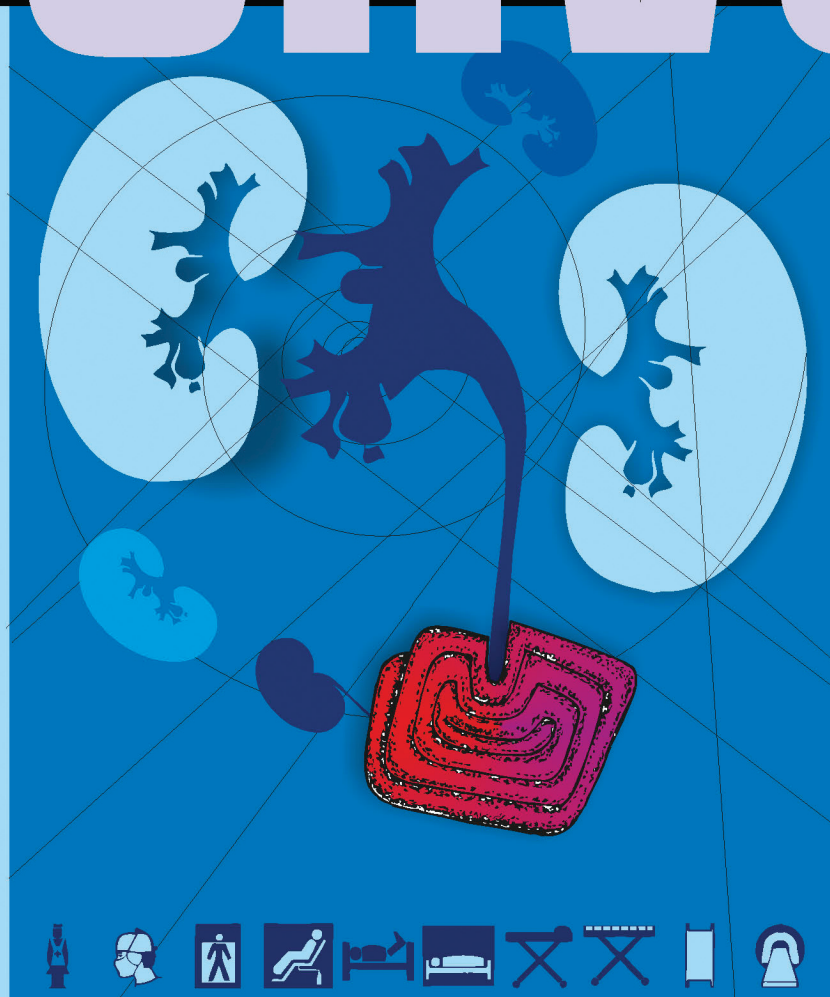


2013.
LXXXVIII.
évfolyam,
3. szám

ORVOS KÉPZÉS



Urológia - 2013

- ▶ Újdonságok
 - az **andrológiában**
 - a **vizeletinkontinencia** terápiajában
 - a **veserák**, a **prostatarák** és a **hólyagrák** diagnosztikájában és kezelésében
- ▶ Invazív hólyagdaganat: **esély a túlélésre** a korai **cystectomya**
- ▶ Urológiai beteg rehabilitációja **vizeletes stoma** képzését követően
- ▶ Újdonságok az uroonkológiában: a daganatok **gyógyszeres kezelése**



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

Nyirády Péter
nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Rosivall László, Sótanyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2013; LXXXVIII. évfolyam, 3:411-458.
UROLOGIA - ANDROLÓGIA

Orvosképzés Szerkesztőség:
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA
Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265
kovver@net.sote.hu

Nyomdai előállítás:

Mester Nyomda

ISSN 0030-6037

 **Semmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata
2013; LXXXVIII. évfolyam, 3:411-458.
UROLÓGIA - ANDROLÓGIA

E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a
www.semmelweisikiado.hu/folyoiratok
oldaláról!

Tartalom

	A szerkesztő előszava	413
	ÖSSZEFOGLALÓ TANULMÁNY	
Kopa Zsolt	Újdonságok az andrológiában <i>New trends in andrology</i>	415
Majoros Attila	Vizeletinkontinencia – újdonságok <i>Urinary incontinence – what are the news?</i>	420
Szendrői Attila	Veserák – újdonságok <i>Renal cell cancer 2014</i>	424
Nyírády Péter	Új lehetőségek a prosztaták felismerésében és kezelésében <i>New opportunities in the diagnosis and management of prostate cancer</i>	430
Riesz Péter	Hólyagrák tünetei és diagnosztikája <i>Diagnostics and symptoms of bladder cancer</i>	437
Horváth András Keszthelyi Attila	Invazív hólyagdaganat: esély a túlélésre a korai cystectomy <i>Muscle invasive bladder cancer: early cystectomy is a chance for survival</i>	442
Keszthelyi Attila	Urológiai beteg rehabilitációja vizeletes stoma képzését követően <i>Rehabilitation of the Urinary Stoma Patient</i>	447
Szűcs Miklós	Újdonságok az uroonkológiában: a daganatok gyógyszeres kezelése <i>Novelty in the medical treatment of urooncology</i>	451



NYIRÁDY PÉTER
tanszékvezető egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem,
Urológiai Klinika, Budapest

Tisztelt Kollégák!

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum nevében szeretettel köszöntöm az Olvasót.

Mindannyian érezzük, hogy felgyorsult körülöttünk a világ és ez természetesen vonatkozik a medicina mind-egyik területére, így az urológiára is. Jelen helyzetben az a meghatározó kérdés, hogy magunk mennyire tudunk részt venni az innovációban és a megváltozott körülményekhez képesek vagyunk-e alkalmazkodni. Az orvostudományban a világ újra felosztása zajlik, melyben élesen elkülönül a fejlett, és az udvariasan, fejlődőnek nevezett ellátórendszer. Arról van szó, hogy anyagi forrás nélkül nem lehet lépést tartani a fejlődéssel, az új módszerek megtanulása és elsajátítása még nem elég, azt finanszírozottan meg kell honosítani a nemzeti egészségügyben. Az urológiának saját érdekeit szem előtt tartva óriási felelőssége van abban, hogy a lehetőségeink keretén belül a valóban a beteg gyógyulását, érdekeit meghatározó módszerek kerüljenek be, de azok mihamarabb, a mindenki számára elérhető hazai finanszírozási rendszerbe.

Az Olvasó által kezében tartott Orvosképzésben igyekeztünk csokorba kötni az urológia jelenét 2013-ban. Az Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum orvosai által megírt cikkek mindannyiunk szakterületén elért eredményeit mutatják be, mely elődeink, mestereink munkájának a gyümölcse. Szolgáljon e lapszám mementóul, fejhajtásul előttük, legyen mérföldköve a mának és hassanak az eddig elért sikerek támogatásul, a még nem megvalósult módszerek inspirálólag mindannyiunk számára. Természetesen próbáltuk felvázolni a specializált területeken a perspektívákat is, melynek elérése mirajtunk múlik és reméljük, hogy a hangyaszorgalommal és kitartással végzett munkának meg lesz a gyümölcse.

Nyirády Péter
e lapszám főszerkesztője



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bíráló eredmények függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinos írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), (2–3) kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általában elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezet-

tő”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézírathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell meg szerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikkre: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai); cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányt.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Merkely Béla felelős szerkesztő
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

Újdonságok az andrológiában

New trends in andrology

Kopa Zsolt

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Andrológiai Centrum

E-levél: kopaandro@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az andrológia a férfimeddséggel, a férfiak szexuális zavaraiival, az idősödő férfiak komplex problémáival, ezen belül elsősorban a tesztoszteron-pótlással és a férfiak fogamzásgátlásával foglalkozó tudományág. A XIX. század végén indult aktivitás folyamatos fejlődést mutat, amely fejlődés napjainkban az andrológia minden területén jelentősen felgyorsult. Jelen közlemény igyekszik bemutatni az andrológiai eltérések szemléletének változását, amelynek következtében új módszerek jelentek meg a kóriszmzés és a kezelés vonatkozásában is. Cél, hogy láthatóvá tegyünk az egységes aspektus fontosságát, az alaputatások, a laboratóriumi vizsgálatok, a képkalkotó eljárások fejlődésével elérhető terápiás konzekvenciákat. Így érkezünk el az andrológiai sebészeti eljárások indikációs területeinek tisztázásához és a legújabb mikrosebészeti technikák megfelelő alkalmazásának lehetőségéhez. A férfimeddség kutatása és kezelése új életek megszületésében nyújt segítséget, a szexuális zavarok diagnosztikája az élet meghosszabbítását eredményezheti, a kezelés pedig az életminőséget javítja, kinek-kinek igénye szerint.

KULCSSZAVAK andrológia, férfimeddség, spermaanalízis, spermium funkcionális vizsgálatok, andrológiai mikrosebészet, korai magömlés, merevedési zavar, idősödő férfiak, időskori hypogonadismus, férfi fogamzásgátlás

SUMMARY The discipline of andrology deals with male infertility, male sexual dysfunctions, the complex problems of aging males within this the testosterone replacement and the male contraception. Andrological activity started in the 19th Century and shows a continuous development which has been significantly accelerated nowadays in all fields of andrology. Our recent publication endeavours to show the changed aspect of andrological alterations which lead to the rise of new diagnostic and therapeutic approaches. Our goal is to show the importance of the standardized aspect and the therapeutic consequences reached due to the development of basic science, laboratory examinations and imaging techniques. So we will come to the clarification of the indications of andrological surgical interventions and the adequate application of the most recent microsurgical techniques. The research and treatment of male infertility leads to the birth of new human lives, the correct diagnosis of sexual dysfunctions can lengthen the life and the treatment can improve the quality of life on individually demand.

KEY WORDS andrology, male infertility, sperm analysis, sperm functional tests, andrological microsurgery, premature ejaculation, erectile dysfunction, aging male, late onset hypogonadism, male contraception

Bevezetés

Az andrológia görög szóösszetétel, tulajdonképpen férfitudományt jelent. A krónikák szerint első alkalommal Amerikában hangzott el ez a kifejezés a XIX. végén, 1891-ben az Amerikai Belgyógyászok és Sebészek Kongresszusán. Európában 1951-ben vezették be az andrológia, illetve andrológus megnevezést, *Harald Siebke*, bonni nőgyógyász professzor indíttatására. Az andrológia legfőbb területe akkor a férfimeddség volt, manapság a szakmai paletta kiszélesedett, a nemzőképesség-zavarok mellett az andrológia a férfiak szexuális problémáival, az idősödő férfiak betegségeinek komplex szemléletével és a férfiak fogamzásgátlásának kérdésével is foglalkozik.

