azonnal megfelelő kezelést kell elkezdeni, és mérlegelni kell az Afinitor-kezelés szüneteltetését vagy abbahagyását. Ha invazív szisztémás gombafertőzést diagnosztizáltak, akkor az Afinitor-kezelést azonnal és véglegesen abba kell hagyni, és a beteget megfelelő gombaellenes kezelésben kell részesíteni. **Túlérzékenységi reakciók:** Az everolimusz mellett a következő, de nem csak ezek a tünetekkel manifestálódó túlérzékenységi reakciókat észlelték: anaphylaxia, dyspnoe, kipirulás, mellkasi fájdalom vagy angiooedéma. **Angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók egyidejű alkalmazása:** Az egyidejűleg ACE gátlót szedő betegeknél az angiooedéma (pl. a nyelv vagy a légutak duzzanata légzési nehézséggel vagy anélkül) veszélye nőhet. **Szűjfekélyek:** Az Afinitor-ral kezelt betegeknél szűjfekélyeket, stomatitiszt és orális mucositiszt észleltek. Ilyen esetekben lokális kezelést javasolt, de az alkohol-, peroxid-, jód- és thymus tartalmú szűjblítókert kerülni kell. **Veselégtelenség esetei:** Veselégtelenség eseteit (beleértve az akut veselégtelenséget) észleltek Afinitor-ral kezelt betegeknél, néha halálos kimenetelű. A vesefunkciók rendszeresen ellenőrizni kell. **Laboratóriumi vizsgálatok és ellenőrzés:** Az Afinitor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a veseműködés, az éhomi vércukorszint, kolesterin- és triglicerid-szint, illetve a teljes vörkö ellenőrzése javasolt. Az Afinitor-kezelés elkezdése előtt a betegeknél optimálisan beállított vércukorszintet kell elérni. **Májkárosodás:** Az everolimusz-expozíció enyhe (Child-Pugh A), közepesen súlyos (Child-Pugh B) és súlyos (Child-Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél nőtt. Az Afinitor alkalmazása súlyosan májkárosodott (Child-Pugh C) betegeknél csak akkor javasolt, ha a lehetséges előny felülmúlja a kockázatot. **Vakcinációk:** Az Afinitor-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell. **Segélygázolási zavarok:** A csökkent segélygázolási képesség a rapamicin származékok, köztük az everolimusz csoportjához. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Az everolimusz koncentrációját a vérében. Az everolimusz-koncentrációt csökkentő CYP3A4- és P-gp-inhibitorok (A CYP3A4- és P-gp-inhibitorok) emelhetik az everolimusz koncentrációját a vérében. Az everolimusz-koncentrációt csökkentő CYP3A4- és P-gp-induktorok: A CYP3A4-et vagy a P-gp-t indukáló hatóanyagok csökkenthetik az everolimusz koncentrációját a vérében. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** Fogamzóképes nők: Fogamzásgátlás: férfiak és nők esetében: Fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell amíg everolimuszt kapnak, és a kezelés befejezése után még legalább 3 hónapig. A férfibetegeket nem kell eltilítani a gyermeknemzéstől. **Terhesség:** Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az everolimusz tekintetében. Az everolimusz terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél történő alkalmazása nem javasolt. **Szoptatás:** Az everolimusz szedő nők nem szoptathatnak. **Termékenység:** Az everolimusz lehetséges férfi és női fertilitás okozó hatása nem ismert, mindazonáltal növekedésben amenochoa és társult luteinizáló hormon (LH)/folliculus stimuláló hormon (FSH) egyensúlyhiányt tapasztáltak. **A készítmény hatása a gépjárművezetéshez/gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** Az Afinitor kis- vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Nagy-Britannia  
Helyi képviselő: Novartis Hungaria Kft. (Pharma részleg) Budapest, Tel: 06-1-457-6500  
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Az alkalmazási előírás dátuma: 2014.05.16.

Bruttó fogyasztói ár:

Afinitor® 10 mg tablettá 30x (EU/1/09/538/004): 1 019 530 Ft.

Afinitor® 5 mg tablettá 30x (EU/1/09/538/001): 714 849 Ft.

Támogatás mértéke EU100% az OEP emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriái közül a 37/b pontban megfogalmazottak szerint (Magyar Közlöny 11. szám 2014. január 29). 2014.05.16-án hatályos adat. Az árvaltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon található információt. Az időközben bekövetkezett változásokról információkat talál a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) oldalon.

**NOVARTIS**  
ONKOLOGIA

Novartis Hungaria Kft.  
H-1114, Budapest, Bartók Béla út 43-47.  
Tel: +36 1 457 6690; Fax: +36 1 457 6605

AF11/14SEP  
Lezárás dátuma: 2014. szeptember 15.

A felnőttkori rosszindulatú daganatok 2–3%-ában fordul elő vesesejtes rák (RCC), mely nőkben a kilencedik, férfiakban a hetedik leggyakoribb előfordulású malignus tumor (1). Magyarországon a 12. daganatos halálozási ok. A betegek egyharmadánál távoli áttét igazolódik már a primer diagnózis felállításakor. Leggyakoribb szövettani altípus a világossejtes (70–85%), ezt követi a papilláris (7–15%), a chromophob (5–10%), a gyűjtőcsatorna kiindulású (Bellini tumorok 1% alatt), illetve az egyéb, ritkább altípusok (1, 2). Az egyes szövettani altípusok különféle patomechanizmusokkal korrelálnak. A két legjobban ismert patomechanizmus a hypoxia indukált- és az mTOR szignál útvonalak, melyek fokozott működése leginkább a világossejtes és papilláris II altípusokban jellemző. A c-kit-RAF-MEK-ERK útvonalak működési hibájával a chromophob altípusok, míg a cMet-RAF-MEK-ERK útvonalalával a papilláris I altípusú tumorok hozhatóak összefüggésbe. Az említett útvonalak receptorai a veserák ellenes készítmények potenciális targetjei (1).

## LOKOREGIONÁLIS BETEGSÉG

Lokalizált, kis tumorok esetén részleges nephrectomia végezhető, amennyiben a daganat így teljesen eltávolítható, egyéb esetekben radikális nephrectomia javasolt.

A kuratív műtét után nincs jelenleg ajánlott posztoperatív kezelési lehetőség. Klinikai vizsgálatok folynak lokálisan előrehaladott, T3 és T4 stádiumú betegek posztoperatív kezelésével, az áttétes betegségben már törzskönyvezett target készítményekkel. A korábban széles körben alkalmazott adjuváns interferon (IFN) kezelés hatására nem javult a betegek túlélése (1).

A reszekábilis tumorok esetén végzett neoadjuváns kezelések ugyancsak vizsgálat tárgyát képezik a target készítményekkel. Az eddigi eredmények a terápiát biztonságosnak találták, a primer tumor mérsékelt medián méretcsökkenésével, a betegségmentes túlélés lényeges befolyásolása nélkül (1).

## METASZTATIKUS BETEGSÉG

A cyto-reduktív nephrectomia standard volt az immunterápiás érában a jó általános állapotú, áttétes betegek számára (3). Napjainkban, a target kezelések mellett két prospektív vizsgálat elemzi a nephrectomia indikációjának pontosítását. A napi gyakorlatban jó állapotú betegeknél, tüneteket okozó

vagy nagy méretű tumor esetén javasolható elvégzése. Természetesen sebési inoperabilitás vagy aneszteziológiai kontraindikáció ez alól kivételt jelenthet (1).

Az áttétek sebési eltávolítása agy- és tüdő szoliter vagy oligometastasisai esetén, illetve reszekábilis intraabdominális áttéteknél jöhet szóba, amennyiben a primer tumor műtete után hosszú betegségmentesség alakult ki, vagy a gyógyszeres terápia hatására jelentősen regrediáló tumor reziduuma eltávolításra alkalmas. Nem randomizált, retrospektív vizsgálatokban jelentősen javult a medián teljes túlélés a tumormentességet eredményező metastasectomia hatására.

## Gyógyszeres terápiák hatásmechanizmusai

### Immunterápia

A tumorelles immunterápiás készítmények általános cytotoxicus, immunstimuláló és antiproliferatív hatásúak. Hatásukat kifejthetik a tumor-specifikus T sejteken keresztül, ilyenek a „klasszikus” immunterápiás cytokinek, interferon-alfa (IFN $\alpha$ ), interleukin-2 (IL-2), valamint új, terápiás vakcinák (dendrit sejt vakcinák) alkalmazásával (4). Ezeket a készítményeket target szerekkel kombináltan vizsgálják. A klasszikus immunterápia napjainkra háttérbe szorult, bár bő két évtizeden át volt a veserákok kizárólagos kezelési lehetősége. A tumorsejtre direkt módon ható, ún. „checkpoint” blokkoló CTLA-4 vagy PD-1 ellenes készítmények (pl. anti-CTLA 4 antigén ipilimumab, PD-1 antitest nivolumab) megjelenése által az immunterápia „újjáéledése” észlelhető, igen perspektivikus készítmények, korai túlélési eredményeik jelentősen meghaladják az eddigi terápiáikat.

### Target terápia

A target készítmények specifikus molekulákhoz kötődnek, így gátolják az áttétképződést, a tumornövekedést és az angiogenesisist (5).

Az érújdonképződés kulcsszerepet játszik a tumor növekedésében és a progresszióban, kiemelten a jól vascularizált vesesejtes daganatok esetén. A von Hippel-Lindau (VHL) tumor szuppresszor gén inaktívációja a világossejtes veserákok közel 70%-ában mutatható ki, mely a hypoxia indukciós faktor-1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) lebontását megakadályozza és fokozza hypoxia indukciós gének transzkripcióját. A tumor érújdonképződés központi mediátora a vascularis endothelialis növekedési faktor

(VEGF), mely fokozott expresszió által növeli a vascularitást (5). A VEGF gátlása következtében csökken és normalizálódik a kóros, tumoros érhálózat, gátlódik az újabb erek képződése.

A napjainkig törzskönyvezett target készítmények többsége az angiogenezist gátolja a VEGF jelátvitel út blokkolásával. A blokkolás egyik lehetséges módja monoklonális antitestek kötődése az oldékony VEGF-hez, mely a receptorhoz kötődést akadályozza meg. Így hat a bevacizumab. Másik lehetőség a többszörös célpontú tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI) történő, VEGF receptor (VEGFR) intracelluláris doménjének gátlása. Ebbe a csoportba tartozik a sorafenib, a sunitinib, a pazopanib és az axitinib. Klinikai vizsgálatokban értékelik a tivozanib (AV-951, KRN-951) és a cediranib (AZD2171) nevű szereket is (6). Egy másik jól ismert hatásmechanizmus a mammalian target of rapamycin (mTOR) receptor gátlása. Az mTOR egy központi receptor komplex a jelátviteli utakban, mely a sejtet érő stimulusok (pl. növekedési faktorok) hatására aktiválódik. Két aktív multiprotein komplexből áll, az mTORC-1-kináz aktivitása blokkolható direkt módon rapamycin analógokkal, míg az mTORC-2-kináz aktivitása csak indirekt módon. Az mTOR aktiválódása következtében HIF-1 $\alpha$  akkumulációt jöhet létre, következményes VEGF és PDGF túltermeléssel, melyek a VEGFR, PDGFR receptorokhoz kapcsolódva elősegítik a sejt migrációt, proliferációt (6). Jelenleg a veserákok kezelésére törzskönyvezett két mTOR-gátló készítmény a temsirolimus és az everolimus.

Számos vizsgálat van folyamatban újabb generációs VEGF gátlók (tivozanib, ramucirumab, aflibercept,) vizsgálatára, a komplementer utak gátlására, pl. fibroblaszt növekedési faktor receptor gátlókkal (dovitinib, lenvatanib, regorafenib), új releváns biológiai utak keresésére, mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) gátlókkal (EXEL-880, ARQ 197, rilotumumab), angiopoietin gátlókkal (AMG 386) (6).

### Terápiás ajánlások

Az eddig lezárult klinikai vizsgálatok alapján a nemzetközi ajánlások elsősorban a világossejtes szövettani altípus kezelésére terjednek ki. Hazánkban, mint az Európai Unió tagállamában, az onkológiai kezeléseket irányelveiben elsődlegesen az európai szakmai ajánlásokat javasolt követni, így jelen összefoglaló is az utolsó, 2014-es ESMO (European Society of Medical Oncology) által publikált elvek alapján született (1). A készítmények neve mögött zárójelben feltün-

tesre kerülnek az ESMO ajánlás evidenciaszintjei: a számok (I–V) a klinikai vizsgálatok evidenciájának erősségét, míg a betűk (A–E) az ajánlás fokozatát jelzik.

A leggyakrabban alkalmazott prognosztikai modell az ún. Motzer score rendszer, mely az IFN bázisú vizsgálatok eredményeiből született, adatai a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerből (MSKCC, USA) származnak, Motzer nevéhez fűződnek. Napjainkra módosítva és validálva lettek, valamint a target kezeléseknél kapcsolódva kiegészültek, és Heng kritériumként váltak ismertté. A Motzer modell 5, kedvezőtlen prognózist jelentő faktort tartalmazott: alacsony Karnofsky performance status (<80), a vesetumor diagnózisa és a terápia között eltelt 1 évnél rövidebb időtartam, csökkent szérumban haemoglobin (normál érték alatt), emelkedett korrigált kalcium (normál érték felett) és emelkedett LDH (>1,5x) szint. Ezt alkalmazták a legtöbb target készítmény törzskönyvező vizsgálatában (7). A korszerűsített Heng modellben a magas LDH-szint helyett a normál érték feletti vérelemezke- és neutrophil granulocyták szám szerepelnek, így 6 pontos rendszert képeznek. A betegeket 3 rizikócsoportra osztják: kedvező (nincs rizikófaktor), intermediér (1–2 rizikófaktor) és rossz prognózisú csoport (3 vagy több rizikófaktor) (1) (I. táblázat).