A XX. század közepe tájától folyt andrológiai tevékenység, akkor azt még spermatológiának hívták. Magyarországon első között, Európai harmadikként indult el az andrológiai ténykedés. Az első svájci centrum (Basel) után Prága, majd Budapest tette le névjegyét a diszciplínában. *Molnár Jenő* tanár úr nevéhez fűződik a hazai kezdet, aki 1947-ben publikálta az első eredményeket egy nemzetközi szaklapban. Őt azóta is az európai andrológia egyik atyjának tartják, emlékét nemcsak itthon, de nemzetközileg is ápolják. Magyarország azóta is részt vesz a nemzetközi andrológiai vérkeringésben, a szakma minden területén, a mai medicinális irányzatnak megfelelően az alaputatásoktól a sebészeti tevékenységig igyekszünk nem leszakadni, szerényebb anyagi lehetőségeink dacára.

Az ezredforduló óta az andrológia látványos fejlődésen ment át, amely fejlődés dinamikája máig töretlen, az utóbbi években a diagnosztika területén forradalminak is lehet nevezni. Publikációnk célja éppen ezért, az elmúlt évek új felfedezéseinek ismertetése a klinikai gyakorlat szemszögéből.

Férfimeddőség

A spermavizsgálat története a XVII. századra nyúlik vissza, amikor is *Anton Leeuwenhoek* Hollandiában saját maga által szerkesztett mikroszkópján vizsgálta spermamintát, egy holland medikus, *Johan Ham* társaságában. Ezt követően többen is megpróbálták megfejteni a humánszaporodás titkait, a spermavizsgálatok során látott – ma már tudjuk – hímivarsejteket több féleképpen rajzolták le, különböző teóriákat építve az ember születése előtti történésekről. A spermavizsgálatban fordulópontot jelentett a XIX. század vége, amikor is postcoitalis teszt során ellenőrizték spermiumok jelenlétét. Ez már egyértelműen a meddő kapcsolatok kivizsgálásnak kezdete, már egy jóval mélyebb tudást feltételez a fertilizációról. A XX. század eleje hozta meg a spermavizsgálat gyakorlattá válását, 1924-ben publikálták az első kvantitatív módszert. 1944-ben *Hotchkiss* rendszerezte a vizsgálat menetét, és bevezette a spermaanalízis fogalmát, ugyanakkor *MecLeod* laboratóriumi standardot írt le. A spermavizsgálat csak a II. világháború után vált a mindennapi rutin részévé. Ezekre az évtizedekre visszatekintve elmondható, hogy a koordináció hiányában a módszertan nem volt egységes, és így az eredmények sem voltak egységesen interpretálhatók. Ezt a problémát látva és kiküszöbölendő, a WHO 1965-ben létrehozta a Humán Reprodukciós Egységét (Human Reproduction Unit), és 1972-ben bevezette a Humán Reprodukciós Programot. Mégis 1980-ig kellett várni, hogy *Waites* vezetésével megjelenjen az első szakmai kiadvány (1st Edition of WHO semen manual), ami standarizálta a spermavizsgálat laboratóriumi módszereit és a látott eredmények értékelését. 2010-ben a WHO az ötödik spermavizsgálati kézikönyvet adta ki, merően új koncepciót alkalmazván felbolydította a spermavizsgálatot végzők, és a spermaanalízissel találkozó köreit. Első lépésben e szakmai irányvonal újdonságait kell röviden ismertetni.

A kézikönyv egyik fő erénye a laboratóriumi módszerek egyszerű standardizálása, akár a spermavolumen, akár a spermiumkoncentráció vagy a motilitás vonatkozásában. A morfológiai analízis tekintetében a különböző festési módszereket az új előírás egységesíti.

Az alaki felépítés megítélését már a korábbi irányvonal is erősen szigorította, létrehozva az ún. WHO strict kritérium rendszert. Ezzel magyarázható, hogy a korábban a leleteken rendszeresen szereplő magas (70-80%) ép morfológiai érték jelentősen lecsökkent, a 15% már teljesen megfelelő arányt jelentett, 30%-os ép alaki felépítési ráta ritkának számított. A 2010-es előírások valamelyes változást hoztak, a szigorúságon kicsit enyhítve. A WHO új kézikönyve ebben a tekintetben is kitűnő, a normál morfológiát nagyszámú, kiváló fényképes ábrán szemlélteti. Ezen klasszikus spermamparaméterek megítélése mellett a mai spermaanalízis elengedhetetlen része a kiegészítő vizsgálatok közül a fehérvérsejt-koncentráció meghatározása, a spermiumok vitalitásának százalékos értékelése, a mintában a hímivarsejtek agglutinációjának dokumentálása.

A legnagyobb változást azonban a kapott eredmények értékelésének új rendszere és rendje jelentette. A WHO több éves, multicentrikus vizsgálatai alapján jutott arra a következtetésre, hogy megszüntette a spermium-koncentráció, a motilitás és a morfológia normál értékének használatát. Ezekben a paraméterekben ma már nem beszélhetünk normálértékekről, csak alsó határ referenciaértékeket ismerünk. A kettő pedig messze nem ugyanaz! A referenciaértékek tulajdonképpen azok a paraméterek, amelyekkel a WHO vizsgálatai alapján egy 20–30 év közötti, egészséges nő egy éven belül még teherbe tud esni. A referenciaértékeket produkáló férfiak 5%-ának sikerül ez, így láthatjuk, hogy ezeket a számokat nem tekinthetjük normálértéknek. A legnagyobb ellentmondást is itt találjuk, hiszen a nomenklatúrában az e fölötti értékek esetén a normozoospermia kifejezést kell használnunk. Ezáltal a mai spermaanalízis legfőbb jellemzői, hogy minden mintából két analízist kell végezni a standardizált laboratóriumi módszereket alkalmazva, a WHO előírásoknak megfelelően kell a számolni a klasszikus paramétereket, és a vizsgálat kötelezően tartalmazza a fehérvérsejt-koncentráció, a vitalitás és az agglutináció értékeit. A spermavizsgálati lelet nem egyenlő az andrológiai lelettel, az „csak” egy laboratóriumi vizsgálati eredmény. Az ebbéli eltérések nem diagnosztikusok. Az andrológusnak a körültekintő betegvizsgálat után (kórtörténet, fizikális vizsgálat, kiegészítő spermavizsgálatok, sz.sz. hormonvizsgálatok, genetikai vizsgálatok, képalkotó diagnosztika) kell nyilatkoznia a vizsgált férfiú fertilitási esélyeiről, a nemzőképesség-csökkenés okáról és a javasolt terápiás tervről. Manapság a véleménynek ki kell térnie az asszisztált reprodukciós módszerekre való alkalmasság kérdésére is.

Amennyiben a spermaanalízis kóros eltérést mutat, további spermavizsgálati módszereket kell alkalmaznunk. A biokémiai analízis az ondó termelésében részt vevő szervek specifikus markereinek kvantitatív vizsgálatát jelenti. Infekció gyanúja esetén biokémiai infekciós markereket vizsgálunk. Az immunológiai tesztek között manapság már modern laboratóriumi módszerekkel a spermiumellenes antitestek jelenléte határozható meg. A legújabb irány pedig a spermiumok funkciójának vizsgálata. Alaputatások igazolták, hogy a spermiumokat érő károsító hatások elsősorban membránstruktúrát és DNS-fragmentációt okoznak, ezzel teszik képtelenné a hímivarsejteket a megtermékenyítésre. Ezek az eltérések pedig a spermaanalízis során nem láthatók. Így különböző módszerek kerültek kidolgozásra a funkcionális ép spermiumok arányának kimutatására, ezzel próbálva egyre korrektebb képet kapni a fertilitási esélyekről, az asszisztált reprodukciós módszerek várható sikerességéről.

Mindezekkel a módszerekkel sikerült az idiopathiás nemzőképesség-zavarok arányát jelentősen lecsökkenteni.

A férfimeddőség vonatkozásában nemcsak a diagnosztika, de a terápia is jelentős változásokon ment át. Sajnos, ez a gyógyszeres kezelések területén nem mondható el; a hormonális terápia csak nagyon szűk indikációval alkalmazható, míg a nem hormonális szerek között csupán egy olyan kezelési módszer ismert, amely randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján jó hatékonysággal alkalmazható. Az idiopathiás nemzőképesség-zavarok esetén a gyógyszeres kezelés nem hatékony.

A terápiás fejlődés tehát a sebészi módszereknél keresendő. Letisztultak a különböző műtéti technikák indikációs területei, és az andrológiai sebészeti eljárások jelene már a mikrosebészet. A varicocele (herevisszértágulat) műtéti kezelésének indikációja is jelentősen szigorodott, az arany standard pedig itt is a mikrosebészeti subinguinalis műtéti eljárás lett. Az obstruktív eredetű azoospermiák esetén elsődleges a mikrosebészeti rekanalizációs operáció (vaso-vasostomia vagy tubulo-vasostomia) elvégzése. Amennyiben ez nem lehetséges, vagy sikertelen, mikrosebészeti spermiumnyerést kell végezni a mellékheréből, vagy sebészi spermiumnyerést a heré(k)ből. Nem obstruktív azoospermiák esetén multiplex, random sebészi spermiumnyerés, illetve mikrosebészeti, heréből történő spermiumnyerés jelenthet megoldást. Ezeket a műtéteket mélyfagyasztásos háttérrel kell végezni. Megváltott az infertilitás speciális eseteiben az in situ

carcinomák (jelenleg intratesticularis germinalis sejtes neoplasia) kizárásának módszere is.

Szexuális zavarok

A férfi szexuális zavarok között leggyakoribb a korai magömlés problémája. Nemzetközi tanulmányok fókuszálnak az utóbbi években a diagnosztika egyszerűsítésére, az eltérés számszerűsítésére törekedve. Az alaputatások révén közelebb jutottunk a zavar okaihoz, és e kézirat írásakor már hazánkban is alkalmazhatjuk az ejaculatio praecox kezelésére törzskönyvezett gyógyszert, amely az első nem „off label” gyógyszeres kezelést jelenti ebben a zavarban. Egy gyors felszívódású szerotonin-reuptake gátló (SSRI) szer, amely a megelőző klinikai vizsgálati eredmények alapján hatékony kezelést jelenthet a korai magömlés esetén.

A merevedési zavar (erectilis dysfunctio) a 40 és 70 év közötti férfiak ~50%-át érintő probléma. Az elmúlt évek kutatásainak és klinikai vizsgálatainak eredményeképpen ma már ezt a kórképet multifaktoriális eltérésnek tartjuk. Az esetek 80%-ában szervi eltérés áll a panaszok mögött. A cardiovascularis betegségekkel való összefüggése megdöbbentő. Közös rizikófaktorok és kísérő betegségeik is magyarázzák a szoros kapcsolatot. A merevedési zavar hátterében meghúzódható betegségek; úgymint a szív- és érrendszeri problémák, a cukorbetegség, a zsírsanyagcsere zavarai és a metabolikus szindróma felfedezése gyakran fordul elő a megfelelő kivizsgálás során. Elgondolkodtató az a klinikai vizsgálati eredmény, melynek során két 40 és 60 év közötti csoportot követtek nyomon 10 éven át. Külön értékelték azon férfiak adatait, akiknél a vizsgálatba történő bevonáskor merevedési zavar is jelen volt. A 10 éves nyomon követés során 40-szer gyakoribb volt a szív- és érrendszeri események előfordulása, azoknál a férfiaknál, akik a beválasztáskor erectilis diszfunkciót panaszoltak. Mindezek a tények megerősítik azt a nemzetközi szakmai irányvonalat, amely minden erectilis diszfunkciós férfi részletes kivizsgálását írja elő a fenti összefüggések alapján.