### Elsővonalbeli kezelés jó- és közepes prognózis esetén

A vesesejtes rákok egyes típusai indolens lefolyásúak, ezért a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt, válogatott esetekben lehetséges a betegek obszerválása. A betegség progressziója vagy agresszív megjelenése esetén jelenleg target terápiát javasolt indítani. Fázis 3-as pivotális vizsgálatokban három célzott készítmény mutatott hatékonyságot: a bevacizumab (IFN $\alpha$ -val kombinálva), a sunitinib (I, A evidenciaszint) és a pazopanib (I, A evidenciaszint). Mindhárom készítmény IFN-hoz vagy placebohoz képest javította a progressziómentes túlélést (PFS), ezáltal került törzskönyvezésre. A sorafenib (II, B), az IFN (I, D) és az IL-2 (III, C) alternatív lehetőségek, ha a többi készítmény nem alkalmazható biztonsággal (1) (II. táblázat).

A nemzetközi és hazai gyakorlatban az áttétes világossejtes veserákok bázis készítménye jelenleg a *sunitinib* (Sutent<sup>®</sup>, Pfizer), multi tirozinkináz-receptor-gátló tabletta. Randomizált, fázis III-as vizsgálatban IFN- $\alpha$  kezeléshez képest több, mint kétszer kedvezőbb progressziómentes túlélést (PFS) (11,0 vs. 5,1 hó) és remissziós rátát (47 vs. 12%) eredményezett (8). A teljes túlélést 2 éven túlra nyújtotta (26,4 vs. 21,8 hó) (9, 10). A sunitinib leggyakoribb mellékhatásai a hipertensio



Score rendszer		Rizikófaktor		Prognózis		
Motzer	Heng			Jó	Közepes	Rossz
igen	nem	LDH	>1,5x felső ref. érték	0 faktor	1-2 faktor	3 vagy több faktor
igen	igen	Karnofsky status	<80%			
igen	igen	Diagnózis és áttét terápiaja közötti idő	< 12 hónap			
igen	igen	Korrigált szérum Ca	>10 mg/dl (>2,4 mmol/l)			
igen	igen	Haemoglobin érték	< alsó referencia érték			
nem	igen	Vérlemezke szám	>felső referencia érték			
nem	igen	Neutrophil granulocytá szám	>felső referencia érték			

I. táblázat: Motzer és Heng féle prognosztikai faktorok

(8%), grade 3 hasmenés (5%), hand-foot syndroma (5%) és hányás (4%) voltak (8). A terápia eredményességének titka a kedvező, hosszan tartó tumorválasz, melyhez elengedhetet-

Szövettan	Kezelési vonal	Rizikó-csoport	Kezelési standard	Kezelési opció
Világossejtes	1. vonal	Jó- és közepes	sunitinib	cytokin (IL-2)
			pazopanib	sorafenib
			bevacizumab-interferon	
		Rossz	temsirolimus	sunitinib sorafenib
	2. vonal	Cytokin után	sorafenib	sunitinib
			pazopanib	
			axitinib	
		TKI után	everolimus axitinib	sorafenib
	3. vonal	2 TKI után	everolimus	
		TKI és mTOR	sorafenib	egyéb TKI / rechallenge
Nem-világossejtes			temsirolimus	
			sunitinib	
			sorafenib	

II. táblázat: Vesorákok szisztémás kezelési javaslata az ESMO ajánlása alapján

rövidítések: IFN: interferon, IL-2: interleukin-2, TKI: tirozin-kináz gátló

len a mellékhatások megfelelő menedzselése és a dózis-intenzitás tartása. Az egyénileg titrált, még tolerálható, maximális napi dózis alkalmazásával és a legoptimálisabb adagolási séma megválasztásával érhető el a megfelelő dozírozás. A terápia megválasztásának fontos része a komorbiditások felmérése, a részletesen tájékoztatott betegek aktív közreműködését igénylő, helyes mellékhatás menedzsmet, illetve a kelően hosszú terápiai időtartam (10).

A másik regisztrált elsővonalbeli orális multi-kináz gátló készítmény a *pazopanib* (Votrient®). Első és másodvonalbeli pazopanib-terápia hatására a törzskönyvező vizsgálatában kedvezőbb PFS alakult ki, mint a placebokaron (11). A placebo mellett progrediáló betegek 54%-a részesült pazopanib-kezelésben, ezáltal az összesített teljes túlélési adatok a két kar között kiegyenlítődték (12). Leggyakoribb mellékhatásként a regisztrációs vizsgálatban hasmenés, GOT, GPT emel-

kedés, hypertensio, hajsín-változás, valamint artériás thromboemboliás esemény alakult ki. Az első vonalban alkalmazható két orális készítmény, a pazopanib és a sunitinib direkt összehasonlító fázis III vizsgálatában (COMPARZ) az elsődleges végpontként kitűzött non-inferioritást teljesítette a pazopanib a standardnak tekinthető sunitinibbel szemben, nem alakult ki statisztikailag szignifikáns különbség sem a progresszió-mentes-, sem a teljes túlélésben. A mellékhatások aránya és a betegek életminősége a pazopanib karon volt kedvezőbb (13). A vizsgálatot nemzetközi és hazai szimpóziumokon is több szóbeli kritika érte, de érdemi evidencián alapuló lektorált közlemény (a szerkesztőhöz írt statisztikai kritikán és az első szerző válaszában túl) nem jelent meg (14). Bár a sunitinib alkalmazása igen elterjedt, s mellékhatásainak ellátása is rutinszerűnek mondható, mégis a pazopanib kedvező toxicitása miatt várható a jövőben alkalmazásának szélesebb körben történő elterjedése.

A *bevacizumab* (Avastin®) infúziós készítmény, egy humanizált rekombináns IgG1 monoklonális antitest, erős specificitással és affinitással kötődik a keringő VEGF-hez, gátolja annak a VEGFR-hez kötődését, az endothelsejt-proliferációt, így a tumor-növekedést (15). A bevacizumab és IFN $\alpha$  kombinációja fázis III vizsgálatokban (AVOREN és CALGB 90206) szignifikánsan jobb PFS-t és tumor-válasz rátát eredményezett az IFN $\alpha$ -hoz képest. A bevacizumab karon grade 3-4 mellékhatásként gyakrabban fordult elő thromboemboliás esemény és gastrointestinalis perforatio az első vizsgálatban, míg fáradékonyosság, anorexia, proteinuria és hypertensio a másodikban (16). A bevacizumab kezelés a veserákok ese-

tén valószínűleg a parenteralis adagolási forma miatt nem terjedt el széles körben.

A *sorafenib* cytokin refrakter vagy cytokin-kezelésre nem alkalmas betegek részére történt befogadásra. Első vonalbeli, IFN $\alpha$ -val történő összehasonlítása a két csoportban azonos PFS-t eredményezett (17).

Az *immunterápia* (elsődlegesen a magas dózisú IL-2) opció lehet elsővonalon, melyből főként a jó általános állapotú, csak tüdőáttéttel rendelkező, kedvező prognózisú, társbetegség nélküli betegek profitálnak (2).

### *Elsővonalbeli kezelés rossz prognózis esetén*

Jelenleg az egyetlen olyan törzskönyvezett készítmény, mely hatékonyságot mutat rossz prognózisú betegek esetén (II, A evidencia), a temsirolimus. A teljes túlélés javulását eredményezte pivotalis vizsgálatában IFN $\alpha$  monoterápiához vagy temsirolimus-IFN $\alpha$  kombinációhoz képest (1), (II. táblázat).

A *temsirolimus* (Torisel<sup>®</sup>) infúziós készítmény, fázis III vizsgálatában szignifikánsan jobb PFS-t és tumorválaszt eredményezett, mint az IFN $\alpha$ -kezelés önmagában, vagy a temsirolimus-IFN $\alpha$  kombináció. Mellékhatásként a csoportspecifikus laboreltérések, mint hyperlipidaemia és hyperglycemia, valamint rash és perifériás oedema jelentkeztek leggyakrabban a temsirolimus karon, míg grade 3–4 asthenia az IFN $\alpha$  karokon (18).

### *Másodvonalsbeli kezelés*

Az első vonalban alkalmazott kezelés alapján kell meghatározni a terápia típusát (II. táblázat).

*Cytokin-kezelés progressziója után* választható készítmények a TKI-k közül a *sorafenib* (I, A evidencia), a *pazopanib* (II, A evidencia) és az *axitinib* (I, A evidencia), opcióként szóba jöhet még a *sunitinib* (III, A) (1).

*Első vonalban alkalmazott VEGF-ellenes kezelés után* *everolimus* (II, A) vagy *axitinib* (I, B) választható. A kontroll karkhoz képest mindkét szer hatására kedvezőbb PFS alakult ki (*everolimus* esetén placebóval, *axitinib* esetén *sorafenib*szel szemben). Más TKI-ra váltás (*sorafenibról sunitinibre*, vagy fordítva) is mutat hatékonyságot, főként retrospektív vizsgálatokban (III, B evidencia). A *sorafenib* kedvező teljes túlélési eredményt mutatott kontroll karként TKI hatástalansága utáni prospektív vizsgálatban (AXIS) (19), emiatt már a 2013-as EAU irányelvek szerint opcióként alkalmazható ebben a vonalban (20), bár az EMEA „Alkalmazási előírás” alapján off label indikációnak minősül (II, A evidencia) (1, 21).

A *sorafenib* (Nexavar<sup>®</sup>) fázis III vizsgálatában (TARGET) cytokin refrakter betegeknél placebóhoz képest szignifikánsan kedvezőbb PFS-t eredményezett. A crossover megengedett volt, mely a teljes túlélés eredményeit a két kar között kiegyenlítette. A végső túlélési értékelés során egy előre tervezett statisztikai analízissel cenzorálták a crossover miatti eredményeket, így szignifikáns túlélési előnyt tudtak igazolni a *sorafenib*szel kezelt csoport javára. A leggyakoribb grade 3 mellékhatások a hasmenés, rash és hand-foot szindróma voltak (22).

Az *axitinib* (Inlyta<sup>®</sup>) az egyik legújabb törzskönyvezett orális TKI. Szelektívebben és nagyobb affinitással kötődik a VEGF 1, 2, 3, a PDGFR és c-kit receptorokhoz, mint az eddig ismert TKI-k. Másodvonalsbeli hatékonyságát fázis III, multicentrikus vizsgálatban (AXIS) igazolták (*sunitinib*, cytokin, temsirolimus vagy bevacizumab-IFN $\alpha$  megelőző terápia után) *sorafenib*szel szemben. Szignifikánsan hosszabb PFS-t (medián PFS 8,3 vs. 5,7 hónap) eredményezett az *axitinib*, a medián teljes túlélés befolyásolása nélkül (20,1 vs. 19,2 hónap). Az *axitinib* mellett észlelt leggyakoribb mellékhatások a magas vérnyomás, a hasmenés és a fáradékonyság voltak (19). Kiváló hatékonysága valószínűleg a VEGFR-hez való magasabb affinitás és szelektívebb kötődés miatt jön létre.

Az *everolimus* (Afinitor<sup>®</sup>) mTOR-gátló orális készítmény. Törzskönyvező, fázis III (RECORD-1) vizsgálatában főként TKI után, *sunitinib*, *sorafenib*, vagy mindkét szer (esetenként bevacizumab, IL-2, IFN $\alpha$ ) eredménytelensége után szignifikánsan hosszabb PFS-t és betegség stabilizálást eredményezett placebóval szemben. Mellékhatásként stomatitis, fáradékonyság, infekció és pneumonitis fordult elő leggyakrabban grade 3–4 súlyosságban, valamint a csoportspecifikusan mTOR-hoz köthető hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia és hypercholesterinaemia (23).

A nemzetközi ajánlások csaknem egyenrangú opcióként pozicionálják a TKI után alkalmazható szereket a törzskönyvező vizsgálatok alcsoport analízisei alapján, azonban javasolják figyelembe venni a készítmények mellékhatásait. Amennyiben harmadvonalsbeli terápia is van lehetőség, a két szer egymás utáni alkalmazását javasolják TKI-mTOR sorrendben, mivel harmadvonalsban 2 TKI után csak az *everolimus* rendelkezik regisztrált javallattal (24).

### *Harmadvonalsbeli kezelés*

Lehetőség szerint klinikai vizsgálatban javasolt a betegek kezelése. Amennyiben korábban két vonalban TKI kezelés folyt, az *everolimus* javasolható (II, A). Akik TKI után

everolimust kaptak, sorafenib mutat hatékonyságot (I, B). Egyéb TKI vagy rechallenge azonos TKI-val csak opcionális (IV, B) (1) (II. táblázat).

### Nem-világossejtes veserákok kezelése

Nem-világossejtes szövettanú betegek terápiás lehetőségeivel kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre magas evidenciájú vizsgálati eredmények. Főként alcsoport analízisek és kisebb trialek alapján temsirolimust (18), sorafenibet kaphatnak, valamint a 2014-es ASCO-n publikált fázis 2-es ESPN nevű trial eredményei alapján sunitinibet és everolimust.

### Összefoglalás

Lokoregionális vesetumorok esetén a teljes vagy parciális nephrectomia után nincs javasolható, evidencia alapú posztoperatív kezelés. Metastatikus stádiumban a célzott terápiák korszakában is javasolt a nephrectomia elvégzése megfelelő általános állapotú betegeknél, különösen tüneteket okozó, nagy méretű, reszekábilis tumorok esetén, bár pontos indikációjának meghatározására két vizsgálat van folyamatban. Oligometastasisok esetén túlélési előnyt biztosít a tumorentességét eredményező metastasectomia.

A gyógyszeres kezelés megválasztásakor az előrehaladott veserákos betegek általános állapotának, társbetegségeiknek, a tumor kiterjedésének és a progresszió ütemének ismeretében kell a döntést meghozni. A vesesejtes rákok egyes típusai indolens lefolyásúak, ezért a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt, válogatott esetekben lehetséges a betegek obszerválása. A betegség progressziója vagy agresszív megjelenése esetén javasolt a target terápiát elindítani.

Elsővonalbeli kezelésként a világossejtes szövettanú, jó és

közepes prognózisú betegeknél, amennyiben cél a tumorvolumen csökkentése, s kísérő betegségük engedi, standard készítmény a *sunitinib*, mely a leggyakrabban alkalmazott készítmény a hazai és nemzetközi terápiában is (8, 9). Ugyancsak első vonalban alkalmazható gyógyszer a *pazopanib*, a sunitinibhez hasonló hatékonysággal, kedvezőbb mellékhatás-profillal (11, 12). További első vonalbeli kezelési lehetőség a bevacizumab-IFN $\alpha$  kombináció, melynek alkalmazása azonban a parenteralis adagolási mód és a mellékhatások miatt nem terjedt el széles körben (16). Amennyiben a beteg a fenti kezelésekre nem alkalmas, a tumor kiterjedése kicsi, a progresszió mértéke lassú, vagy csak tüdő áttét van jelen, opcionálisan *cytokin*-terápia adható. Első vonalban rossz prognózis esetén a *temsirolimus* az egyetlen igazoltan hatékony készítmény (18).

A másodvonalbeli terápiát az első vonalban alkalmazott kezelés alapján kell meghatározni: cytokin-kezelés hatástalansága esetén *sorafenibet*, *axitinibet*, *pazopanibot*, opcionálisan *sunitinibet*, míg tirozin-kináz-gátló hatástalansága után mTOR gátló *everolimust* vagy új generációs VEGFR-TKI *axitinibet* választhatunk (19, 23), míg off label opció a sorafenib (20).

Harmadvonalban, korábban két vonalban alkalmazott TKI kezelés után everolimus ajánlott, TKI – everolimus szekvencia esetén lehetséges választás sorafenib esetleg ismételt VEGFR-TKI, vagy klinikai vizsgálatban történő kezelés.

A nem-világossejtes szövettanú, rossz prognózisú betegek temsirolimust kaphatnak (18), kisebb trialek és alcsoport analízisek alapján szóba jöhet sorafenib-, sunitinib- vagy everolimus-terápia.

### IRODALOM:

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:49-56.
- Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2006;26:1795-1810.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H és mtsi.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial *Lancet*. 2001;358:966-970.
- Jonasch E, Haluska FG.: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities *Oncologist*. 2001;6:34-55.
- Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36:416-424.
- Varella L, Rini BI: Emerging drugs for renal cell cancer *Expert Opinion Emerging Drugs*, 2010;15:343-353.

### RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ESMO	- European Society of Medical Oncology
HIF-1 $\alpha$	- hypoxia indukciós faktor-1 alfa
IFN $\alpha$	- interferon-alfa
IL-2	- interleukin-2
MSKCC	- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	- mammalian target of rapamycin
PFS	- progressziómentes túlélés
RCC	- vesesejtes rák
TKI	- tirozinkináz-inhibítor
VEGF	- vascularis endothelialis növekedési faktor
VHL	- von Hippel-Lindau

7. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:289-296.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3584-3590.
10. Schmidinger M, Arnold D, Szczylik C et al. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest.* 2010;28:856-864.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J és mtsi.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-1068.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *European Journal of cancer.* 2013;49:1287-1296.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731.
14. Wittes J, Casper J, Schumann-Binarsch S, Köhne C-H, Motzer Correspondences to „Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.” *N Engl J Med.* 2013;369:1968-1970.
15. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:427-434.
16. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial *Lancet.* 2007;370:2103-2111.
17. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1280-1289.
18. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.
19. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14:552 - 562.
20. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2013. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/10\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma\\_LRV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf)
21. Sorafenib EMEA alkalmazási előírás: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf)
22. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renalcell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134.
23. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.
24. Afinitor EMEA alkalmazási előírás: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf)

## A Magyar Uroonkológiai Társaság V. kongresszusa 2014. május 9.

A jól ismert helyen, a Rákóczi úti Novotel Szállodában rendeztük ismét egynapos továbbképző tanfolyamunkat. A mintegy száz regisztrált fő jelenlétében a megnyitó köszöntés után *Nyirády Péter* professzor a pénisztumoros betegek indikációjáról és technikájáról tartott nagyszerű előadást. A sebgyógyulási szövődeményeket elsősorban a nyirokerek egyenkénti lekötésével lehet csökkenteni.

*Romics Imre* professzor moderálta az alacsony és közepes rizikójú prosztatatarakos kezelésével kapcsolatos kérdéseket.

A patológus *Székely Eszter*, a radioterapeuta *Ágoston Péter* és urológusok: *Nyirády Péter*, *Flaskó Tibor* és *Böszörményi-Nagy Géza* vettek részt a kerekasztal-beszélgetésben, de a kongresszus közönsége is hallatta véleményét.

A prosztatatarak metasztázisának kimutatásáról *Dabasi Gabriella* tanárnő tartott informatív előadást. *Romics Imre* az LHRH-analógok dysuriás panaszokat csökkentő hatásáról számolt be. Sikeres volt *Szelepcsényi János* urológus-háziorvos, aki a kistelepülések ellátási problémái-

ról beszélt. Nagyvárosban élők nem is gondolnák, hogy egy-egy kezelésre utazás többszöri átszállással, többórás utazással bonyolítható le.

*Szűcs Miklós* az éppen mostanában támogatott denosumab-kezelésről, illetve a vesedaganatos betegek gyógyszeres kezeléséről beszélt. *Maráz Anikó* – hűségese előadónk – érdekes, tanulságos esetekkel járult hozzá a színvonal emeléséhez. *Borka Katalin* patológus, *Engert Zoltán* urológus-szempontról tárgyalta a pozitív margin jelentőségét. *Küronya Zsófia* az OOI-ből kiváló, up-to-date összefoglalót adott a heredaganatos betegek kezeléséről. A sebészi lymphadenectomia indikációja rendkívül ritka – mondta. A Hexvix jelentőségéről hólyagtumorokban *Tóth György* tartott színes előadást. *Engert Zoltán* szakmapolitikai előadásával zárult a program.

Minden előadás érdekes és magas színvonalú volt. Bizonyára az összes résztvevő új információkkal gazdagodva térhetett haza.

*Romics Miklós*

# Radikális cystectomya szövődményei magas kockázatú betegek esetében

Módos Orsolya<sup>1</sup>, Keszthelyi Attila<sup>2</sup>, Majoros Attila<sup>2</sup>

1. Semmelweis Egyetem, hallgató

2. Semmelweis Egyetem, Urológia Klinika Budapest

Radikális cystectomiát követően 53 betegnél vizsgáltuk a kockázati tényezőket: a TNM-stádiumot, a cukorbetegséget, a magas vérnyomást, a csökkent vese-funkciót, a nyirokcsomók érintettségét, a beteg életkorát. Nyirokcsomó pozitív esetén gyakoribb az elhúzódó sebgyógyulás, az esetleges sebszétválás. A cukorbetegség önmagában nem jelent nagyobb műtéti kockázatot. Magasvérnyomás-betegségnél a sebszétválás, láz, vese-üregrendszeri pangás és a vese-funkció romlása a leggyakoribb szövődmény, míg a preoperatív csökkent vese-funkciójú betegeknél szintén az üregrendszeri tágulatot és további vese-funkció csökkenést figyeltük meg. A kockázati tényezőket ismerve a beteg számára a legkisebb szövődménylehetőséggel járó vizeletelterelést tudjuk kiválasztani.

**Kulcsszavak:** radikális cystectomya, magas kockázatú betegek, komplikációk

A radikális cystectomya (RC) és a kiterjesztett kismedencei lymphadenectomia napjainkban is az izominvazív, illetve a nem-izominvazív, recidív pT1GIII húgyhólyagdagaganatok „gold standard” terápiájának számít (1). Az elmúlt évtizedekben mind a RC mind a vizeletdeviáció (UD) sokat fejlődött, így a szövődmények incidenciája csökkent és a műtét utáni életminőség is jelentősen javult. Mivel a RC rendkívül összetett műtéti eljárás, ezért a posztoperatív morbiditás és mortalitás még ma is jelentős az urológiai sebészetben, különösen érvényes ez a több kockázati tényezővel rendelkező beteg esetében. Bár a szövődményeknek nincs egységes besorolási rendszere, a leggyakrabban mégis két nagy csoportba osztjuk őket: a korai szövődmények az operáció alatt vagy az azt követő 30 napon belül jelentkeznek, míg a késői komplikációk 30 nap után alakulnak ki, és általában az UD típusára jellemzőek.

\*mindkét szerző egyenrangúan vett részt a dolgozat elkészülésében

## Complication after radical cystectomy of high risk patients

After radical cystectomy we compared the rate of complications in 53 patients with concomitant diseases, as TNM staging, DM, hypertension, impaired function of kidneys, positive lymph nodes and age of the patients as well. In case of LN metastases we observed prolonged wound healing and disruption of the wound. Hypertension associates with frequent fever, dilation of the kidney and worsening of the kidney function. Patients having impaired GFR before cystectomy results postoperative decreased function of kidneys.

Patients having advanced bladder cancer should choose the optimal urinary deviation after cystectomy.

**Key-words:** radical cystectomy, high risk of advanced bladder cancer patients underwent radical cystectomy, complications

## Betegek és módszer

Retrospektív vizsgálat során 2011. január 1. és 2013. január 2. között a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 53 radikális hólyageltávolítással kezelt beteg adatait dolgoztuk fel az alábbi szempontok szerint:

1. A cystectomiára került betegek komorbiditásának vizsgálata.
2. A műtét általános jellemzése (műtét előtti üregrendszeri tágulat, megelőző transurethralis rezekciók (TURU-k) száma, műtéti idő, vérvesztés mértéke, vizeletdeviáció típusa).
3. A cystectomiás preparátum szövettanának jellemzése.
4. Korai és késői szövődmények felmérése.

A vizsgálat során a magas kockázati tényezők és a szövődmények előfordulása közötti kapcsolatot kerestük.

1. Van-e különbség az előrehaladott (pT3 és pT4) és így palliatívnak mondható beavatkozás, illetve a kuratív stá-

- diumban (pT2, pTa, pT1 és pT0) lévő betegek szövőd-ményrátája között?
2. A hatvanöt évesnél idősebb életkor jelent-e fokozott kockázati tényezőt?
  3. Eredményez-e magasabb szövőd-ményrátát a nyirokcsomó-pozitivitás?
  4. Van-e különbség cukorbetegséggel rendelkező, illetve normál cukorháztartású betegek szövőd-ményrátája között?
  5. A magas vérnyomás kockázati tényezőnek számít-e?
  6. Van-e különbség a preoperatív 60 ml/min alatti, illetve feletti mért estimated glomerular filtration rate (eGFR) érték a betegek szövőd-ményrátája között?

A vizsgált betegcsoportban, a műtét időpontjában az átlagos életkor 62,2 év (42–80 év) volt. A betegek között 30 férfi és 23 nő szerepelt.

Az 53 beteg közül 39-nél szerepelt társbetegség. Diabetes mellitus és emelkedett éhgyomri cukorérték (IFG) 12 betegnél (22,6%), hipertónia 32 betegnél (60,4%), atherosclerosis 13 betegnél (24,5%), cardiovascularis betegség 10 betegnél (18,7%), pulmonológiai betegség 12 betegnél (22,6%), ulcus duodeni 3 betegnél (5,7%), egyéb betegség (hypothyreosis, hyperthyreosis, schizoaffectív betegség, pánikbetegség, depresszió, reflux, veseelégtelenség, Leiden-mutáció és alkoholizmus) pedig 12 betegnél (22,6%) fordult elő.

### Cystectomiára kerültek általános jellemzése

A RC-n átesett betegek kórelőzményében mindegyiknél fellelhető a műtétet megelőző transurethralis tumorresectio (TURTU), 32 beteg esetében RC előtti TURTU műtét egyszer, 6 betegnél kétszer, 4 betegnél háromszor, 5 betegnél négyszer, 2 betegnél ötször, 1 betegnél hatszor és 1 betegnél kilencszer történt. Egy alkalommal életveszélyes haematuria miatt történt akut RC, ezt az esetet nem előzte meg TURTU. Egy esetben a TURTU-műtét közben fellépett intraperitonealis perforáció miatt azonnali feltárás során kényszerültünk RC-ra.

A vizsgált betegcsoportban a cystectomia időtartama átlagosan 307 perc volt (5 óra és 7 perc), mely közül a legrövidebb 150 percig (2 óra és 30 perc), a leghosszabb pedig 540 percig (9 óra) tartott. 2 esetben a műtét csupán 120 percig tartott, ezek azonban inoperábilisak voltak.

A műtét alatti vérvesztés átlagosan 706 ml volt (100–4000ml). Perioperatív transzfúzióra az 53-ból 33 betegnél került sor.

Ebből 31 beteg összesen 103 egység vörösvértest-koncentrátumot kapott, ami átlagosan 3,3 egységet jelent (2–13). Öt esetben volt szükséges friss fagyasztott plazma (FFP) adására, összesen 22 egység került transzfundálásra (átlagosan 4,4 egység [2–8 egység]). Egy betegnél történt thrombocyta transzfúzió, 8 egység thrombocyta kerül beadásra.

A vizelet elterelésének útjai a vizsgált csoportban 32 betegnél Bricker ileum-conduit, 13 betegnél ureterocutaneostomia (UCS), 5 betegnél percutan nephrostomia (PCN), 1 betegnél Studer-hólyag útján történt. Két beteget inoperábilisnak találtunk (1. ábra).