1998 hozta a fordulatot a merevedési zavar kezelésében. Akkor jelent meg a piacon az első 5-ös típusú foszfo-diészteráz-gátló (PDE5i) gyógyszer, a sildenafil. Azóta két másik típusú PDE5i szer is a mindennapi gyakorlat részévé vált, a tadalafil és a vardenafil. Jelenleg is ez a három gyógyszer érhető el, lehetőséget adva a kezelőorvosnak, hogy minden páciens számára személyre szabott kezelést tudjon alkalmazni. Ezek a

gyógyszerek jelentik ma az erectilis diszfunkció esetében az elsőként választandó terápiát.

A kezelés második vonala a lokális terápia, ami Magyarországon jelenleg az intracavernosus injekció formájában adott alprostadilt és a vákuum eszköz használatát jelenti.

Amennyiben ezek a kezelési módszerek nem hatékonyak, különböző alternatív terápiás eljárások is szóba jöhetnek, persze szigorú andrológiai/urológiai szakmai kontroll mellett.

A terápia harmadik, egyben utolsó vonala sebészi, penisprotézis-implantáció. Jelenleg két típusú implantátum szerezhető be; a hajlítható (malleabilis) és a felújítható vagy pumpás (inflatabilis) protézis.

Mindegyik kezelési módszer közös jellemzője egyébként, hogy társadalombiztosítási támogatás egyikhez sem vehető igénybe, semmilyen kísérőbetegség esetén sem.

A szexuális zavarok döntő többségükben pszichés problémákat is okoznak, és kb. 20%-uk tisztán pszichés eredetű, így a szexuálpszichológusok és sok esetben pszichiáterek részvétele elengedhetetlen a sikeres kezelésben.

Idősödő férfiak

A férfiak idősödése során egyre több tünet és betegség jelenik meg. Nagy szerepet játszik ezek kialakulásában a tesztoszteron szintjének folyamatos csökkenése. Amennyiben a hormonszint kóros tartományba kerül, szerteágazó tünetek mutatkozhatnak. Az időskori hypogonadismus a 65 év feletti populáció kb. 25%-ában fordul elő. A diagnosztika és a kezelés egyaránt interdiszciplináris feladat. Mégis világszerte az idősödő férfiak vizsgálatának helyes irányba terelésében kiemelkedő szerep hárul az andrológusokra. Ennek magyarázata lehet, hogy a férfiak gyakran, az egyébként is első között jelentkező szexuális panaszai miatt fordulnak orvoshoz. A korrekt kórismézést követően a kísérőbetegségek helyes kezelése már tompítja a panaszokat, de a csökkent tesztoszteron pótlása látványos javulást eredményezhet. A hormonpótlásra jelenleg hazánkban is többféle módszer áll rendelkezésre, szájon át szedhető gyógyszerek, gél formátum és depot injekció formájában. Változott a kezelés indikációs területe, megváltozott a szemlélet a kontraindikációk vonatkozásában, új értelmezést nyert az időskori hypogonadismus és a prosztatatarák kapcsolata is. Megfelelően képzett andro-

lógus kezében a hormonpótlás eredményes és veszélytelen lehet.

Fogamzásgátlás

A férfiak fogamzásgátlását Magyarországon törvény szabályozza. Ez a törvény az utóbbi években változott, jelenleg 18 év felett bárki kérheti sterilizálását, a megfelelő várakozási idő után. Egyetlen módszer engedélyezett, a kétoldali vasectomia végzése, mint művi meddvététel. A törvény változásának értékelése nem lehet ennek a közleménynek a feladata, de el kell mondani, hogy az elvégzett beavatkozás a későbbiekben elvileg visszaállítható. Az elvileg azt jelenti, hogy ugyan létezik mikrosebészeti műtéti rekonstrukciós eljárás, de ezt követően a spontán terhesség kialakulásának aránya jóval alatta marad a korábbi statusban várhatónál, sok esetben a kívánt terhesség elérésére mesterséges megtermékenyítési módszert kell alkalmazni. Fontos, hogy a művi meddvé tétel nem finanszírozott eljárás, a férfiaknak fizetni kell érte, és a későbbi visszaállítási kísérlet, illetve asszisztált reprodukciós beavatkozás sem kerül támogatásra.

Összefoglalás

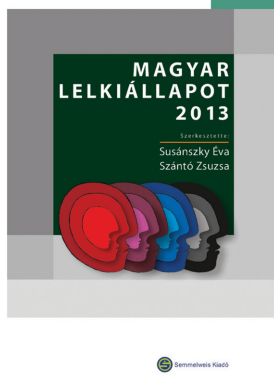
Az andrológiai tevékenység a XX. század első felének végén kezdett elterjedni, majd fokozatos fejlődésnek indult. Ez a fejlődés a XX. század végén felgyorsult, majd az ezredforduló után még dinamikusabbá vált. Az alap kutatások eredményeit gyorsan felhasználva sikerült mind mélyebben megérteni a reprodukciós szervek működését, a háttérben zajló fiziológiai folyamatokat. Klinikai alkalmazásuk során előbb főleg a diagnosztika fejlődött és fejlődik, de egyre több új terápiás eljárás megjelenése is várható a közeljövőben. Kiemelt fontosságú, hogy a kórismézés és a kezelés területén is egyre összehangoltabb nemzetközi együttműködés alakult ki, egységesítve a módszereket. A kutatási és vizsgálati eredményeket evidencia szinten vizsgálva lehet újabb lépéseket tenni a minél eredményesebb kezelés irányába.

A férfimeddség kutatása és kezelése új életek megszületésében nyújt segítséget, a szexuális zavarok diagnosztikája az élet meghosszabbítását eredményezheti, a kezelés pedig az életminőséget javítja, kinek-kinek igénye szerint.

Irodalom

1. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol. 2012 Aug; 62(2):324-32.
2. Papp Gy. (szerk.). Az andrológia tankönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000.
3. Björndahl L, Giwercman A, Tournaye H, Weidner W (eds.). Clinical andrology. Informa Healthcare, London, 2010.
4. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2010 May; 57(5):804-14.
5. Kopa Z, Romics I. Therapy of erectile dysfunction. Orv Hetil. 2010 Feb 28; 151(9):354-7.
6. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. European Association of urology guidelines on male hypogonadism. EAU, Rotterdam, 2012.
7. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Giwercman A, Jungwirth A. European Association of Urology guidelines on vasectomy. Eur Urol. 2012 Jan; 61(1):159-63.

Megjelent Susánszky Éva és Szántó Zsuzsa szerkesztésében:



MAGYAR LELKIÁLLAPOT 2013

A Magyar lelkiállapot 2013 című kötet részben tisztelgés egy nagyszabású életmű előtt, részben kötelesség, részben figyelemfelkeltő tájékoztató a hazai testi-lelki egészség különböző mutatóiról.

Kopp Mária, a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézetének alapítója és másfél évtizeden át vezetője, szociológus férjével, Skrabski Árpáddal együtt kezdte feltérképezni a magyarság egészségi állapotát mintegy két évtizede. Ezek a felmérések aztán hétévente ismétlődtek, igen fontos eredményeket szolgáltattak, hatalmas, reprezentatív mintán készültek.

A bennük foglalt adatok rámutattak a legnagyobb egészségügyi kockázatokra, a fejlesztésekre váró területekre, kihívásokra.

Mivel Kopp Mária egy éve nincs már közöttünk, megkezdett munkáját folytatni kötelességünk. A rendszeres felmérések egyrészt láttelepet adnak, a nemzet keresztmetszeti képe jelenik meg az aktuális egészségi állapotról, másrészt a korábbi felmérésekből levonható következtetések, tendenciák hosszabb távú egészségügyi tervezés alapjait vetik meg.

Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető a Semmelweis Kiadó honlapjáról.

LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitvatartási idő: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

EOK KÖNYVESBOLT

1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitvatartási idő: H: 11-13 óra,
K-P: 8:30-13 óra

 E-könyvként is kapható!

Keress minket a facebookon is:
<https://www.facebook.com/semmelweis.kiado>

www.semmelweiskiado.hu

Vizeletinkontinencia – újdonságok

Urinary incontinence – what are the news?

Majoros Attila

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Uronkológiai Centrum

E-levél: majorosat@web.de

ÖSSZEFOGLALÁS Gyakran éri vád a magyar orvosokat, hogy olyan terápiás eljárásokról számolnak be, melyek itthon nem hozzáférhetőek. Sokszor ezt hazai irányvonalak olvasásakor is észleljük. Nagy örömünkre szolgál ezen dolgozat keretein belül a vizeletinkontinencia négy korszerű kezelési módszeréről beszámolni. Bár a nemzetközi gyakorlatban mindegyik terápiaforma már legalább 10 éve rutinszerűen alkalmazott, Magyarországon csupán az utóbbi években kerültek bevezetésre. Hiperaktív hólyagszindrómában, urge inkontinenciában, neurogén hólyagműködés esetén elsővonalbeli gyógyszeres, konzervatív kezelés eredménytelensége után a húgyhólyag izomzatba fecskendezett botulinum toxin injekciós terápiával javíthatjuk a betegek panaszait. A terápiarezisztens hiperaktív hólyag / urge inkontinencia, illetve hipokontraktilis hólyagműködés kezelésének lehetséges alternatívája a sacralis neuromoduláció. Férfiak súlyos, záróizom-elégtelenségre visszavezethető inkontinenciájának legeredményesebb kezelési módszere a művi záróizom beültetés (múshinctor-implantáció). Enyhébb inkontinens esetekben pedig a szabályozható feszességű szalagok jelenthetnek biztos megoldást. A következőkben a fent említett négy terápiát mutatjuk be részletesebben és beszámolunk az egyes módszerek hazai elterjedéséről, eredményességéről.

KULCSSZAVAK botulinum toxin, sacralis neuromoduláció, múshinctor-implantáció, szabályozható feszességű szalagok

SUMMARY Doctors are usually accused of reporting such therapeutic approaches that not available in Hungary. Its often can be noticed during reading of Hungarian guidelines as well. Its a great pleasure that we can present four modern therapeutic options of urinary incontinence in the following publication. Although all of them are routinely used in international practice since more than 10 years, they were introduced in Hungary just in the recent years. After an insufficient primary conservative, medical therapy the symptoms of overactive bladder, urge incontinence and neurogenic bladder can be improved by intradetrusor botulinum toxin injection. Sacral neuromodulation is a possible alternative approach for therapy refracter overactive bladder, urge incontinence and bladder hypocontractility. The most effective treatment of serious male stress urinary incontinence is the implantation of artificial urinary sphincter. On the other hand in case of mild to moderate cases of stress urinary incontinence an adjustable male sling therapy can be offered. In the following article we demonstrate the above mentioned four therapies and present the Hungarian experiences with them.

KEY WORDS botulinum toxin, sacral neuromodulation, artificial urinary sphincter implantation, adjustable male slings

Rövidítések:

BTx	Botulinum toxin
SNM	Sacralis neuromoduláció
AMS	American MedicalSystem
ACT:	adjustablecontinencetherapy

Botulinum toxin kezelés

A botulinum toxin (BTx) a Gram-pozitív anaerob *Clostridium botulinum* baktérium által termelt potens neurotoxin. Hét altípusa ismeretes. A klinikai gyakorlatban az „A” és a „B” típusokat alkalmazzák. A botulinum toxin „A” szelektíven gátolja a preszinaptikus idegvégződésekben a neuromuscularis jelátvitelt (1-3). Első urológiai alkalmazásáról *Dykstra* számolt be 1988-ban detrusor sphincter disszinergiában szenvedő betegek-

nél. A hiperaktív hólyag szindróma panaszainak enyhítésére *Stöhrer* javasolta 1999-ben (4). A hatásmechanizmus lényege, hogy a toxin a preszinaptikus idegvégződésekben, az SNAP-25 fehérje hasításával gátolja az acetil-kolin felszabadulását és így az ideg-izom ingerületátvitelt, melynek következtében az izomösszehúzódás csökken. Klinikailag a hólyagkapacitás növekedése, a m. detrusor kontraktilitás csökkenése, a vizelesek számának és az inkontinens epizódok számának csökkenése észlelhető. Súlyos mellékhatás előfordulásáról ritkán számoltak be a nemzetközi irodalomban. Ugyanakkor a hólyagfunkció csökkenése következtében nehezített vizeletürítés, fokozódó reziduális vizeletmennyiség, akár teljes vizeletrekedés is bekövetkezhet (4-6). Az ingerületátvitel blokkolása átmeneti jellegű, a hatástartam 6-12 hónapig tart. A kezelés is-

mételhető, bár primer és szekunder gyógyszer-rezisztenciát is leírtak az irodalomban (4,7). A beavatkozás indikációját a neurogén eredetű detrusor hiperaktivitás, csökkent hólyagkapacitás és compliance (tágulékonyság), az idiopathiás detrusor hiperaktivitás és a hiperaktív hólyag szindróma jelentik. Tekintettel arra, hogy invazív kezeléstről van szó, első vonalban nem, csak eredménytelen konzervatív, gyógyszeres kezelést követően javasolható másodvonalbeli terápiaforma. Kontraindikációt jelent a terhesség, a szoptatás, véralvadási zavar, akut húgyúti fertőzés, a myasthenia gravis és a neuromuscularis ingerületátvitelt befolyásoló gyógyszerek. A műtét lényege, hogy egy munkacsatornával ellátott cystoscopyon keresztül flexibilis vagy semiflexibilis vékony, hosszú tűt vezetünk a hólyag ürterébe, majd szem ellenőrzése mellett a hólyag 20-30 pontján, lehetőség szerint a trigonumot és a szájadékokat kihagyva, mélyen a detrusor izomzatba szúrunk, és a tűn keresztül hígított botulinum toxin „A” oldatot fecskendezünk a szövetek közé, szúrásenként 1-1 ml-t. Az alkalmazott készítmény leggyakrabban botox (Allergan), mely 100 IU/ml toxin tartalmaz és a dysport (Ipsen), melybe 500 IU/ml hatóanyag van. A készítmények között nincs dózisekvivalencia, egymással nem átszámolhatók, dózis szerint nem összehasonlíthatóak. Botox esetében nem neurogén indikáció alapján 100 IU, neurogén hólyagműködésre 200–300 IU javasolt, dysportból nem neurogén indikációval 500, neurogén kórállapotban 750–1000 IU adható (1,4,7).

A botulinum toxin urológiai indikációjú első magyarországi alkalmazása a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján történt 2004-ben. Hazánkban Majoros és munkatársai számoltak be első alkalommal dysporttal szerzett tapasztalataikról 2005-ben (8). A budapesti klinika mellett a Pécsi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján *Pytel és munkatársai* végeznek rendszeresen botulinum toxin injekciós kezeléseket urológiai javallattal (9). A beavatkozás minimálisan invazívnak tekinthető, gyorsan elvégezhető, gerincvelőszerű neurogén hólyagos betegekben elvileg szisztémás érzéstelenítésre sincs szükség. A kórházi tartózkodás rövid. Jelentős, súlyos mellékhatás előfordulásával nem kell számolni. Saját betegeink közül egy esetben került sor vérzés miatt endoszkópos koagulációra, de a vérzés forrása nem a hólyagszúrások helye, hanem a merev endoszkóp okozta prostata-hólyagnyak berepedés volt. Teljes vizeletrekedés nem fordult elő a beavatkozás következtében. Különösen nagy biztonsággal végezhető a műtét azon esetekben, amikor a beteg, mint

például neurogén hólyagfunkció-zavar esetén egyébként is intermittáló önkátéterezést végez. Ekkor a vizeletrekedés kellemetlen szövődményével nem kell számolnunk, csak pozitív hatások megjelenését tapasztalhatjuk. Fontos megemlítenünk, hogy korábban a botulinum toxin kezeléseket a világon mindenütt „offlabel” indikációval történtek (hólyagműködési zavarokra a gyógyszer nem volt törzskönyveztve), annak ellenére, hogy számos nemzetközi publikáció számolt be eredményes, súlyos mellékhatásoktól mentes kezelésekről. 2012-től neurogén, 2013-tól pedig nem neurogén hólyagdiszfunkció kezelésére is törzskönyvezték a készítményt a botox (10).

Sacralis neuromoduláció (SNM)

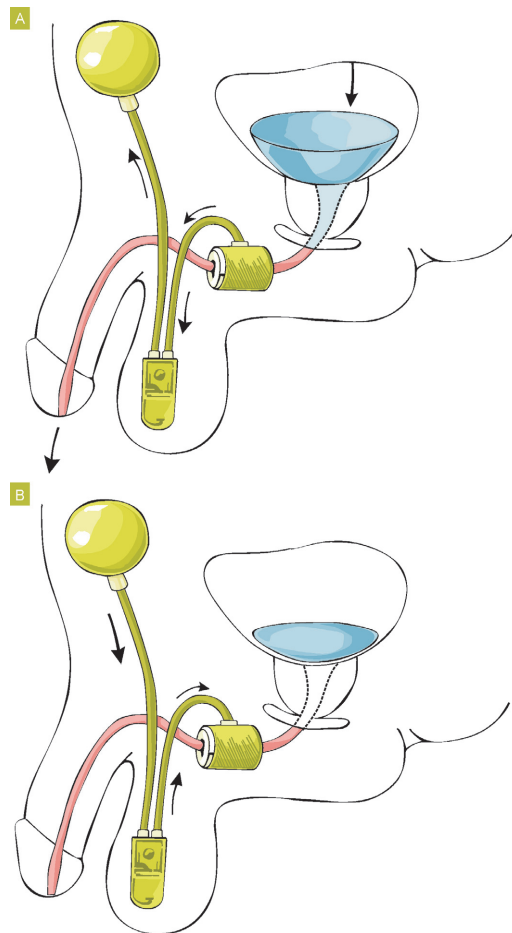
Az első sacralis gyök stimulációt 1982-ben *Tanagho és Schmidt* végezte. A kezelés pontos hatásmechanizmusa máig nem ismeretes. Vizeletürítési panaszok kezelésekor valószínűleg a stimulációt követően veleszületett reflexek aktiválódhatnak, melyek következtében jobb spontán vizeletürítés várható. Az afferens idegrostok stimulálása pedig gátolja a vizelési reflexet, és így csökkenti az akaratlan detrusor kontrakciók esélyét és javítja a hiperaktív hólyag szindróma / urge inkontinencia panaszait. A beavatkozás végzésének ellenjavallatát képezi a miogén eredetű detrusor funkciócsökkenés, a komplett gerincvelő-lézió, a sacrumot érintő anatómiai deformitás, a beteg nem megfelelő együttműködése, szellemi állapota, a sikertelen teszt stimuláció. Az indikáció felállítását többnyire urológus, neurológus, a beavatkozást pedig idegsebész vagy urológus végezi. A műtét három részből áll. Először a sacralis foraminákon keresztül be kell vezetni az elektródákat, majd azok megfelelő helyzetéről műtét alatti stimulációval és izommozgások ellenőrzésével győződnünk meg. Ezt követi a néhány napos teszt-stimuláció, amikor a beteg teszteli, hogy a folyamatos stimuláció milyen mértékben javítja vizelettartási, illetve -ürítési panaszait. Eredményes teszt-stimulációt követően kerülhet csak sor a végleges, bőr alá helyezett impulzus generátor beültetésére. Szövődmények közül leggyakrabban az elektróda helyzetének megváltozása (migráció), a fertőzés és a fájdalom fordulnak elő (1, 2, 4, 7). Urológiai indikációra történő sacralis neuromodulációt 2010-ben *Pytel és munkatársai* (Pécsi Tudományegyetem, Urológiai Klinika) végeztek először hazánkban. Elsősorban hipo-, akontraktilis hólyagműködés okozta vizelési panaszok kezelésben észleltek kedvező hatásokat sacralis neuromoduláció alkalmazásá-

val (11). A módszer minimálisan invazív megoldást jelenthet a hiperaktív hólyag szindróma / urge inkontinencia kezelésében a konzervatív, gyógyszeres és a sebészeti (hólyagnagyobbítás kirekesztett bélszakasszal) terápiák között.

Műsphincter-implantáció

A súlyos stádiumú férfi vizeletinkontinencia „gold standard” kezelési módszere a művi záróizom (műsphincter) beültetés (1, 2). Scott és munkatársai 1974-ben publikálták először ezt a műtéti megoldást (12). A műsphincter egy folyadékkal feltöltött szilikon pumparendszert jelent, mely három részből áll (1. ábra). Működési elve hasonló a hidraulikus penisprothesishoz (13). A húgycső körül gyűrűszerűen elhelyezkedő mandzsetta, a peritoneumba vagy a cavum Retziibe helyezett ballon, és a scrotumba, vagy nőknél a nagyajkak alá implantált pumpa egymással csővezetékeken keresztül összeköttetésben vannak. A műtét gáti és kombinált hasi vagy egy lépésben scrotalis feltárásból történik. A beteg a pumpa megnyomásával nyitja a rendszert. Ekkor a folyadék a mandzsettából a rezervoár ballonba áramlik vissza, és a beteg akadálytalanul tud vizeletet üríteni, majd a zárás a nyitást követően 1-2 percen belül a folyadék mandzsettába történő átáramlásával történik. A jelenleg leggyakrabban használatos műsphincter, az AMS 800-as típus (American Medical System) 1983-ban, többszörös fejlesztések után érte el végleges és ma is használatos formáját (4, 7, 14). Előnye a magas sikerarány (kontinencia: 77–97%, beteg elégedettség: 87–97%) és az obstructio nélküli vizeletürítés. Hátránya, hogy drága és komplikációk (urethralis atrophia, mechanikai hibák, húgycsőerrózió, infekció) 7,6–30%-ban fordulnak elő (7).