Vizeletelérés módja	Betegek száma
Bricker ileum-conduit	32
Ureterocutaneostomia	13
Percutan nephrostomia	5
Studer-hólyag	1
Inoperábilis	2

1. ábra: A különböző vizeletelérési módok (n=53).

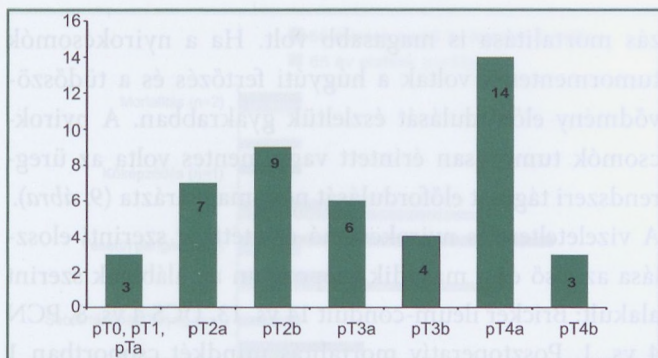
RC-t összesen 6 orvos végzett. Közülük a legtöbbet operáló évente átlagosan 13 műtétet, további ketten pedig legalább évi 3 műtétet (6, illetve 3) végeztek el.

### A műtéti specimen általános jellemzése

Az esetek döntő többsége transitiocellularis carcinoma (TCC) volt: összesen 37 betegnél fordult elő. Planocellularis carcinoma 3 betegnél, anaplasticus carcinoma 4 betegnél, 5 esetben pedig valamilyen egyéb ritka hisztológiai entitás (neuroendocrin carcinoma, colorectalis adenoma, sarcomatoid carcinoma, amelanoticus melanoma malignum, illetve idegentest reakció) volt a szövettan eredménye. 4 minta bizonyult tumormentesnek.

A műtéti specimen alapján osztályozott tumorstádiumok a következőképpen alakultak: pT0, pT1, pTa 3, pT2a 7, pT2b 9, pT3a 6, pT3b: 4, pT4a 14, pT4b 3 esetben fordult elő (2. ábra). Ebben a felsorolásban nem szerepel 7 beteg esete: 3 esetben nem TCC volt a szövettan (melanoma malignum, colorectalis carcinoma és az idegentest reakció), 4 beteg esetében pedig a specimen tumortól mentes (pT0) stádium volt.

A vizsgált betegcsoportban összesen 23 esetben igazolódott kismencedei nyirokcsomóáttét a műtéti preparátum patológiai feldolgozása alapján, 30 esetben pedig a minta nyirokcsomói tumormentesnek bizonyultak (3. ábra).



2. ábra: A betegek kórszövettani megoszlása (n=46).

### Korai és késői szövődmények jellemzése

A vizsgált 53 beteg közül 27 beteg esetében lépett fel szövődmény. Közülük 10-nél csak korai (30 napon belüli), 12-nél csak késői (30 napon túli), 5 betegnél pedig mindkét csoportba sorolható komplikációval találkoztunk. Összesen 32 alkalommal fordultak elő korai, 16 esetben pedig késői komplikációk. A szövődmények előfordulását a 4. ábrán szemléltetjük.

### Eredmények

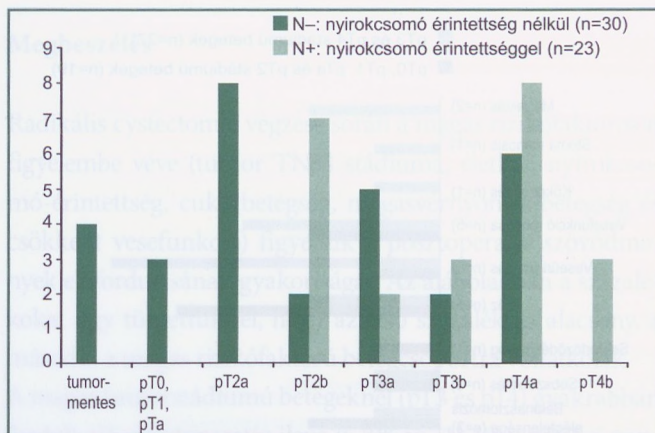
#### Tumorstádium:

A vizsgálatban 46 beteg szerepelt (hét beteg tumormentes volt), az első csoportba 19, míg a másodikba 27 páciens került (41,3% vs. 58,7%).

A vizsgálat során a tumorstádium szerint két csoportra osztottuk betegeinket. Az elsőt „kuratív” tumorstádiumú csoportként (pT0, pT1, pTa és pT2), míg a másodikat „palliatív” tumorstádiumú csoportként (pT3 és a pT4) jellemeztük.

Korai szövődmények	Prevalencia	Késői szövődmények	Prevalencia
Vizeletes ázás	3	Veseúri pangás	6
Stoma elégtelensége	4	Vesefunkció romlása	6
Húgyúti fertőzés	1	Kőképződés	1
Szepuszis	2	Rekurráló pyelonephritis	0
ARDS/Pneumonia	5	Stoma stenosis	1
Ileus/Subileus	5	Mortalitás	2
Anasztomózis elégtelensége	3		
Sebszétválás	2		
Sebfertőzés/Tályog	1		
Láz	6		
Lymphoedema/Lymphocele	0		
Összesen	32		16

4. ábra: Posztoperatív szövődmények prevalenciája.



3. ábra: Tumorstádiumok az eltávolított hólyag és nyirokcsomók alapján.

A szövődmények előfordulása a két csoportot összehasonlítva a kuratív stádiumú csoportban a vizeletes ázás, a húgyúti fertőzés, az uretero-/intestino-intestinalis anastomosis elégtelensége, a láz és a szeptikus szövődmény volt a gyakoribb, míg a palliatív csoportban az ileus, a veseüregrendszeri tárgulat, a vesefunkció romlása és a perioperatív mortalitás gyakoribb előfordulását észleltük. A stoma elégtelenség, a sebgyógyulási zavar és a tüdőszövődményként jelentkező ARDS/pneumonia megjelenésében a csoportok között különbség nem volt (5. ábra).

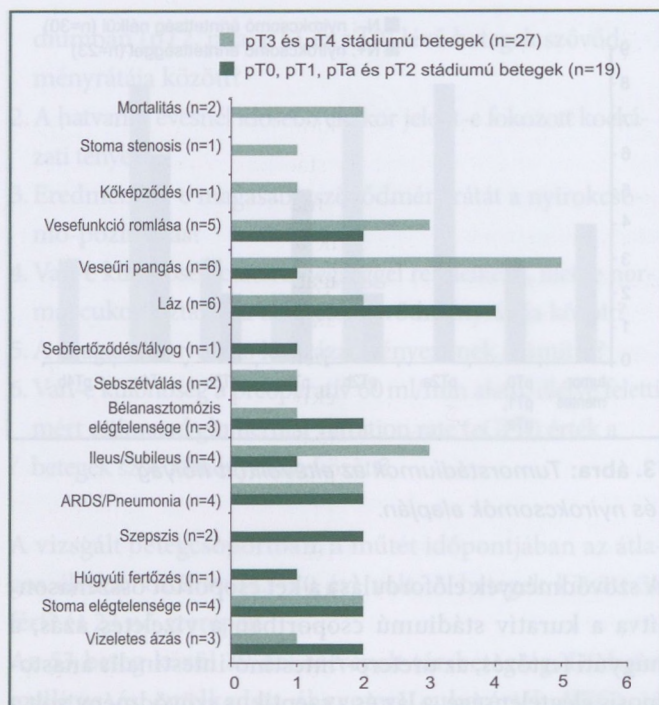
A vizeletelterelés TNM-stádium szerinti eloszlása az első csoport, illetve a második csoport esetén: Bricker ileumconduit 14 vs. 13, UCS 2 vs. 10, PCN 2 vs. 3. Inoperábilis eset mindkét csoportban egyszer fordult elő (6. ábra).

### Életkor

A vizsgálat során az életkor szerint is két csoportra osztottuk a betegeket: a 65 év alattiak kerültek az első, a 65 évesek, illetve annál idősebbek pedig a második csoportba. A fiatalabb, első csoportba így 33 (62,3%), a második, idősebb csoportba 20 beteg került (37,7%).

A szövődményeket összehasonlítva a fiatalabb csoportnál a bélrendszert érintő komplikációk, így az ileus, a stoma gyógyulásával kapcsolatos problémák, a stoma stenosis, a vizeletes ázás, a húgyúti fertőzés és a tüdőt érintő szövődmények, míg az idősebb korosztályban a sebszétválás fordult elő frekvenciájában.

Nem befolyásolta a kor a szeptikus szövődményeket, a perioperatív mortalitást és az uretero-/intestino-intestinalis anastomosis elégtelenségének előfordulását (7. ábra).



5. ábra: Posztoperatív szövődmények a tumorstádium szerint

A vizeletelvezetés életkor szerinti eloszlása alapján Studer-hólyagot csak 65 éves kor alatt végeztünk, míg mind a Bricker-műtét, mind az ureterocutan stoma gyakrabban fordult elő idősebbeknél. A 65 év feletti betegek palliatív műtétjei magyarázzák, hogy nálunk a neophrostomia behelyezése is gyakrabban fordult elő. Inoperábilis esettel az első csoportban kétszer találkoztunk, míg az idősebb csoportban nem volt rá példa (8. ábra).

### Nyirokcsomók érintettsége

Az első csoportba azok a páciensek kerültek, akiknek nyirokcsomóiban áttét nem volt fellelhető, ez összesen 30 beteget jelent (56%). A második csoportba a nyirokcsomó-áttétes pácienseket soroltuk, 23-at (44%). Nyirokcsomó-érintettség esetén gyakoribb volt a vizeletes ázás, uretero-/intestino-intestinalis anastomosis elégtelensége, stoma stenosis, láz, szepszis, és a beavatko-

zás mortalitása is magasabb volt. Ha a nyirokcsomók tumormentesek voltak a húgyúti fertőzés és a tüdőszövődmény előfordulását észleltük gyakrabban. A nyirokcsomók tumorosan érintett vagy mentes volta az üregrendszeri tárgulat előfordulását nem magyarázta (9. ábra). A vizeletelvezetés nyirokcsomó-érintettség szerinti eloszlása az első és a második csoportban az alábbiak szerint alakult: Bricker ileum-conduit 14 vs. 13, UCS 4 vs. 8, PCN 4 vs. 1. Posztoperatív mortalitás mindkét csoportban 1 betegnél volt megfigyelhető (10. ábra).

### Cukorbetegség

A vizsgálat során az első csoportba cukorbetegségben nem szenvedő betegek kerültek, e csoport 41 főt számlált (77,4%). A második csoportba tartoznak a cukorbetegséggel diagnosztizált betegek, továbbá az az egy páciens, akinek éhgyomri glükóz szintje emelkedett, összesen 12 beteget jelentett (22,6%). A vizsgált perioperatív szövődmények közül egy sem fordult elő gyakrabban a magasabb kockázati tényezőt jelentő cukorbetegség esetén.

A vizelet elterelése a cukorbeteg és a nem cukorbetegek között az alábbiak szerint alakult: Bricker ileum-conduit 24 vs. 8, UCS 10 vs. 3, PCN 4 vs. 1, Studer-hólyag 1 vs. 0. A két inoperábilis eset a normál cukorháztartású betegek körében fordult elő (11. ábra).

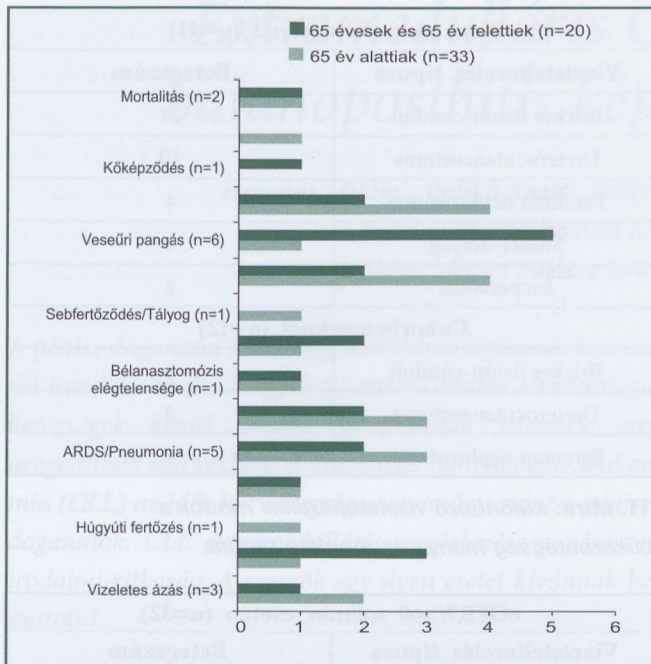
### Magasvérnyomás-betegség

Vizsgálatunk során az első csoportba soroltuk azokat a beteget, akiknek nincs magas vérnyomásuk, ez 21 beteget jelentett (39,6%). A második csoportba a magasvérnyomás-betegséggel kezelt páciensek kerültek, mely 32 beteget jelentett (60,3%). A magas vérnyomásos betegek esetében gyakrabban számoltunk a vesefunkció romlásával, az ureterointestinalis anastomosis megtapadásának nehézsége miatt a veseüregrendszeri tárgulattal, valamint lázas szövődménnyel. A stoma megtapadására és a posztoperatív mortalitásra a vérnyomásnak nem volt hatása.

Alacsony tumorstádium mellett (n=19)		Magas tumorstádium mellett (n=27)	
Vizeletelvezetés típusa	Betegszám	Vizeletelvezetés típusa	Betegszám
Bricker ileum-conduit	14	Bricker ileum-conduit	13
Ureterocutaneostoma	2	Ureterocutaneostoma	10
Percutan nephrostoma	2	Percutan nephrostoma	3
Inoperábilis	1	Inoperábilis	1

6. ábra: Posztoperatív szövődmények prevalenciája.