A műsphincter-beültetés magyarországi története úgy kezdődött, hogy kezdetben a társadalombiztosítás finanszírozta a külföldön történt műtétek költségét, majd 2009-ben Pajor és munkatársai Szegeden elvégezték az első hazai implantációt (15). A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2010 októbere óta folytak ilyen beavatkozások (16). A jelenlegi OEP finanszírozás a négy egyetemi urológiai klinikán támogatja, egyedi méltányossági engedélyek kedvező elbírálását követően ezen műtétek végzését. A jó eredményesség megkívánja a pontos betegkivizsgálást, a helyes indikációt, a standardizált előkészítést, műtéti módszert és gondos utánkövetést. Klinikánkon ez idáig 13 művi záróizom-beültetésre került sor. Minden beteg jó elégedettségről és jelentős javulásról számolt be. Súlyos



1. ábra. A műsphincter működésének sematikus ábrája

komplikáció, egy kivételtől eltekintve (amikor is a 3. posztoperatív hónapban, egy korábban már többszöri húgycsőműtéten átesett betegnél húgycsőerrózió miatt a sphinctert el kellett távolítanunk) nem történt. Tekintettel arra, hogy mind intraoperatív, mind preoperatív számos olyan finom tényező van (relatív húgycsőszűkület és inkontinencia együttes előfordulása, mandzsettaméret intraoperatív kiválasztása stb.), mely indokolja a nagy tapasztalatú urológus jelenlétét, ezért ezen beavatkozások végzése továbbra is csak centralizáltan, kijelölt központokban javasolt. Általában 5-10 évente a rendszer cseréje szükséges mechanikus hiba vagy a sphincter mandzsettája által folyamatosan kifejtett nagy nyomás következtében fellépő húgycső-atrophia és következményes zárási elégtelenség miatt.

Szabályozható feszességű szalagok

Férfiak enyhe-középsúlyos inkontinenciájának eredményes műtéti kezelését jelenti a posztoperatív

szabályozható feszességű szalagok beültetése. Előnyük, a hagyományos szalagokkal szemben, hogy műtét után van lehetőség az obstructio fokának változtatására. Így, ha a kontinencia nem teljes, a szalag egy kis műtéti beavatkozás alkalmával jobban meghúzható, illetve jelentős residum, esetleges teljes vizeletrekedés esetén pedig meglazítható. Két szalagtípus, a Remeex és az Argus-rendszer terjedt el a világon. Mindkét esetben elmondható, hogy műtét után körülbelül 60–70%-os kontinenciaarány és további 10–20%-os javulási arány várható. Természetesen az eredmények jobbakként, ha az inkontinencia enyhe stádiumú (1, 4, 7).

Klinikánkon az Argus férfi sling műtétrel van tapasztalatunk. Tudomásunk szerint eddig Magyarországon csak mi végeztünk ilyen beavatkozást (16). A műtét lényege, hogy gáti feltárásból, a középső részén kiszélesedő és megvastagodó szilikonpárnát képező szalagot fektetünk a húgycső alá, a szalag szárait henger-szerűek és fogazottak. Speciális rögzítőgyűrűk segítségével, intraoperatív pontosan beállított zárónyomás-értéken rögzítjük a szalagot. A szalag felvezetése történhet retropubicusan a symphysis mögött, illetve transobturator úton a symphysis szárának mellső pereme mögött. Műtét után a beteg mindig valamely obstructióval szemben üríti ki hólyagját, ugyanakkor egy kis műtéti beavatkozással van lehetőség a rögzítőgyűrűk szorosabbra húzására, illetve lazítására, attól

függően, hogy a maradék inkontinenciát vagy a posztoperatív residumot kívánjuk kezelni. A 2. ábrán egy transobturator úton behelyezett szalag posztoperatív röntgenfelvétele látható.

Irodalom

- Schröder A, Abrams P, Anderson K-E, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines: Guidelines on Urinary Incontinence. 2009.
- Majoros A, Pytel Á, Bajory Z. A vizeletinkontinencia. A Magyar Urológia Irányelvei. 2010; 36:75.
- Chapple CR, Kumar V. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005, 48:5-26.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence, Paris 2008. 4th Edition, 2009.
- Majoros A. Az inkontinencia konzervatív kezelése. Orv Hetil. 2005; 146(49):2509-11.
- Banyó T, Majoros A, Romics I, et al. A vizeletinkontinencia. Magyar Urol. Módszertani levelei 2005; 77-87.
- Majoros A, Kelemen Zs, Romics I. A férfi vizeletinkontinencia. In: Katona F, Hamvas A, Klauber A. Inkontinencia. Medicina, Budapest, 2006. 235-250.
- Majoros A, Hamvas A, Keszthelyi A, Romics I. The botulinum toxin (Dysport) therapy for non-neurogenic overactive bladder dysfunction. Eur. Urol. Meetings, 2006; 1(1):Abstr:42.
- Pytel A, Szűcs K, Meresz M, Farkas L. Treatment of detrusor overactivity with botulinum toxin A injection. Can we repeat it? Urology, 2009; 74:4(A):229-230.
- Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of Onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2011 (60) 742-50.
- Pytel Á, Szűcs K, Farkas L, Kovács N, Balás Á. Sacralis neuromoduláció: kezdeti tapasztalatok. Magyar Kontinencia Társaság III. Kongresszus, 2010. november 5–6. Eger
- Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic sphincter. J Urol. 1974; 112:75.
- Riesz P, Nyirády P, Ruzs A. A férfi merevedési zavarok. Orv Hetil, 2009; 150(3):133-5.
- Abbassian A. A new operation for insertion of the artificial sphincter. J Urol 1988;140:512–513.
- Bajory Z, Meszlényi I, Pajor L. Posztoperatív inkontinencia megszüntetése műsphincter beültetésével. Magyar Urológia 2009; 1:12-17.
- Majoros A, Keszthelyi A, Bánfi G, Nyirády P, Klinger Ch, Rehder P, Kiss G, Romics I. AMS 800 műsphincter beültetéssel szerzett kezdeti tapasztataink (034). Magyar Urol. 2012; 24(3):absztr.128.



2. ábra. Transobturator technikával behelyezett argussling posztoperatív röntgenfelvétele

Veserák – újdonságok

Renal cell cancer 2014

Szendrői Attila

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum

E-levél: aszendroi@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A vesesejtes daganatok nem tartoznak a leggyakoribb daganatok közé, de számuk hazánkban ismeretlen okokból növekszik. Felismerésük tünetzegénységük miatt nehéz, gyakran egyéb okból végzett képalkotó vizsgálatok hívják fel rájuk a figyelmet. Kivizsgálásuk képalkotó vizsgálatokra, elsősorban CT-re, bizonyos esetekben biopsziára épül. Kezelésük hatásos, kuratív szisztémás kezelés hiányában elsősorban sebészi, ezért is fontos, hogy időben, még gyógyítható stádiumban kerüljenek felismerésre. Ebben a házi orvosok szerepe kiemelten fontos, gyanú esetén egy egyszerű UH- vagy CT-vizsgálattal felismerhető a betegség. A sebészi kezelés kapcsán törekedni kell a szervkímélő műtetre, amennyiben ez nem lehetséges, a laparoszkoos technika alkalmazására. A korábban alkalmazott nyílt, radikális műtétek indikációs területe visszaszorult a lokálisan előrehaladott esetekre. Szoliter, operálható áttétek esetén sebészi kezelés javasolt. Többszörös áttétes esetben szisztémásan palliatív, célzott kezelés alkalmazandó az erre kijelölt centrumokban. A gyógyszeres kezelés állandó fejlődésben van, újabb, hatásosabb, jobban tolerálható gyógyszerek megjelenése, és ezek kombinációban történő alkalmazása várható a közeli jövőben.

KULCSSZAVAK vesesejtes rák, diagnosztika, sebészi kezelés, gyógyszeres kezelés

SUMMARY Renal cell cancer does not belong to the most frequent malignancies, but its incidence increases in Hungary due to unidentified reasons. Recognition of renal malignancy is not easy since it is mostly symptomless, in the majority of the cases it is diagnosed incidentally by imaging procedures performed for other reasons. The diagnosis of the primary tumor is based on CT scan, in some cases biopsy is needed. The treatment is primarily surgical since there is a lack of effective, curative systemic treatment; that is why there is a need for early diagnosis. General practitioners play an important role in the early diagnosis, since in case of suspicion the disease could be diagnosed by a simple US and CT scan. During the surgical treatment we should strive for nephron sparing surgery, or when it is not possible, for laparoscopic nephrectomy. The previously widely performed radical surgery is now limited for the locally advanced cases. Surgical treatment is suggested in case of solitary, operable distant metastasis. In case of multiple metastases palliative, systemic targeted therapy is indicated in the appointed centers. The medical treatment is developing day by day, more effective and tolerable drugs, their use in combinations can be expected in the near future.

KEY WORDS renal cell cancer, surgical treatment, medical treatment, diagnostic

Rövidítések

ccRCC	clear cell renal cell cancer (konvencionális világos sejtes veserák)
CT	számítógépes rétegvétel
EGF	epidermalis növekedési faktor
FNAB	finomtű aspirációs citológiai vizsgálat
HIF	hipoxia indukálta faktor
HIFU	magas intenzitású fókuszált ultrahangkezelés
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
NSS	nephron sparing surgery= szervkímélő sebészet
PDGF	vérlemezzo eredetű növekedési faktor
RCC	renal cell cancer=vesesejtes rák
RFA	radiofrekvenciás abláció
UH	ultrahang
VEGF	vascularis endothel növekedési faktor
VHL	von Hippel-Lindau

Bevezetés

A vesék kanyarulatatos csatornáinak falából kiinduló daganatot vesesejtes ráknak nevezünk (angol nyelven Renal Cell Cancer, rövidítve RCC), ez a vese-parenchymából kiinduló leggyakoribb rosszindulatú tumor, az összes vesedaganat mintegy 80%-át teszi ki. Szövettanilag egyes ritkán előforduló altípusokon kívül chromophob, papillaris, illetve konvencionális altípusait különböztetjük meg, amelyek mind genetikai hátterükben, mind klinikai viselkedésükben, mind a gyógyszeres kezelés lehetőségeiben eltérést mutatnak (1). A jelen közleményben a későbbiekben a leggyakrabban előforduló konvencionális világossejtes veserákkal (clear cell renal cell cancer: ccRCC) fogunk foglalkozni bővebben.