7. ábra: Posztoperatív szövődmények a tumorstádium szerint

### Vesefunkció

A vizsgált két betegcsoportot a preoperatív mért eGFR érték alapján úgy alakítottuk ki, hogy az első csoportba azok kerültek, akik eGFR értéke 60 ml/min. vagy e felett volt. Ez a csoport 32 főt számlált (39,6%), míg a második csoportba, akiknél a preoperatív eGFR < 60 ml/min. 21 beteg (60,4%) került be. Szinte valamennyi szövődmény nagyobb valószínűséggel fordult elő a vesefunkció romlása esetén. A vizeletelérés fajtái közül a normál vesefunkcióval rendelkezők közül nagyobb arányban kaptak Bricker hólyagot, míg a csökkentebb vesefunkcióval operált betegek esetén a percutan nephrostomia, mint palliatív vizeletelérés fordult elő gyakrabban (12. ábra).

65 éves kor alatt (n=33)	
Vizeletelérés típusa	Betegszám
Bricker ileum-conduit	17
Ureterocutaneostoma	11
Percutan nephrostoma	2
Studer-hólyag	1
65 éves kor felett (n=20)	
Bricker ileum-conduit	15
Ureterocutaneostoma	2
Percutan nephrostoma	3
Inoperábilis	2

8. ábra: Különböző vizeletelérési módok az életkor szerint

### Megbeszélés

Radikális cystectomy végzése során a magas rizikófaktorokat figyelembe véve (tumor TNM stádiuma, életkor, nyirokcsomó-érintettség, cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség és csökkent vesefunkció) figyeltük a posztoperatív szövődmények előfordulásának gyakoriságát. Az alábbiakban a százalékokat úgy tüntettük fel, hogy az első százalék az alacsony, a második a magas rizikófaktorú betegcsoportra vonatkozik.

A magas tumorstádiumú betegeknel (pT3 és pT4) gyakrabban fordult elő posztoperatív ileus (5,3% vs. 11,1%), veseúri pangás (5,3% vs. 18,5%) és mortalitás (0% vs. 7,4%). Az alacsony stádiumú pácienseknél (pT0, pT1, pTa és pT2) inkább a szepszis (10,5% vs. 0%) és a láz (21,1% vs. 7,4%) volt jellemző.

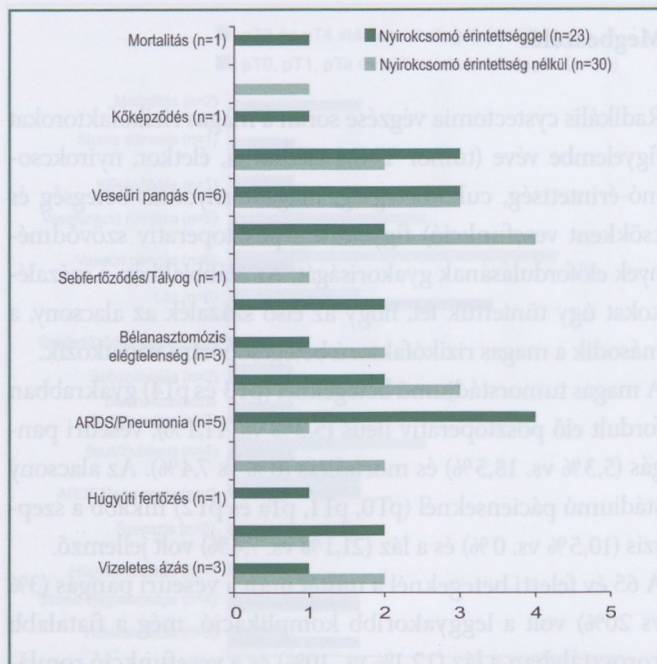
A 65 év feletti betegeknel a műtét után a veseúri pangás (3% vs. 20%) volt a leggyakoribb komplikáció, még a fiatalabb korosztályban a láz (12,1% vs. 10%) és a vesefunkció romlása (12,1% vs. 10%) fordult elő nagyobb számban. Bricker ileum-conduitot választottunk mindkét korosztályban a leggyakrabban vizeletdeviációként, de a 65 év alattiaknál UCS-t is jelentős számban képeztünk. Inoperábilis eset csak a 65 év alatti korosztályban fordult elő.

A nyirokcsomókba áttétet adó hólyagdaganatos betegeknel gyakoribb volt a posztoperatív pneumonia (3,7% vs. 21,7%) és a sebszétválás (0% vs. 8,7%).

Érdekes, hogy a cukorbetegség kevésbé befolyásolta a posztoperatív szövődmények előfordulását, mint ahogy azt vártuk, ezt a perioperatív korrekten beállított diabétesznek tulajdonítottuk. Azoknál, akik magasvérnyomás-betegséggel is rendelkeztek, a műtét után főleg sebszétválást (0% vs. 6,25%), lázat (4,8% vs. 15,6%), veseúri pangást (9,5% vs. 12,5%) és a vesefunkció romlását (9,5% vs. 12,5%) figyeltük meg.

Preoperatív csökkent vesefunkcióval rendelkező betegeknel jellemző volt a posztoperatív veseúri pangás (9,5% vs. 12,5%). Azoknál, akiknek műtét előtt is 60 ml/min felett mérték az eGFR értékét főleg a stoma elégtelensége (14,3% vs. 3,1%), szepszis (9,5% vs. 0%), pneumónia (23,8% vs. 0%), láz (19% vs. 6,3%) és mortalitás (9,5% vs. 0%) lépett fel.

A RC az urológiai sebészet legnagyobb műtétjének számít, így érthető a posztoperatív szövődmények magas arányú előfordulása (2,3). Egyes rizikófaktorok, illetve a vizelet elterelésének típusa a komplikációk jelenlétét befolyásolja, melyek időben történő észrevétele és elhárítása a legfontosabb posztoperatív teendők közé tartoznak, hisz így megelőzhetőek a súlyosabb szövődmények és elkerülhető az újabb kórházi ellátás.



9. ábra: Posztoperatív szövődmények a nyirokcsomók érintettsége szerint

Nyirokcsomó érintettség nincs (n=27)	
Vizeletelvezés típusa	Betegszám
Bricker ileum-conduit	14
Ureterocutaneostoma	5
Percutan nephrostoma	4
Inoperábilis	1
Nyirokcsomó pozitívítás (n=23)	
Bricker ileum-conduit	13
Ureterocutaneostoma	8
Percutan nephrostoma	1
Inoperábilis	1

10. ábra: Különböző vizeletelvezési módok a nyirokcsomók érintettsége szerint.

Jelen tanulmány a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján RC-n átesettek több, mint 2 éves beteganyagát tekinti át. A betegcsoport és a műtétek általános jellemzésén túl az egyes rizikófaktorok sebészi szövődményeinek retrospektív vizsgálata során megállapíthatjuk, hogy a magas tumorstádiumú betegeknél gyakrabban kell számítanunk ileusra, veseúri pangásra és nagyobb mortalitásra. Amennyiben a műtéti specimen patológiai vizsgálata a nyirokcsomók tumorátétét igazolja, fel kell készülnünk a nehezebb sebgyógyulásra, az esetleges sebszétválásra. Ezek a betegek nehezebben is mobilizálhatók, így gyakoribb a pneumonia előfordulása. A cukorbetegség önmagában nem jelent nagyobb műtéti kockázatot. Magasvér-

Nem cukorbetegéknél (n=41)	
Vizeletelvezés típusa	Betegszám
Bricker ileum-conduit	24
Ureterocutaneostoma	10
Percutan nephrostoma	4
Studer-hólyag	1
Inoperábilis	2
Cukorbetegéknél (n=12)	
Bricker ileum-conduit	8
Ureterocutaneostoma	3
Percutan nephrostoma	1

11. ábra: Különböző vizeletelvezési módok a cukorbetegség hiánya és megléte szerint.

eGFR7/>60 ml/min esetén (n=32)	
Vizeletelvezés típusa	Betegszám
Bricker ileum-conduit (n=23)	23
Ureterocutaneostoma	6
Percutan nephrostoma	1
Studer-hólyag	1
Inoperábilis	1
eGFR <60 ml/min esetén (n=21)	
Bricker ileum-conduit	9
Ureterocutaneostoma	6
Percutan nephrostoma	5
Inoperábilis	1

12. ábra: Különböző vizeletelvezési módok a vesefunkció szerint

nyomás-betegségnél a sebszétválás, láz, veseúri pangás és a vesefunkció romlása fordult elő nagyobb számban, míg a preoperatív csökkent vesefunkciójú betegeknél szintén veseúri pangást és további vesefunkció csökkenést figyeltük meg. A rizikófaktorok felismerésével időben felkészülhetünk a posztoperatív szövődmények esetleges kialakulására, így a kórházban eltöltött napok száma is jelentősen csökkenthető.

#### Irodalom:

- Pajor L., Bajory Z. Az izominvazív és áttételes hólyagrak sebészi kezelése A Magyar Urológia Irányelvei, Szeged: 7-12, 2009
- Harras AM1, Osman Y, El-Halwagy S, Laymon M, Mosbah A, Abol-Enen H, Shaaban AA Risk Factors of Hospital Readmissions Following Radical Cystectomy and Urinary Diversion: Analysis of a large contemporary series. BJU Int. 2014 Jun 6. doi: 10.1111/bju.12830.
- van Hemelrijck M1, Thorstenson A, Smith P, Adolfsson J, Akre O. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. BJU Int. 2013 Dec;112(8):1113-20. doi: 10.1111/bju.12239. Epub 2013 Jul 26. További irodalom a szerzőknél.

# Extramedulláris CLL kiújuló ulceratív balanoposthitis képében – esetismertetés

Hegedüs Miklós<sup>1</sup>, Balikó Anett<sup>2</sup>, Könyves Károly<sup>1</sup>, Sziládi Erzsébet<sup>2</sup>, Gáti Renáta<sup>2</sup>

1. Tolna Megyei Balassa János Kórház, Urológia, Szekszárd

2. Tolna Megyei Balassa János Kórház, Hematológia, Szekszárd

A pénisz daganatai közül leggyakrabban laphámrák fordul elő. Rendkívül ritka az egyéb szövettani entitás. Hematológia betegségek közül inkább lymphomák jelennek meg urogenitális szervekben. A chronicus lymphocytás leukaemia (CLL) az idős kor betegsége, ugyanúgy, mint a péniszdaganatok. CLL extramedulláris megjelenése a péniszen irodalmi ritkaság. A szerzők egy ilyen esetet kívánnak bemutatni.

**Kulcsszavak:** pénisz, malignitás, chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

## Bevezetés

A pénisz ulceratív elváltozásai különféle etiológiájúak lehetnek: többek között különféle helyi fertőzések, STD, trauma, contact dermatitis, illetve malignus elváltozások okozhatják. A malignus elváltozások esetében szövettanilag leggyakrabban laphámrák igazolódik, melynek incidenciája Európában 1/100000 fő. Egyéb ritka daganatok lehetnek: basal sejtes carcinoma, sarcoma, Paget-kór, melanoma, metastasis, illetve primer vagy infiltratív lymphoreticularis neoplasma, leukaemia pénisz érintettsége rendkívül ritka, ugyanakkor ismert alapbetegség, vagy egyéb rizikófaktorok ismeretében nem hagyható figyelmen kívül. A CLL hajlamosító tényező laphámrák kialakulására is.

## Esetismertetés

60 éves férfi 5 évvel ezelőtt testszerte jelentkező viszkető halvány vörös, a bőrből alig kiemelkedő papulák miatt fordult bőrgyógyászhoz. Fizikálisan hepatomegalia, nyakon és axillárisan néhány fél-egy cm-es nyirokcsomó volt tapintható. Laboreredményei közül 105 G/l fehérvérsejtszám emelkedő ki. Nyaki nyirokcsomó mintavétel feldolgozása során diffúz monomorph, lymphoid sejtes infiltrációt írtak le, melyek immunhisztokémiával vizsgálva CD20, CD23 és CD5 pozitivitást mutattak, ez alapján chronicus lymphocytás leukaemiát diagnosztizáltak. Kiegészítő FISH vizsgálat is történt, a sejtmagok 92%-ában 17p (p53) deléción volt kimutatható, mely igen rossz prognózisra utalt. A beteg tünetei,

**Extramedullary CLL in the guise of recurrent ulcerative balanoposthitis**

The most common malignancy of the penis is squamous cell carcinoma. Other histological entities are rare. Lymphoma appears most commonly in the urogenital system among haematological diseases. Chronic lymphocytic leukaemia is the disease of advanced age as is the case of penile tumours. The authors wish to present a case of an extramedullary manifestation of CLL in penis which is rare in the literature.