Epidemiológia

A ccRCC az összes rosszindulatú tumornak mindössze 3%-a, de a prostata- és húgyhólyagdaganat után a harmadik leggyakoribb urológiai szervből kiinduló rák, egyben a fentiek közül a legrosszindulatúbb is. A világ fejlett országaiban a vesedaganat gyakorisága az utóbbi években nem változott, ezzel ellentétben hazánkban lassú emelkedést mutat. Magyarországon évente hozzávetőlegesen 1200–1800 új eset kerül felismerésre, és ez a szám folyamatos, lassú növekedést mutat (2). Ennek okaként feltételezték a képalkotó vizsgálatok (UH, CT) egyre szélesebb körű elterjedését és alkalmazását. Ezt támasztja alá az a tény, hogy a ccRCC tünetszegény: manapság az esetek több mint felében véletlenszerűen kerül egyéb okból végzett képalkotó vizsgálatok során felismerésre, míg a modern képalkotók elterjedése előtti időszakban a már tüneteket okozó, lokálisan előrehaladott, illetve áttétet adó daganatokat ismerték csak fel. Ennek megfelelően hazánkban is, a világ fejlett országaihoz hasonlóan, ún. stádiummigráció figyelhető meg, azaz egyre több betegség kerül tünetmentesen, szervre lokalizáltan felismerésre. A fenti okfejtésnek ellene mond, hogy a betegség által okozott mortalitás évek óta nem változik. (3) Pedig ha egyre több tünetmentes, korábbi stádiumú eset kerül felismerésre és időben sebészi kezelésre, akkor a betegség által okozott halálozásnak csökkeni kellett volna. A vesesejtes daganatok gyermek- és fiatal korban igen ritkák, jellemzően a 60–70 éves populációban fordulnak elő a leggyakrabban.

Genetikai háttér és etiológia

A vesesejtes rákos esetek 99%-a sporadikus, alig 1%-ban tapasztalhatunk háttérben örökletes eltérést, családi halmozódást, ide tartozik pl. a von Hippel–Lindau-szindróma részeként jelentkező vesedaganat. Egyértelmű hajlamosító környezeti tényező nem ismert, gyenge összefüggést találtak az elhízás, a zsírban gazdag étrend, a magasvérnyomás-betegség, az érre szedett egyes gyógyszerek és a ccRCC előfordulása között.

A ccRCC genetikai háttérét az utóbbi időkben egyre alaposabban sikerült feltérképezni, és jelenleg is intenzív kutatások folynak ebben az irányban (4). Mindezek ismertetése meghaladja ezen közlemény kereteit, általánosságban azonban leszögezhetjük, hogy a többi daganathoz hasonlóan, igen összetett folyamatról van szó, melyben több gén működése is zavart szenved, va-

lamint az egyes esetek is jelentős eltérést mutatnak, ez magyarázza a betegség klinikai viselkedésének heterogenitását. Vannak bizonyos közös sajátságok a ccRCC genetikai háttérben: általánosan jellemző például a 3-as kromoszóma rövid karjának 21-es lókuszan található von Hippel–Lindau (VHL) tumorszuppresszor gén károsodása, melynek következtében a hipoxia indukált faktor (HIF) elbontása zavart szenved. A HIF a normális szövetekben is jelen van, oxigénhiány esetén a sejten belül szintje megnövekszik. Ekkor egy részről az anyagcsere (pl. glikolízis) megváltoztatásával, a sejtek differenciálódásának gátlásával képessé teszi a szövetet arra, hogy oxigénhiányos környezetben is túléljen, másrészt növekedési faktorok (VEGF, EGF, PDGF) termelésével a sejtosztódást és az ér újdonszövetképződést serkenti. A VHL gén funkcióvesztésével tehát az érintett szövet úgy kezd működni, mint ha oxigénhiányos környezetben kellene túlélne: beindul egy kontrollálatlan növekedés, a sejtek differenciálódásának gátlásával, és fokozott ér-újdonszövetképződéssel. A sporadikus esetekben a VHL gén működésének kiesése valamely környezeti tényező hatására következik be, míg a családi halmozódást mutató, illetve von Hippel–Lindau-betegségben szenvedőknél pedig a VHL gén örökletes károsodása mutatható ki. Ennek megfelelően a VHL szindrómások esetén a többi jellemző daganat mellett a vesedaganat is általában fiatalabb korban jelentkezik, gyakrabban több góccú és kétoldali a sporadikus esetekhez képest. A genetikai háttér áttekintése elsősorban a jelenleg széles körben alkalmazott célzott kezelés hatásmechanizmusának megértése miatt fontos.

Tünetek

A vesesejtes daganatok, mint azt korábban említettük, igen tünetszegények, az esetek több mint a felében véletlenül, egyéb okból végzett képalkotó vizsgálatok során kerülnek felismerésre. A modern képalkotó vizsgálatok korszaka előtt a vesedaganatokat a belgyógyászok betegségeként emlegették, mert a nem specifikus paraneoplasticus szindrómák, bőrjelenségek, fogyás, étvágytalanság, gyorsult süllýedés és egyéb labor-eltérések háttérben megbúvó rosszindulatú vesebetegséget csak nagy tapasztalattal, kellő körültekintéssel lehetett felismerni. A jellegzetes triásszal: makroszkópos vérveléléssel, tapintható hasi terímével és deréktáji, illetve hasi fájdalommal ma már csak ritkán találkozunk. Sajnos néha a távoli áttétek által okozott tünetek, ún. csontfájdalom, patológiás törés, kettős látás, központi idegrendszeri góctünetek, vérkópiés hívják fel a

figyelmet a daganatra. Érdekes módon a vesedaganat által okozott tünetnek a betegség felismerésén kívül egyéb klinikai jelentősége is van: a tünetek a betegség stádiumától, grádusától (azaz a rosszindulatúság fokától) és egyéb általánosan elterjedt prognosztikai faktóraitól függetlenül is összefüggést mutat a túléléssel, azaz, ha egy vesedaganatos beteg a betegség által okozott tünetekkel jelentkezik, akkor rosszabbak a túlélési esélyei, mint tünetmentes esetben (5).

Diagnosztika

A diagnosztikában a képalkotó vizsgálatoké a főszerep: a daganat felismerését követően, amely leggyakrabban UH-gal történik, kontrasztanyag CT-vizsgálatot kell végezni. Ez segít a tumor méretének, környező szervekhez való viszonyának meghatározása mellett a távoli áttétek jelenlétének igazolásában vagy kizárásában, azaz a stádium megítélésében és a műtét, valamint az esetleges gyógyszeres kezelés tervezésében is (6). Vesedaganatok esetén kiemelt jelentősége van a CT során a kontrasztanyag adásának, hiszen a natív, illetve az artériás, parenchymás, vénás és a kiválasztásos (amikor a kontrasztanyag a vese üregrendszerében megjelenik) fázisok összehasonlítása elengedhetetlen a kórismézésnél. A kontrasztanyag kiválasztásának üteme segít a másik oldali, nem daganatos vese működésének megítélésében, csak abban az esetben szükséges veseizotóp-vizsgálat elvégzése, amennyiben ezt nem találjuk megfelelőnek. A preoperatív stádium meghatározáshoz elengedhetetlen a tüdők vizsgálata, hiszen a távoli áttétek itt jelentkeznek a leggyakrabban. A szakmai irányelvek szerint e célból legalább mellkasröntgen javasolt, azonban a mellkasi CT pontosabban tud nyilatkozni a tüdők állapotáról, és mivel a hasi-kismendecei CT-vizsgálat amúgy is szükséges, célszerű ezt egy ülésben kiterjeszteni a mellkas vizsgálatára is. A koponya CT elvégzése csak erre utaló tünetek (fejfájás, kettős látás, göctünetek) esetén szükséges, mivel az agyi áttétek korán felhívják magukra a figyelmet.

MR-vizsgálatra csak ritkán, kontrasztanyag-érzékenység, beszűkült vesefunkció esetén, esetleg vena cava inferiorba törő daganatok kivizsgálása során lehet szükség, hiszen az MR a tumorthrombus kiterjedését pontosabban meg tudja határozni a CT-nél, és ennek a választandó műtét szempontjából kiemelt a jelentősége. Itt is pontosabb eredményt adnak a kontrasztanyag vizsgálatok. (7) A **transoesophagialis UH**-vizsgálat a magasra terjedő tumor thrombus esetén nyújthat segítséget.

A **vesebiopsia** rutinszerű elvégzése nem javasolt, részben mert a képalkotó vizsgálatok, elsősorban a CT kellő pontossággal segítenek a betegség diagnosztizálásában, részben mert a biopsia eredménye gyakran kérdéses, és feleslegesen tennénk ki betegeinket a biopsia által okozott esetleges kellemetlenségeknek és szövődményeknek. A biopsia indikációs területe jelen álláspont szerint a következő: Biopsiát kell végezni vesetályog gyanúja (húgyúti fertőzés, deréktáji fájdalom, láz), vérképző szervi betegség gyanúja (splenomegalia, más régiókban is kifejezett nyirokcsomó-megnagyobbodás), más rosszindulatú betegség egyidejű jelenléte (más szervek daganatának vesébe adott áttétének gyanúja) esetén, mert ekkor a biopsia eredménye a kezelést alapvetően befolyásolja. Kötelező továbbá a biopsia, amennyiben a daganat sebészileg nem távolítható el (inoperábilis), hiszen a gyógyszeres terápia csak szövettani lelet birtokában kezdhető el. Minimálisan invazív kezelések (RFA, cryoablatio, HIFU stb.) előtt a diagnózis igazolására, és a kezelés után az eredményesség alátámasztására szintén elengedhetetlen a mintavétel. Speciális indikációs területe a biopsiának a nagyméretű, de szervre lokalizált vesedaganat (T1b, azaz 7 cm-nél nagyobb daganat), amely esetben a sebészi kezelést befolyásolhatja a szövettani eredmény. Amennyiben kis malignitású a betegség (Fuhrman-grade 1, esetleg 2), vagy a szövettani altípus szerint a daganat 1-es típusú papillaris, esetleg chromophob besorolás alá esik (azaz jobb indulatú, mint a gyakrabban előforduló konvencionális ccRCC), akkor szervmegtartó kezelésre kell törekedni, mert a túlélést elsősorban nem az onkológiai eredményesség, hanem a visszamaradó veseszövet mennyisége, a postoperatív GFR határozza meg. Ha azonban a szövettan nagy malignitású daganatot (Fuhrman-grade 3-as konvencionális ccRCC), esetleg gyűjtőcsatorna eredetű Bellini-tumort igazol, a radikális sebészi kezelés a választandó, a túlélés az onkológiai eredménytől függ.

A biopsia végezhető UH- vagy CT-célzással, mind a beteg, mind az orvos sugárterhelése szempontjából kedvezőbb, könnyebben hozzáférhető és olcsóbb az UH célzás, amely UH-gal látható daganat esetén ugyanolyan eredményes, mint a CT-vel történő célzás. Ezen utóbbi tehát abban az esetben indokolt, ha UH-gal az elváltozás nem látható. Amennyiben a patológus korrekt diagnózist tud megállapítani az anyagból, mind egy, hogy finomtűvel (FNAB), vagy vastagtűvel (core) történt a mintavétel, az irányelvek mindkét eljárást elfogadják, azonban újabban az alacsonyabb szövődeményráta miatt az FNAB preferált. Általánosságban

megállapítható, hogy a biopsia biztonságosan alkalmazható eljárás, leggyakoribb szövődménye a bevézés, amely azonban klinikailag ritkán szignifikáns, a daganatos sejtek szóródása pedig szinte soha nem következik be. Amennyiben a fentiek alapján indikált a biopsia elvégzése, nagyobb veszélyt jelent a betegre nézve a biopsia elmaradása (és ez által hiányos információ alapján döntünk a kezeléstről), mint a biopsia esetleges szövődményeinek veszélye.

A vesedaganatos beteg kivizsgálása és utánkövetése során **csontizotóp**-vizsgálat elvégzése csak erre utaló tünetek jelentkezése esetén (csontfájdalom stb.) szükséges a hatályos irányelvek szerint, mert a csontáttétek korán panaszokat okoznak.

A korábban alkalmazott vizsgálati eljárások közül az angiographia, cavographia, intravénás urographia nem tartoznak a vesedaganatos betegek kivizsgálásához, ezeket a CT, CT angiographia, MR vizsgálat, stb. helyettesítik.

A diagnosztika speciális részét képezi a sebészi kezelés után a beteg további **követése**.

Ennek algoritmusa kevésbé pontosan szabályozott, mint a primer diagnózis megállapításának, a sebészi, vagy gyógyszeres kezelésnek a lépései. A kontrollrok gyakorisága és az utánkövetés hossza a betegség stádiumától és grádusától (Fuhrman-grade), azaz a betegség visszatérésének rizikójától függ. Általánosságban a műtétet követően 3-5 évig 3 havonta labor (vérkép, vesefunkció, ionok stb.), és felváltva 3 havonta CT- és UH-vizsgálat javasolt, ezt követően fél, majd egy évente ellenőrizzük a beteget. Csontizotóp-vizsgálat, koponya-CT csak tünetek jelentkezése esetén javasolt.

Sebészi kezelés

A vesedaganatok kezelése hatásos kuratív szisztémás kezelés hiányában elsősorban műtéti, a daganat maradéktalan kimetszésén alapul. 1963-ban Robson fektette le azokat az alapelveket, melyek alapján a vesét annak zsíros tokjával, a mellékvesével és a környéki nyirokcsomókkal együtt maradéktalanul eltávolították. (8) A fenti elvek az utóbbi időben sokat változtak: a mellékvesét csak felső póluson elhelyezkedő nagy daganatoknál kell eltávolítani, illetve ha a tumor a mellékvesére közvetlenül ráterjed vagy oda áttétet ad. Bebizonyosodott továbbá, hogy a környéki nyirokcsomók eltávolítása nem befolyásolja a túlélést, de a műtéti idő és a műtéti morbiditást hátrányosan érinti, ezért rutinszerűen a nyirokcsomók eltávolítása szükségtelen (9).

Ugyanakkor a közelmúltban hazánkban is elterjedt célzott szisztémás kezelések lényegesen eredményesebbek, és jobban tolerálhatóak, mint a korábban alkalmazott szisztémás immunkemoterápiák (interleukin vagy interferon kezelés vinblastinnal kombinálva). Amennyiben tehát a képalkotó vizsgálatok egy betegnél nem mutattak távoli áttétet, de a környéki nyirokcsomókban mikrometasztázisokat igazol a patológiai vizsgálat: a célzott kezelés megkezdhető. Ennek hatása a beteg túlélésére még nem bizonyított kellőképpen, az ilyen irányú vizsgálatok folynak, jelenleg a nyirokcsomók rutinszerű eltávolítása tehát nem javasolt, csak abban az esetben, ha azok megnagyobbodtak, és ezáltal tudjuk szövettanilag igazolni a nyirokcsomók daganatos érintettségét.

Ép ellenoldali vese esetén szervmegtartó műtétet lehet végezni 7 cm-nél kisebb, szervre lokalizált daganat esetén (elektív indikáció), amennyiben a daganat maradéktalan eltávolítása után életképes vese rekonstruálható. Sebésztechnikailag ez azt jelenti, hogy a daganat nem centrálisan helyezkedik el, kimetszésekor a vese vérellátása megmarad. Ennek jelentősége a jobb hosszú távú posztoperatív veseműködésben rejlik: a daganat kimetszése után visszamaradó egészséges vesezővettel a GFR csökkenése kisebb, mint ha a vesét eltávolítottuk volna, ezzel együtt kisebb a kockázata a krónikus vese alulműködés lehetséges (pl. cardiovascularis) szövődményeinek. Szervre lokalizált daganat maradéktalan kimetszése esetén ugyanis a hosszú távú életkilátásokat és az életminőséget elsősorban a veseműködés határozza meg. Bizonyított tény, hogy a fentiekben részletezett változtatások hosszú távú onkológiai eredményessége megegyezik a Robson által leírt klasszikus radikális műtétével, de rövidebb a műtéti idő, kevesebb az intra- és posztoperatív szövődmény, ezáltal javul a perioperatív morbiditás és az életminőség. Mindig szem előtt kell azonban tartani, hogy jelenleg egyéb kuratív terápia nem ismert, és ezért a daganatos szövet maradéktalan sebészi eltávolítása az elsődleges. Amennyiben a másik oldali vese hiányzik, működése károsodott, vagy a daganat mindkét vesében jelen van: imperatív indikációval végezzük a szervmegtartó műtétet. Ekkor nagyobb, akár 10 cm-es tumornál is végezhetünk szervmegtartó műtétet, de ennek onkológiai eredményessége elmarad az elektív indikációval (ép ellenoldali vese esetén) végzett műtétől. Imperatív indikáció esetén azért engedünk meg nagyobb onkológiai kockázatot, mert a vese eltávolítása ebben az esetben szükségszerűen dialízishez, és ez által rövidebb életkilátáshoz és csökkent életminőséghez vezet. Természe-

tesen ebben az esetben szorosabban kell utánkövetni a beteget. Ha a betegnek ugyan ép a másik oldali veséje, de olyan ismert betegsége van, amely annak működését hátrányosan érintheti a későbbiekben (pl. papillaris vesedaganat, amely gyakran kétoldali, von Hippel-Lindau-betegség, diabetes, magas vérnyomás stb.): relatív indikációról beszélünk. Nagy betegszámú, multicentrikus randomizált vizsgálatokkal bizonyították, szervkímélő sebészi technika alkalmazása esetén nem nagyobb a daganat kiújulásának a valószínűsége (kb. 0,5%) akkor sem, ha a daganat a sebészi kimetszés szélére elérte. Nem szükséges ekkor a beteget újra operálni, elegendő a szoros utánkövetés.

A daganatos vese **nyílt** műtétje történhet a has felől transperitonealisán, illetve dorsal felől a bordaívvel párhuzamosan ejtett metszésből, retroperitonealis behatolásból. A két nyílt műtéti feltárás között a beteg alkata, kísérőbetegségei, a daganat mérete, vesén belüli elhelyezkedése, esetleges áttétek jelenléte, illetve a tervezett műtéti típus alapján (szervmegtartó sebészet vagy teljes veseeltávolítás) lehet dönteni, a sebésznek mindkét technikában jártasnak kell lennie. Általánosságban kijelenthetjük: a **retroperitonealis** feltárás kisebb megterhelést jelent a betegnek: ez választandó szervre lokalizált (T1-2) daganatok szervkímélő műtétei, valamint idős, sok kísérőbetegséggel bíró beteg ellátása kapcsán. A **transperitonealis** műtét jobb feltárást ad: lokálisan előrehaladott, a környező szervekkel összekapaszkodó, esetleg a véna cava inferiorba törő, nyirokcsomó áttétet adó esetekben ez az elsődlegesen választandó behatolás. A vese **laparoscopos** eltávolítása javasolt, amennyiben a daganat szervre lokalizált, de mérete vagy elhelyezkedése miatt szerkímélő sebészeti eljárás nem jön szóba (T1-2) (10). A laparoskopos veseeltávolítás onkológiai eredményessége azonos a nyílt műtéttel, de kevesebb posztoperatív szövődéssel és gyorsabb felépüléssel számolhatunk. Ugyanakkor a laparoskopos technika költségesebb, elsajátítása tovább tart, mint a nyílt műtétnek. Megállapíthatjuk, hogy a beteg szempontjából a szervre lokalizált, de szervkímélő technikával nem operálható betegek esetén a laparoskopos veseeltávolítás a legelőnyösebb. Ugyanakkor szervkímélő sebészetet laparoskopos csak erre szakosodott centrumokban, tapasztalt szakembereknek javasolt végezni, mert több szövődéssel jár, mint a nyílt műtét. A legnagyobb problémát itt általában a rezezált sebészeti vérzések elzárása, valamint a vese húlszövetének hosszabb lefogási ideje jelenti, amely miatt a visszamaradó veseszövet funkciója károsodik.

A vesét, vagy a vese daganatot ellátó erek **szelektív embolizációja** révén az inoperábilis esetek ritkán a daganat megkisebbedésével operábilissá tehetőek, illetve inoperábilis esetekben a beteg panaszainak (pl. fájdalom, vérvizelés) csökkenését hozhatja.

A **minimálisan invazív** technikák közül a vesedaganatok esetén elsősorban a radiofrekvenciás ablatio (RFA), a cryoablatio és a HIFU kerülnek a legszélesebb körben alkalmazásra, ezekkel gyűlt össze kellő tapasztalat az eredményesség és a szövődmények értékelésére. Használatukkal a vesén belül a daganatos szövet izolált elpusztítását kísérik meg a környező veseállomány megkímélésével. Alkalmazásuk előtt és után a szövettani mintavétel kötelező, így lehetünk biztosak, hogy a beavatkozást helyes indikációval végezzük, valamint hogy a kezelés eredményes volt, azaz nem maradt vissza élő daganatos szövet. Összességében megállapíthatjuk, hogy e minimálisan invazív technikák onkológiai eredményessége elmarad a hagyományos sebészi kezelésétől, ugyanakkor a beteg számára kisebb megterhelést, gyorsabb felépülést eredményeznek, esetleg járóbetegként is végezhetőek. Indikációs területük azon idős, súlyos kísérőbetegségekkel bíró betegek, akik számára a sebészi kezelés kockázata nagyobb, mint a minimálisan invazív technika onkológiai kockázata. Kísérletek folynak továbbá több góci vagy gyakran kiújuló daganatok minimálisan invazív kezelésére (pl. papillaris RCC, von Hippel-Lindau-betegségben szenvedők), ezek kapcsán remélik, hogy a sebészi kezeléshez képest több ép veseszövet menthető meg. Ennek kockázata, illetve eredményessége azonban még nem bizonyított.