**Keywords:** penis, malignancy, chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

anémia miatt a CLL kezelése mellett döntöttünk a diagnózis megállapítása után hét hónappal. Tekintettel a rosszindulatú citogenetikai abnormalitásra, első vonalbeli kezelésként *alemtuzumab* terápiát indítottunk, mely egy rekombináns, teljesen humanizált monoklonális antitest, közel minden normális és kóros T- és B-lymphocytá, monocytá és macrophag sejt CD52 antigénjéhez kötődik. A kezelés során állapota rendeződött, de cytopenia alakult ki, ezért 6 hét után nem folytattuk tovább a kezelést. Ezt követően 2 évvel észlelte, hogy preputiuma megduzzadt, a sulcus coronarius alatt ulceratív elváltozás alakult ki. Lues és HIV szerológia negatív lett, lokális szteroid kezelésre bőrelváltozása regrediált. Következő évben nyaki nyirokcsomó konglomerátum jelent meg a betegnél, fehérvérsejtszáma progresszíven növekedni kezdett, anemizálódott, ezért ismételt kezeléssel mellett döntöttünk. *Alemtuzumab* terápiáját *fludarabinnal* egészítettük ki. A 12 hétig tartó kezelést követően vércép eltérései rendeződtek; nyirokcsomó, hepato-splenomegalia nem volt tapintható. Ebben az évben szintén a preputium dorsalis részén 5 mm-es váladékozó fekély, illetve jobb lábszár dorsalis felszínén tenyérszerű erodálódott, lapszerű fénylő bőrelváltozás jelent meg, közepén subcutan csomóval. Biopszia nem történt, így csak feltételezhető volt az extramedulláris megjelenés. Mintavételt és egyéb invazív beavatkozást a beteg negált. Lokális kezelésre valamelyest regrediált a folyamat. Ezt követő évben fityma végén lobos csomókat észlelt, kétoldali inguinalis nyirokcsomó kong-

lomerátum jelent meg. Ezzel párhuzamosan fehérvérsejtszáma ismételten növekedni kezdett, hepato-splenomegalia alakult ki, ultrahangvizsgálat retroperitonealisan és inguinalisan nyirokcsomó konglomerátumot igazolt. Circumcisiot végeztünk, szövettani vizsgálata során a hámfelszín alatt kiterjedt lymphoid infiltráció látszott, immunhisztokémiai vizsgálat során a lymphoid sejtekben CD20 pozitívítás mellett CD23, és CD5 pozitív festődést is észleltünk, mely CLL-re jellemző. Az alapbetegség progressziója és szövettanilag is megerősített bőrmanifesztációja miatt harmadik alkalommal indítottunk a betegnél *alemtuzumab*-monoterápiát.

### Megbeszélés

A krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) olyan mérsékelt malignitású hematológiai megbetegedés, amelyre jellemző a kis, viszonylag érett, monoklonális B-lymphocyták proliferációja és felhalmozódása a csontvelőben, a nyirokcsomókban, a vérben, a májban és más szervekben. A CLL az idős kor betegsége, a diagnózisakor a medián életkor 65 év, férfiaknál kétszer gyakrabban fordul elő. Incidenciája 3–5/100000 lakos, az összes leukaemia 25–30%-a. A betegség prognózisa nagymértékben függ a klinikai stádiumtól (Rai, illetve Binet-féle stádium beosztás). A diagnózistól számított túlélés néhány hónap és több évtized között változhat, mintegy 10 éves középtérrel. Klinikailag az esetek döntő többségében a tünetzegény lefolyás dominál. A betegek 70–80%-a tünetmentes a diagnózis idején, de a perifériás vérben a clonalis B-lymphocytaszám már emelkedett, több mint 5 G/l. Típusos esetben szimmetrikus, nyaki, fájdalomtalan nyirokcsomók megjelenésével kezdődik. Később hepato-, splenomegalia és végül csontvelő-elégtelenség alakul ki, melyet anémia, neutropenia és thrombocytopenia jellemez következményes infekciókkal és vérzésekkel. Előrehaladott stádiumban „B” tünetek léphetnek fel: fogyás, láz, éjszakai izzadás, gyengeség és bőrviszketés. Tünetmentes, korai és közepes szakaszban kezelés nem szükséges, csak előrehaladott stádiumban. A kezelés elkezdésekor mérlegelni kell a beteg általános állapotát és kísérő betegségeit, fel kell mérni a CLL-el kapcsolatos rizikófaktorokat (genetikai abnormalitások), a klinikai stádiumot, a kezelés megkezdését indokoló aktivációs jeleket (anémia, thrombocytopenia, progresszív lymphocytosis, masszív splenomegalia) és a beteg tüneteit. Korai stádiumú, tünetmentes betegnél a kezelés nem növeli a túlélést. Amennyiben kezelés indokolt, többféle citosztatikummal érhető el jó eredmény: *chlorambucil*, *fludarabin*, *cyclophosphamid*, *mitoxantron*, *antraciklinek*, *bendamustin*. A monoclonális antitestek kemoterápiával való kombinációja megkésztette a

komplett remisszió arányát. A monoklonális antitestek közül kiemelkedő jelentőségű a rituximab, illetve az alemtuzumab. Jelenleg az alemtuzumab indikált a CLL kezelésében, ha a betegnél a fludarabin ellenjavalt vagy rezisztencia alakul ki, illetve a primeren fludarabin rezisztens esetekben is, azaz ha a diagnózisakor 17p deléción mutatható ki (esetünkben is ez igazolódott). Az *alemtuzumab* sokkal hatékonyabb, mint más immunokemoterápia nagy rizikójú, jó általános állapotú beteg esetében. A terápia választáskor mindig figyelembe kell venni a risk-benefit arányt is, mivel a CLL elsősorban az idősebb korosztály betegsége, és kezelhető, de nem gyógyítható kórkép. Extramedulláris CLL a bőrt és a központi idegrendszert érinti leginkább, ezt követi a gasztrointesztinális, húgyivarszervi, tüdőérintettség. Bőr érintettség esetén feltételezhetnénk áttétet, de traumára, fertőzésre adott reaktív válasz is lehetséges. Ez utóbbi esetben az immunválasz során a perifériáról származó kóros B-sejtek szaporodnak fel a gyulladással terüleken. Az urológiai érintettség dysuria, polakisuria, haematuria, kiújuló fekélyek, ischaemiás priapizmus, vena dorsalis penis superficialis thrombophlebitis formájában jelentkezhet.

### Következtetés

CLL pénisz érintettsége rendkívül ritka, a nemzetközi irodalomban eddig 4 esetet ismertettek. A nem gyógyuló, kiújuló ulceratív elváltozások mindenképpen biopsziát igényelnek különösen, ha már egy másik daganatos alapbetegség is ismert. Differenciáldiagnózisnál lymphoma és leukaemia manifesztációjára is gondolni kell. A pontos stádium meghatározása szükséges a megfelelő kezelési terv megválasztásához. Mind a diagnózis, mind a terápia interdiszciplináris megközelítést, a beteg részéről megfelelő együttműködést igényel.

### Irodalom:

1. Pálóczy K.- Kelényi G.: Non-Hodgkin lymphoma 1998. Medicina
2. Cara Gatto-Weis, David Topolsky, Bruce Sloane, J, Steve Hou, Hong Qu, Billie S Fyfe: Ulcerative balanoposthitis of the foreskin as a manifestation of chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature, *Urology* 56, 4 2000
3. Campbell-Walsh: *Urology* 9th Edition 2007
4. Plaza JA, Comfere NJ, Gibson LE, Colgan M, Davis DM, Pittelkow MR, Colgan JP: Unusual cutaneous manifestations of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60(5):772-80.
5. Lehoczky D.: Hematológiai betegségek korszerű kezelése 2011. Medicina
6. Megan Ratterman, Kimberly Kruzcek, Suela Sulo, Tait D. Shanafelt, Neil E. Kay, Chadi Nabhan: Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: Systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012, *Leukemia Research*, 38, 3, 299-303
7. Giovanni D'Arena, Roberto Guariglia, Oreste Villani, Maria Carmen Martorelli, Giuseppe Pietrantonio, Giovanna Mansueto, Giuseppe Patitucci, Emilio Imbriani, Tommaso Masciandaro, Ludovica Borgia, Giulia Vita, Fiorella D'Auria, Teodora Statuto, Pellegrino Musto: An Urologic Face of Chronic Lymphocytic Leukemia: Sequential Prostatic and Penis Localization Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013

## Beszámoló – 27. Füvészkerti Urológus Napok

2014. február 21-én és 22-én került megrendezésre a 27. Füvészkerti Urológus Napok továbbképző tanfolyam a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának rendezésében a margitszigeti Danubius Health Spa Resortban.

A kongresszusra 220 regisztrált résztvevő érkezett az ország szinte minden szegletéből, meghívott előadóként pedig *Sharokh Shariat* és *Hans Christoph Klingler* professzorok (Bécs), valamint *Piotr Radziszewski* professzor (Varsó) fogadta el meghívásunkat és tartottak előadást a tanfolyam keretein belül. Az urológia, gyermekurologia, onkológia, patológia és radiológia mai fontos szóvivői is képviseltették magukat a rendezvényen.

A tanfolyamot a kongresszus elnöke, *Nyirády Péter* professzor nyitotta meg. Őt *Tenke Péter* professzor követte „A növekvő antibiotikum rezisztencia az urológiai osztályok hóhérja. „Elkerülhető-e a biztos halál?” című előadásával, majd *Shariat* professzor előadása következett „T1 bladder cancer: how to differentiate the pussycat from the tiger?” címmel. *Klingler* professzor „Radical prostatectomy: which is the best choice?” című előadásában saját tapasztalatai alapján hasonlította össze a nyílt, laparoszko-pos és robot-asszisztált prostatectomiák előnyeit és hátrányait. *Radziszewski* professzor pedig „Surgery for incontinence – tips and tricks” címmel tartott előadást és mutatott be kontinenciát javító műtéti megoldásokat. A kávészünetet követően, a GSK felkérésére *Szendrői Attila* előadása hangzott el „A BPH kombinációs kezelése: kérdések és válaszok” címmel. Ebédszünet után *Szűcs Miklós* a Janssen-Cilag megbízásából a Zytiga-terápia előnyeit mutatta be kasztrációrezisztens, metasztatikus prosztata-

rák esetében. Ezt a Berlin-Chemie/Menarini Kft. szimpóziuma követte, mely keretein belül *Király István* és *Takács Tamás* előadásait hallhattuk. A meglepetés, vagyis a jól ismert „Bon-bon” *Konok Tamás*, Kossuth-díjas festő- és szobrászművész volt, aki karrierjének kezdeti lépéseit és párizsi kalandjait elevenítette fel, és bemutatta a magyar geometrikus absztrakt történetét nagyban meghatározó munkáit is. Ismételt szünet után a Bayer-szimpózium vette kezdetét. Ezen belül *Szűcs Miklós* a Xofigo LASYMPCA fázis III. eredményeit mutatta be, *Szilvási* professzor az alfa-sugárzók csontáttétek esetében tapasztalt előnyeiről beszélt, *Géczi* főorvos úrtól pedig a Nexavar kezelés lehetőségéről szólt áttétes veserák kezelésében. Az első napot az Ipsen-szimpózium (*Romics* professzor és *Horváth András* előadásával) és az azt követő prosztatarák kerekasztal zárta. Utóbbi moderátora *Romics* professzor volt, a résztvevők (Prof. *Nyirády*, Dr. *Székely Eszter*, Dr. *Bata Pál*, Dr. *Kovács Gábor*, Prof. *Flaskó Tibor*, Dr. *Szűcs Miklós*) pedig a diagnosztika és terápia teljes spektrumát lefedték. A második napot *Böszörményi* főorvos urológiai fekvőbeteg ellátásról szóló prezentációja nyitotta, majd *Kopa* docens tartott érdekesítő előadást „Andrológiai mikrosebészet” címmel. A kongresszus végén a poszterszekcióban a fiatalabb kollégák is lehetőséghez jutottak: ennek keretében szó esett a mikrosebészeti spermiumnyerés előnyeiről, a testicularis feminisatoról és a haematuria differenciáldiagnosztika nehézségeiről is, de hallhatunk kuriózumokat bemutató esetismertetések is, mint például a különlegesen nagy méretű scrotális lymphoedema, vagy a vas deferensben észlelt csontmetaplasia esete.

*Romics Miklós*

### Dr. Szporny Gyula

a kaposvári urológiai osztály főorvosa 2014. április 26-án elhunyt.

*Emlékét megőrizzük*

## In memoriam

## dr. Tóth József

1925–2014



2014. április 17-én, életének 90. évében elhunyt dr. Tóth József nyugalmazott osztályvezető főorvos, a Heim Pál Gyermekkórház urológiai sebészeti osztályának alapító és egyben első osztályvezető főorvosa.

1925. február 21-én született Pozsonyban. 1950 márciusában szerzett általános orvosi diplomát a Pázmány Péter Tudományegyetemen, orvosi pályáját a Szent János Kórház urológiai osztályán kezdte. 1951–

1956 öt éves katonarozsát teljesített a Központi Katonai Kórház urológiai osztályán. 1956-ban Babics professzor az Urológiai Klinikára vette át. Egy ígéretes, felfelé ívelő felnőtt urológusi karrierről mondott le a beteg gyermekek kedvéért, miután az 1960-as években tudatosult benne, hogy a gyermekek urológiai ellátása nem megoldott.

Kezdetben párhuzamosan végezte a felnőttek és gyermekek gyógyítását: felnőtt urológusi munkája mellett sorban járta a fővárosi gyermekkórházakat, és sokszor estébe-éjszakába nyúlóan végezte a gyermekek műteteit. Annyi munkája lett, hogy választania kellett a felnőtt és a gyermek ellátás között, és ez utóbbi

mellett döntött, mikor a főváros illetékes hatósága – vezető gyermekgyógyászok javaslatára – felkérte egy gyermekurologiai osztály létrehozására.

1973. október 1-én nyílt meg a máig egyetlen hazai gyermekurologiai osztály, ahol vezetésével Közép-Európa egyik legeredményesebben működő és Európa-szerte elismert gyermekurologiai centruma alakult ki. Egyedülálló szaktudása és képességei révén évtizedeken át volt a magyar gyermekurologia vezető személyisége.

Bámulatos volt diagnosztikus készsége és operatóri munkája egyaránt, bravúros műteteinek több ezer gyermek köszönheti életét.

1986-ban jelent meg tollából az első magyar nyelvű gyermekurologiai kézikönyv, „Gyermekurologia az alapellátásban” címmel. 1990. december 31-ével vonult nyugdíjba, de ezután is mintegy 20 éven át szaktanácsadói minőségben szolgált a gyermekurologia ügyét.

Az Urológiai Klinika vezetése 80. születésnapján Antal Géza-díjjal ismerte el tevékenységét.

Munkásságáért 2010-ben a Magyar Köztársasági Érdemrend Lovagkeresztje kitüntetésben részesült.

*Merksz Miklós*

## Professor John Fitzpatrick

1948–2014



Döbbenetes hír ért bennünket május közepén. Agyi katasztrófában, hirtelen elhunyt John Fitzpatrick.

Fitzpatrick 1948. július 15-én született és az európai urológia egyik legjelentősebb, mérvadó képviselője volt. Orvosi tanulmányait 1971-ben Dublinban végezte. 2012 januárjától haláláig vezetője volt az Ír Rákkutató Társaságnak. 25 évig volt a vezetője és professzora a Mater Misericordiae Hospital sebészeti

osztályának és a Dublini Egyetemnek. Konzultánsként különböző kórházakban és egyetemeken teljesített szolgálatot Dublinban, Londonban és Mainzban. 2003-2012 főszerkesztője volt a BJU Internationalnak. Fitzpatrick elnöke volt a BAUS-nak (British Association of Urological Surgeons) és az Ír Urológiai Társaságnak. John Fitzpatrick tiszteletbeli tagja volt számos, különböző orvosi szervezetnek az Egyesült Királyságban, Amerikában és Új-Zélandon, a Semmelweis Egyetem

Urológiai Klinikáján Illyés-Babics plakettel tüntették ki, 2012-ben a SIU elismerését – Distinguished Career Award – vette át. 15 urológiai társaságnak tiszteletbeli és 25 nemzetközi szerkesztőbizottságnak volt tagja. Szerkesztett, írt és társszerzőként jegyzett közel 20 könyvet, több mint 90 könyvfejezetet, rengeteg szakmai bírálatot. Tudományos cikkeinek száma 400 fölött van.

2002-ben visiting professzor volt klinikánkon. Előadást tartott és operált is. A Babics-Noszkay emlékülésen emlékezetes előadást tartott, Tihanyban ugyancsak. Többször járt Budapesten. Kiválóan ismerte a közép-európai történelmet, tőle tudom, hogy Horthy angoltanára Fiumében az ír James Joyce volt. Remek humora volt.

Mint egykori jezsuita diák, az életem egy nehéz pillanatában négy szemközt és szinte barátsággal, hitéből adódóan felejtethetetlen tanácsokat adott nekem. Akkor sokat segített.

Mélyen gyászolom az urológus társadalommal együtt.

*Romics Imre*

## In memoriam

## Prof. Mohácsi László

1928–2014



Elment a Professzor Úr. Legszívesebben így mondanám, elment Moha bácsi.....

1974-ben, amikor a klinikára jöttem, a nálam alig idősebbek, vagy csak korábban jöttek, – mint *Verebélyi Andris, Papp Gyuri, Szollár Gyuri* és

mások – valami nagyon furcsa dologról beszéltek, ami Nyíregyházán van. Van ott egy jó fej főorvos, meg egy pár jó srác, csak kevesen vannak, meg a nyári szabadság miatt még kevesebben. És oda lehet menni, dolgozni, operálni is engednek! Meg ott marhatógyön meg marhaszíven tanítja a főorvos a transurethralis rezekciót. De jópofa. A marhatógy is, meg hogy a fiatalok reszekálhatnak...

Úgy alakult, hogy 1975–76-ban, talán már nem kellett pesti vigéc, többen lettek tán, de én nem kerültem oda.

1985-ben az egész évet végig vártam, 86 nyaráig, hogy az engedélyt németországi munkavállalásra megkapjam. Várható volt, hogy Németországban transurethralis műtétet is kell majd végezni, de az Urológiai Klinikán ez csak kiváltságosoknak jutott osztályrészüél.

1986 februárjában két hét szabadságot vettem ki, senkinek nem szóltam, Nyíregyházára mentem. A légkört nehéz leírni. Nyugalom, rend, szervezettség, folyamatos munka, rohangálás nélkül. Koncepció volt mindenről. Az orvosi szobában a falon a radikális prostatetómia (!) műtéti menete egy nagy kartonon, kötegekben a kijegyzetelt J. Urology-k. Septicus, asepticus oldal az osztályon. Egyszer Laci bácsi visszafelé jövet a városból meleg lángost vett nekem, estére vacsorára hívott. És Porkoláb Zoli és mások is.

Rendkívül emberséges volt a hang, az asztal körül a megtömtött pipa és kávé mellett Laci bácsi szerényen mesélt napi munkáikról. És persze „reszelkáltam” is. Mögöttem állt. „Inkább kétszer reszekálj, mint egyszer egy életre tönkre tegyél egy embert” – intett a sphincter funkció megtartására. Ma is fülemben csengenek szavai. Neki köszönhetem, hogy TURP után – tudtommal – sosem lett inkontinens betegem.

Klinikaigazgatóként is sokat beszélgettünk. 80. születésnapján Antal Géza-plakettel köszöntük meg sok hasznos tanácsát, barátságát. Telefonon gyakran hívtam, csak nagyon-nagyon keveset panaszkodott. Lett volna mire... Irigylésre méltó, ahogy nyugdíjazása óta és halála után is barátai, volt munkatársai beszéltek róla. Csupa szeretettel és tisztelettel. Irigylésre méltó? Példamutató! Igazolja, hogy a Jóisten jókedvében tökéletes embert is tud teremteni. Több visszaemlékezést is kaptam volt munkatársaitól (*Porkoláb Zoli, Kolozsy Zoli, Erdei Karcsi*). A kérés az volt, hogy az Uroonkológiába én irjak. Úgy döntöttem, hogy a fenti bevezetés után mindegyik írásból veszek át gondolatokat, adatokat.

*Mohácsi László* 1928-ban született Debrecenben. 1953-ban szerzett orvosi oklevelet a Debreceni Orvostudományi Egyetemen. Tudományos munkásságát már egyetemi hallgató korában elkezdte a Törő Imre, majd Krompecher István vezette Anatómia-, Szövet- és Fejlődéstani Intézetben demonstrátorként. Az Anatómiai Intézetben maradt, 1961-62-ben Berlin-Buch-ban az ottani urológiai klinikán dolgozott, ahol elsősorban húgycső-, prosztatata- és hólyagműtétek, illetve transurethralis beavatkozások terén szerzett új ismereteket. A klinikán folyó ureter-regenerációs és ureterpótlási kísérletekben aktívan részt vett.

Dr. Mohácsi László – visszatérve Debrecenbe – először végzett sikeresen vékonybéllel ureterpótlást hazánkban, és a világon Swenson után másodikként az ureterként felhasznált bélszakasz hosszanti rezekciójával a felszívó felszín csökkentését eredményező műtétet.

Az 1960-as évek derekán Nyíregyházán kialakították az urológiai osztályt, melynek vezetésére Mohácsi Lászlót kérték fel. Az önálló urológiai osztály 1968-ban alakult meg. Hazánkban az ő osztályán végeztek először RLA-t heretumoros betegeken, illetve nagy kiterjedésű húgyhólyagtumoros beteg cystectomiáját követő bélhólyag-képzést. Az 1970-es évektől kezdik el nagyobb számban az ureterpótló enteroplasztikákat. Az ileummal vagy sigmával történő ureterpótló műtétei az ország minden részéből Nyíregyházára vonzották nem csak a betegeket, hanem az egyetemi oktatókat és a tanulni vágyó szakembereket is.

Élenjáró szerepet játszott Magyarországon a transurethralis reszekciók elterjedésében. Prostatita-TUR-oknál a szokásos tölcser- vagy vályúképzésen túllépve, tokig terjedő radikális TURP lett a cél.

Elsőként alkalmazták itthon az alacsony nyomású prostatita-TUR két formáját: Iglesiás rendszerű reszektoszkóp, Reuter trokárral végzett suprapubikus drenázs.

Nemzetközi érdeklődést váltott ki a húgyhólyagtumrok transurethralis reszekciójában a differenciált mintavételi technika.

Kiiktatott vékony- és vastagbélkacsokat felhasználva pótolták az uretert TBC-s ureterszűkületeknél, külső drenázzsal élő veseköves betegek esetében – végső megoldásként – „maximum drenázst”, bél-uretert képeztek. Retroperitoneális fibrózis szövődményeit, sikertelen pyelonplastikák következményeit háritották el ilyen módon. A világon elsőként itt, Nyíregyházán történt egy ülésben bél-ureter-képzés a kiiktatott bélkacs antimesenterialis részének reszekciójával. 1968 és 1972 között már négy ortotop hólyagpótló műtétet végeztek sigmabél felhasználásával, majd hólyagpótlások történtek – még nem detubularizált – vékonybéllel. 1979: az első Bricker-hólyag.

A 80-as évek elejétől transperitoneális feltárást kezdtek a vesetumor-sebészetben.

A hypospadiasis műtéti korrekcióját rutinszerűen végezték, a kezdeti kétszakaszos műtéteket fokozatosan a MAGPI-, Mathieu-, Duckett-plasztikák váltották fel. Csecsemő- és gyermekkori pyelonplastikák mellett – végső megoldásként – bél-uretert képeztek kisgyermekkorban: 1981. Urethrotomia interna kisgyermekkorban: 1984. Kétoldali vesekő percutan műtete egy ülésben 8 hónapos csecsemőn: 1988. Hátsó húgycsőpolypus endoszkópos reszekciója 3 éves gyermekben: 1988.

A húgycsősebészetben is jeleskedett: a rutintevékenységen

túl egy-egy nemzetközi elismerést kiváltó egyedi húgycsősebészeti megoldás Mohácsi főorvostól a következők. Teljes elülső húgycső pótlása hátsó húgycsővel, a húgycső „vándoroltatásával” 9 lépésben. Egy másik: komplett húgycsőruptura akut megoldása Solowow-plasztikával.

Magyarországon Mohácsi indította el az intravesicalis immunkezelést (BCG) felületes hólyagtumrok profilaxisában.

1986-ban nyílt lehetőség a nyíregyházi urológiai osztályon a széptikus és aszeptikus részlegek elkülönítésére.

Pályafutása alatt munkáját mind szakmai, mind társadalmi elismerés övezte. 1974-ben Kiváló Orvos-címmel, 1983-ban a Munka Érdemrend arany fokozatával tüntették ki. 1984-ben egyetemi docensi, 1990-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. 1987-ben Markusovszky-díjban, 1992-ben az Illyés-émlékéremben részesült. 1999-ben Nyíregyháza díszpolgárává választották. 80. születésnapján klinikánk Antal Géza-émlékéremmel tüntette ki.

Több cikluson át tagja volt a Magyar Urológusok Társasága vezetőségének, az Urológiai Szakmai Kollégiumnak és bekapcsolódott az Országos Urológiai Intézet munkájába is igazgatóhelyettesként.

A fenti száraz adatoknál sokkal több volt számára az, hogy betegei, tanítványai, munkatársai, barátai – mi mindnyájan – valóban szerettük és tiszteltük Mohácsi Lászlót.

Élete példa, tanúságtétel!

Arany János sorait (*Epilógus*) akár Mohácsi Lászlóról is írhatta volna:

„Ha egy úri lócsiszárral

Találkoztam s bevert sárral:

Nem pöröltem, -

Félreálltam, letöröltem.”

Romics Imre



## Beszámoló a European Society of Oncological Urology 2014. évi kongresszusáról

Ebben az évben Prágában tartották, szokásosan januárban a 11. ESOU kongresszust. Szokás az is, hogy az előadások egy nagy teremben folynak, semmilyen parallel szekció, előadás nincs.

*Heidenreich* (D) elsőként a 65 év feletti szűrés feleslegességéről beszélt. Szerinte nincs a kezelésnek benefitje, 60–70%-uk Gleason 6, lokális kiterjedésű, a szűrés nem hosszabbítja meg az életet. Az alacsony rizikójú prosztatarák mortalitása 3%. Kihangsúlyozta, hogy a legjobb kárháson (harm-benefit) arány az 55–59 év közöttiek szűrése során érhető el. Legalacsonyabb az arány 70 és 74 között. Ha 60 év felett a PSA 1 ng/ml alatt van, a rizikó, hogy a szűrt férfi prosztatarákban hal meg 0,3%. A szűrés döntésében legfontosabb a komorbiditás és a beteg életkilátása. Ha PSA 10 felett van, biopsziát kell végezni idősebb korban is lehet, hogy high tumorról van szó. Ha 75 éves korban a PSA 3 nál kevesebb, soha többet nem kell PSA-t mérni.

*Govorov* (RUS) a prosztatarák diagnosztikájában lényegeset és újat nem mondott. Nincs mit.

*Djavan* (AT) a biopsziáról beszélt. Felhívta a figyelmet, hogy negatív biopszia esetén is kell követni a beteget, hiszen egyszer már a gyanú, nem alaptalanul felmerült, akkor lehet, hogy technikai hiba miatt nem találtuk el a tumort. A TRUH szenzitivitása, mint tapasztaljuk, alacsony. A fél centis tumor 47%-át nem találjuk el. A biopsziával tévedhetünk: van-e tumor vagy nincs, ha van mekkora, milyen a Gleason score, és tévedhetünk abban is, hogy egy- vagy kétoldali.

*Van Poppel* (B) egy radikális prostatectomiát mutatott be filmen. *Villers* (F) az MR biopsziáról beszélt.

*Montironi* (I) patológus élvezetes előadást tartott a biopszia feldolgozásának nehézségeiről. Mint mondta, munkatársainak prosztatabiopszias lemezeket adott, hogy leletezzék. Azok nem tudták, hogy ugyanazon beteg lemezeit kapták vissza másik helyett és nagy részük más grade-et adott másodjára, mint először. A Gleason reprodukálhatósága 24%, upgrading 30%-ban fordul elő.

*Rocco* (I) a robotról, *Emberton* (GB) a fokális terápiáról beszélt. *Klotz* (CA) témája az active surveillance volt.

*Klotz* 10800(!) betegéből 400 (4%) AS-on „van”. Az AS-on levő betegek 35–40%-a 5 éven belül definitív terápiát kap.

A vesedaganatokkal kapcsolatban elhangzott, hogy a tumor évi növekedése 0,31 cm/év. A standard care a sebészet.

*Hora* (CZ) látványos fényképgyűjteményét mutatta be, legritkább és a legkülönbözőbb vesedaganatokat is felvontatva.

*Matveev* (RUS) nagyszerű előadást tartott műtéti bemutatóval. Hatalmas daganatok, cavaresectiok, bravúros sebészeti tevékenység tükröződött előadásából. Cytoreduktív nephrectomia 5 hónappal hosszabbítja meg az életet, de 20% semmit nem profitál. Műtét előtti sunitinib 9,5%-kal csökkenti az átmérőt. Ha egyáltalán reagál sunitinibre. A vesetumor rizikófaktora: ha a serum albumin alacsony, LDH magas, az áttét fájdalmas.

*Albers* (D) szerint a cystectomiáknál legfontosabb a komorbiditás. 80 év feletti betegek 14%-a 3 hónapon belül meghal. A műtét előtt a beteg cerebrális képességeit is vizsgálni kell. A kezűgyesség is fontos (vizelettartály-cse-re). A 80 év feletti betegek 12%-a élete végéig kórházban marad. Óvatosan a cystectomia indikációjával!

*Pansadero* (I) őszintén számolt be intraoperatív laparoscopos szövödményekről. *Thalmann* (CH) ugyancsak szövödményekről beszélt érdekes megközelítésben. Ami számunkra nem is szövödmény vagy kicsi, még csak a lázlapon sem jelöljük, az igenis az a finanszírozó (biztosító) szemében. Egy hőemelkedés, az egy lázcsillapító tabletta, esetleg egy nappal további ápolás. A fejfájás is szövödmény!

*Artibani* (I) a vizeletelterelésekről beszélt. Svédországban a conduit 81%, orthotopicus 15%. Kanadában ez 80–19%. A szerző osztályán új hólyag 30%, conduit 42%, Mainz pouch 7%.

Számos más tanulságos és érdekes előadás tette hasznossá és élvezetessé a kongresszusi részvételt.

2015-ben Münchenben lesz az ESOU, ugyancsak januárban.

Romics Imre

# A zoledronsav komplex hatása a prosztatatarák csontáttéteinek szövetéves pathomechanizmusában

Az 50 év feletti férfiak leggyakoribb tumora a prostatacarcinoma (PC), a daganatos halálozásban 2. helyen áll. A közel 80%-ban kialakuló csontáttétek kezelés nélkül már egy éven belül jó eséllyel patológiás töréshez vezetnek, jelentős fájdalommal, az önellátó képesség súlyos károsodásával, rosszabb életkilátásokkal. A csontrendszer védelme annál is inkább lényeges, mert az áttétek mellett maga az onkológiai kezelés (glucocorticoid, antiandrogén, sugár- és chemoterapia) is veszélyezteti a csontok épségét.

**A csont dinamikus szövet.** Folyamatos átépülése az osteoblastok (OB) és osteoclastok (OC) kiegyensúlyozott működésének eredménye. A PC-sejtek különösen „vonzódnak” a csonthoz: a vérkeringéssel a csontvelő sinusoid capillarisaiba jutva könnyen kilépnek a szövetekbe, és önrontó kört indítanak el.

**A metastaticus kaszkádban minden mindennel összefügg.** A tumorsejtek *adhéziós molekuláik* révén kapcsolódnak a stroma-sejtekhez és a mátrix-fehérjékhez, utóbbiakat a *proteázakkal* bontják. *Növekedési faktoraik* stimulálják az OC-okat, *cytokinjeik* az OB-képződést, amelyek aktiválják az OC-okat – és viszont. Az OB-ok és OC-ok faktorai segítik a tumor növekedését. Vagyis a lényeg: az egyidejű csontlebontás és csontképzés összefonódása a tumorsejtek szaporodásával.

**A fokozott csont-turnover nyomon követhető.** A csontlebontás markere a vizelet *kollagén-keresztkötés-szintje*, a csontképzése a szérum *csont-specifikus alkalikus foszfatáz szintje*. Ezek a paraméterek információval szolgálnak a terápia hatékonyságára és az életkilátásokra vonatkozóan is.

**A PC csontáttétei dominánsan osteoblasticusak.** Az osteogenesis a lyticus elváltozások rovására zajlik, tovább károsítva a már meggyengült területeket.

**Az áttétes PC kezelésének első lépése az antiandrogén terápia.** Mivel mellékhatásként osteoporosist okozhat, kerüldők a rizikót tovább növelő faktorok (dohányzás, alkohol-abusus), fontos a testmozgás, ellenőrizni kell a csontdenzitást és a D-vitaminszintet.

**A csontáttétellel szövődött hormon-refrakter PC mielőbbi antiresorptív kezelést igényel.** Az OC-működést gátló

bifoszfónátok megszakítják az önrontó kört: erősen kötődnek a csont ásványi anyagaihoz, gátolják az OC-prekurzorok érését, a tumorsejtek megtapadását és a cytokinek termelődését, valamint fokozzák a mineralizációt.

**A zoledronsav a leghatékonyabb amino-bifoszfónát.** Társaihoz képest nagyobb az affinitása a csontszövethez, csökkenti a patológiás törések incidenciáját. Egy 2 éves placebo-kontrollált vizsgálatban 6 hónappal késleltette az első törésig eltelt időt, 36%-kal a törési rizikót, és jelentősen enyhítette a csontfájdalmat.

**Egyre több adat bizonyítja a bifoszfónátok tumorelles hatásaikat.** Számos daganatos sejt vonalat blokkolnak, fokozzák a tumorsejtek apoptosist, az angiogenesis csökkentésével gátolják a daganat növekedését, erősítik a tumorelles immunválaszt. A daganatsejtek *adhéziójának*, *migrációjának* és *szöveti inváziójának* gátlása révén visszaszorítják az áttétképződést. Kedvező hatásaikat a csont-turnover markereinek változása is alátámasztja. A zoledronsav kifejezetten stimulálja a daganatsejteket pusztító T-sejtek differenciálódását, és nem kizárt, hogy javítja a betegek életkilátásait.

**Az antiresorptív hatás speciális monoclonalis antitestkezeléssel is elérhető.** Lényege, hogy kioltja az OB-ok által termelt OC-aktiváló faktor hatását. A kétféle terápia tolerálhatósága hasonló, egyik sem növeli bizonyítottan a túlélést. Az egyénre szabott kezeléssel és időtartamáról a kezelőorvos dönt. A hypocalcaemia Ca- és D-vitaminpótlással kiküszöbölhető.

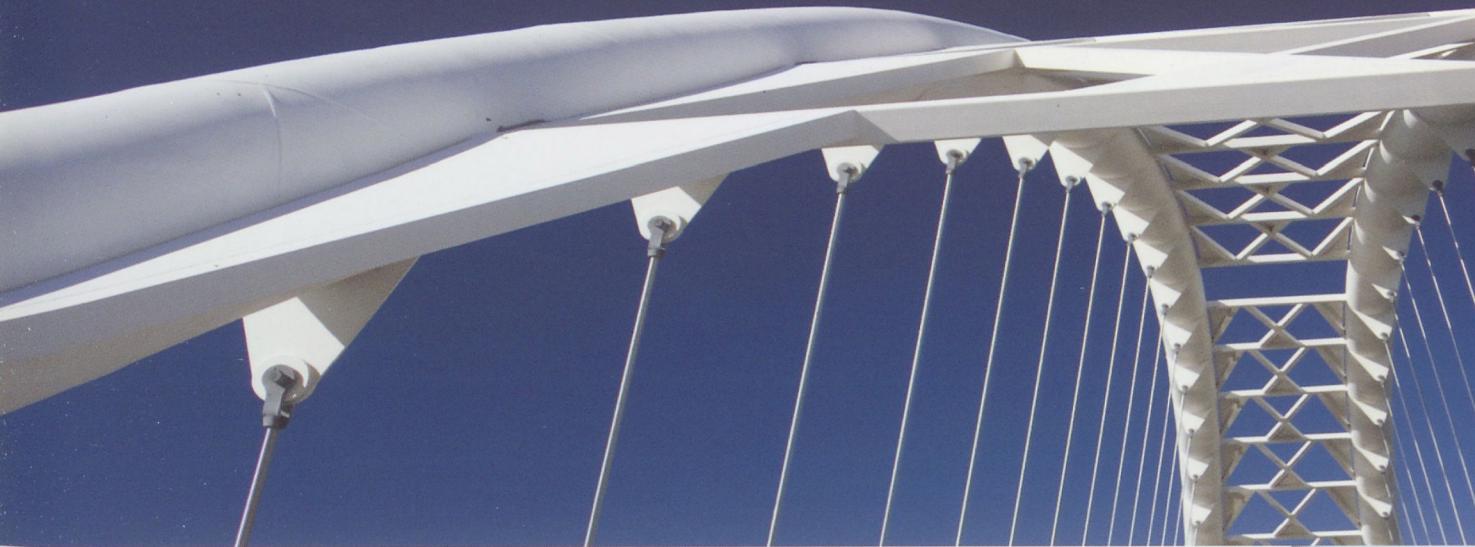
Hormon-szenzitív tumorban egyelőre nem egyértelműen indokolt az antiresorptív kezelés, noha a zoledronsav véd az antiandrogén-kezelés okozta csontvesztéssel szemben. A csontáttétek kialakulása előtt, preventív céllal elkezdett bifoszfónát-terápia létjogosultsága sem tisztázott.

## Irodalom:

- Loftus LS et al.: Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control* 19(2): 145-153, 2012.
- Rizzoli R et al.: Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 24(12): 2929-2953, 2013.
- Cathomas R et al.: Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Int* 92: 377-386, 2014.



# Zoledronsav Richter®



## Megtart és erősít

Csontmetasztázissal járó malignus daganatok csontrendszeri szövődményeinek megelőzésére és tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére<sup>1</sup>

Erős csontreszorpció-gátlás + daganatellenes hatás: hatékony SRE prevenció javuló életminőség mellett<sup>2</sup>

**koncentrátum és felhasználásra kész oldat: egyforma és mégis más**



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: +36 1 431 4026 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági Osztály: +36 1 505 7032 e-mail: [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**Zoledronsav Richter®** 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz és 4 ml/100 ml oldatos infúzió. Hatóanyag: 4 mg zoledronsav monohidrát formájában. Terápiás javallatok: Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszeri érintő eseményeinek (patológiás törések, csigolya-kompresszió, csont-besugárzás vagy műtét, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzése az ajánlott dózis 4 mg zoledronsav 3-4 hetenként. Tumor által indukált hypercalcaemia (TH) kezelése felnőtt betegnek. Adagolás és alkalmazás: Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzése az ajánlott dózis 4 mg zoledronsav 3-4 hetenként. A betegeknek a Zoledronsav Richter® kezelés mellett per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk. Ellenjavallatok: szoptatás, a készítmény hatóanyagával, más biszofonáttal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Gyakori mellékhatások: hypophosphataemia, hypocalcaemia, anaemia, fejfájás, láz, influenza-szerű tünetek, hányinger, hányás, conjunctivitis, myalgia, arthralgia, szérum kreatinin és húgysavszint emelkedése. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: A Zoledronsav Richter® alkalmazása előtt a beteg hidratáltságát, a szérum kalcium-, foszfát-, magnéziumszint és a kreatinin szintjét ellenőrizni kell. Enyhe-mérsékelt fokú vesefunkció-károsodás esetén a dózis módosítása javasolt, súlyos vesekárosodás esetén a kezelés nem javasolt. Az állkapocs osteonecrosis (ONJ) veszélye miatt azoknál a betegeknél, akiknél egyidejűleg további kockázati tényezők (pl. daganat, kemoterápia, kortikoszteroidok, rossz szájhigiénia) állnak fenn, a biszofonát-kezelés előtt mérlegelni kell a fogászati vizsgálat és a megfelelő megelőző fogászati beavatkozás elvégzését. A kezelés alatt ezeknél a betegeknél lehetőség szerint kerülni kell az invazív fogászati beavatkozásokat. Rendelhetőség: Szakorvosi, kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). Bruttó ár, térítés díj: 27 296 Ft, az EU100% 8/d2 igénypont alapján térítési díja: 300 Ft. Az esetleges változások a [www.osp.hu](http://www.osp.hu) oldalon tekinthetők meg. Forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-2232/01, 1x, és 2232/04 1x. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2013.10.10. További részletes információkat a hivatalos alkalmazási előírattal tartalmaz, a [www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu) oldalon. Lezárás dátuma: 2014.09.18. RGD: 80938/11

Hivatkozás: 1 Zoledronsav Richter hivatalos alkalmazási előírata, [www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu)  
2 Wardley A et al Br J Cancer. 2005 May 23;92(10):1869-76.

# ROWAtinex®

lágyszuszka kapszula ● belsőleges oldatos cseppek

- Vese- és húgyúti megbetegedésre
- Enyhe húgyúti fertőzésre
- Vesezőre
- Göröcsoldásra
- Gyulladáscsökkentésre
- Természetes, tiszta hatóanyagokat tartalmaz



• Vese-kímélő étrend:  
[www.satco.hu](http://www.satco.hu)

VÉNY NÉLKÜL, GYÓGYSZERTÁRAKBAN  
KAPHATÓ GYÓGYSZER!



**SATCO**

[www.satco.hu](http://www.satco.hu)

SATCO Kft.

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

Fax: (+36-1) 371-0531

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



**ROWA®**

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



[www.rowatinex.hu](http://www.rowatinex.hu)