Vizsgálatok folynak továbbá idős, súlyos kísérőbetegségekkel rendelkező betegek esetén, amennyiben daganatuk 3–4 cm alatti, arra, hogy a felismert vesedaganatot ne kezeljék, csak **szoros megfigyelést** alkalmaznak. Amennyiben progressziót tapasztalnak: a daganat kezelését haladéktalanul elvégzik. További vizsgálatok szükségesek azonban annak megállapításához, hogy melyik beteg profitálhat a szoros megfigyelésből, azaz kik azok, akiknél az esetleg feleslegesen elvégzett műtét szövődései nagyobb kockázatot jelentenek, mint a kezelés nélkül progrediáló daganat.

Áttétek esetén, ha azok technikailag maradéktalanul eltávolíthatóak, akár társszakmák bevonásával (pl.: mellkas-, ortopéd-, idegsebész) a sebészi kezelés mindenképpen javasolt, mert ez nem csak a betegek életminőségét, de a túlélést is kedvezően befolyásolja (11, 12).

Szisztémás kezelés

Vesesejtes rák esetén szisztémás kemoterápiás kezelést végezhetünk, ha távoli áttétek mutathatók ki, illetve ha a betegség sebészileg nem volt maradéktalanul eltávolítható. A jelenleg elérhető szisztémás kezelésektől a betegség progressziójának megállítását, esetleg regressziót remélhetünk, de teljes gyógyulást nem hoznak.

Korábban ún. immunkemoterápiás kezelést végeztek, **interferon**, illetve **interleukin** és **vinblastin** egyidejű kombinált adásával. Magas szövődésmérséke és rossz életminőség mellett igen alacsony hatékonyság (10% alatti részleges válaszási arány) jellemezte ezeket a kezeléseket. Az utóbbi időben váltak hazánkban is elterjedt az ún. célzott kezelésekké, amelyekkel lényegesen nagyobb hatékonyság mellett jobb életminőség érhető el. A korábbiakban már kifejtettük a világos sejtes vesedaganatok esetében megfigyelt jellemző eltérést, amely a HIF túlműködésén keresztül növekedési faktorok fokozott termeléséhez vezet. Az ún. **tirozin-kináz-gátlók** (pl. sunitinib, sorafenib), amelyek alacsony vagy közepes rizikójú betegek esetén választható gyógyszerek, a fenti növekedési faktorok sejten belüli jelátviteli mechanizmusát gátolják, megakadályozva ezáltal a fokozott sejtburjánzást és érújdonképződést. Jellemző mellékhatásai közé tartozik a magas vérnyomás, a kéz-láb szindróma, a pajzsmirigy-alulműködés, amelyek azonban konzervatív eszközökkel általában uralhatók. A legújabb megfigyelések szerint amennyiben a fenti mellékhatások jelentkezők, a gyógyszeres kezelés onkológiailag is eredményesebb. Az **mTOR-gátló** gyógyszerek (pl. everolimusz) más útvonalon gátolják a daganat jelátviteli mechanizmusát, elsősorban magas rizikójú betegek esetén ajánlott használatuk (13). A fentiekén kívül intenzív kutatások folynak újabb célzott kezelésekké kifejlesztésére, amelyek más jelátviteli utak gátlásával más mellékhatásprofil mellett újabb betegcsoportok kezelésére lehetnek alkalmasak, valamint vizsgálják a korábban és jelenleg alkalmazott gyógyszerek (pl. interferon, tirozin-kináz-gátlók és mTOR-gátlók) együttes, illetve egymás után adásának lehetőségeit, mellékhatásait, onkológiai eredményességét. Még kísérleti stádiumban van a célzott **immunterápia** (monoklonális antitestek, különböző immunmodulánsok, fehérvérsejtek stb.) alkalmazásának lehetősége az előrehaladott vesedaganatok esetén.

A **célzott sugárkezelés** csak fájdalmas, inoperábilis csontáttétek, harántlézió, panaszokat okozó inoperábilis agyi áttétek esetén alkalmazandó.

Kimutatható csontáttétek esetén a **bisphosphonatok**, illetve a Rank ligand gátlók (**denosumab**) alkalmazása szintén előnyökkel járhat.

Irodalom

1. Riesz P. A vesesejtes rák. Magyar Orvos 2012; 20(3):30-31.
2. Szendrői A. A vese rosszindulatú daganatai: Epidemiológia, Tünetek, Kórisme, Szövettan, Stádium beosztás, Fuhrman szerinti felosztás. In: Tulassay Zs, Matolcsy A (szerk). Az onkológia tankönyve. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2011; 437-439.
3. Lightfoot N, Conlon M, Krieger N, Bissett R, Desai M, Warde P et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. Eur Urol 2000; 37:521-7.
4. Timar J, Kopper L, Bodrogi I. A világossejtes veserák célzott terápiája és molekuláris patológiai alapjai. Magyar Onkol 2006; 50:309-14.
5. Szendrői A, Tabak A, Riesz P, Szűcs M, Romics I. Clinical symptoms related to renal cell carcinoma are independent prognostic factors for intraoperative complications and overall survival. Int Urol Nephrol 2009; 41(4):835-842.
6. Szendrői A. Renal tumours. In: Romics I és Nyirády P szerk. Textbook of Urology. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2009; 65-71.
7. Szendrői A, Nagy Z, Pánovics J, Harsányi L, Szűcs M, Hamvas A és mtsai. Vesetumor miatt végzett radikális nephrectomia és cava inferior thrombectomia. M Urol. 2007; 19(1):19-25.
8. Robson C J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1963; 89: 37-42.
9. Blom J, van Poppel H, Maréchal J, Jacqmin D, Schröder F, de Pijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Urol Oncol. 2009; 27:102.
10. Flasko T, Tallai B, Varga A, Toth C, Salah M A. Single-session laparoscopic radical and contralateral partial nephrectomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2005; 15:322-4.
11. Szendrői A, Dinya E, Kardos M, Szász AM, Németh Z et al. Prognostic Factors and Survival of Renal Clear Cell Carcinoma Patients with Bone Metastases. Pathol Oncol Res. 2010; 16(1):29-38.
12. Szendrői A, Szendrői M, Szűcs M, Székely E, Romics I. 11-year survival of a renal-cell cancer patient following multiple metastectomy. Can J Urol. 2010; 17(6):5475-7.
13. Solymosi T, Kerekes M, Wijesinghe I, Bakó B, Dombóvári G, Riesz P. Sikeres kezelés multi-tirozin-kináz-gátlóval világossejtes veserákban, izolált központi idegrendszeri áttét esetén. Uroonkológia. 2012; 9(3):60-62.

Új lehetőségek a prosztaták felismerésében és kezelésében

New opportunities in the diagnosis and management of prostate cancer

Nyirády Péter

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

E-levél: nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A prosztaták Európában a leggyakoribb, nem bőr daganat, melyet becslések alapján évente csaknem 1 millió férfiben diagnosztizálnak és negyed millió életet követel világszerte. Hazánkban, a rendelkezésre álló onkológiai adatok alapján a harmadik leggyakoribb halálok férfiakban. A kezelés esélye Magyarországon a késői felismerés miatt jelentősen sérül nyugat Európához, vagy Észak Amerikához képest. A betegség korai felismerése a legfontosabb, de ezt megnehezíti az a tény, hogy az életet nem veszélyeztető és a szignifikáns prosztaták elkülönítése biztonsággal nem lehetséges. A prosztaták felismerésében kiemelt jelentőséggel bír a szűrés, melynek létjogosultsága megkérdőjelezhető. Ebben nyújthatnak jelentős segítséget a jövőben az új diagnosztikus eljárások és kiemelt szerepet játszhatnak a legújabb biomarkerek. Ideális esetben, korán felismerve teljes gyógyulást a kuratív kezelési formák nyújthatnak. Későn felfedezve, előrehaladott prosztaták esetén hormonkezelés válik szükségessé, melyet törvényszerűen kasztrációrezisztens állapot követ. Ekkor kemoterápia elindítása indokolt, vagy ennél túlélésben és életminőségben is jobb lehetőséget nyújtó új, innovatív és igazoltan hatékony gyógyszeres kezelési lehetőség válhat lehetővé.

KULCSSZAVAK prosztaták, szűrés, diagnosztika, biomarker, hormonkezelés, kasztrációrezisztens prosztaták

SUMMARY Prostate cancer is the most common non dermal tumour in Europe which is estimated to be diagnosed in more than 1 million men and requires one quarter million life all over the world. According to the available oncological data it is the third most common cause of death in our country. The chance of treatment is very much compromised in Hungary compared with Europe or North America because of late diagnosis. Early diagnosis of the disease is the most important but it is difficult by the fact that safe separation of not life-threatening and significant prostate cancer is not possible. Screening plays an important role in the diagnosis but its legitimacy is questionable. New biomarkers might give a significant assistance in early detection in the future. Ideally, in early detected cases curative treatments might provide complete healing. In late identified, advanced prostate cancer hormone treatment becomes necessary, which is inevitably followed by castration resistant state. In this situation chemotherapy is required or new innovative, proved effective medical treatment becomes compulsory in the future which provides better overall survival and quality of life.

KEY WORDS prostate cancer, screening, diagnosis, biomarkers, hormone therapy, castration-resistant prostate cancer

Rövidítések

PCA	prostate cancer, prosztaták
PSA	prostata-specifikus antigén
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer
CTCS	Circulating Tumour Cells
HDAC	hiszton-deacetiláz
PMSA	prostata-membrán-specifikus antigén
RDV	végbélben keresztüli prostatatapintás (rectalis digitalis vizsgálat)

Bevezetés

A prosztaták a leggyakoribb urológiai malignus megbetegedés, mely hazánkban évente kb. 1500–1600 életet követel, és az adatok az elmúlt évtizedekben jelentősen emelkednek. A daganat kialakulásának oka nem ismert, de szerepet játszhat benne csökkent E-vitamin, fokozott telített zsírsavak fogyasztása és kevés

napsütés. A betegség családi halmozódása ismeretes, a prosztatákban érintett közvetlen hozzátartozók számának emelkedésével a kialakulás valószínűsége exponenciálisan emelkedik. Pozitív családi anamnézis esetén már 45 éves kortól javasolt az urológiai ellenőrzés, a szokásosan tanácsolt 50 éves életkorral szemben. A teljes férfi lakosság körében a betegség gyakorisága 3% körülire tehető, de az Egyesült Államokban élő afroamerikai populációban ez az arány 6–7% (1). Prostatákra utaló korai tünet nincs, gyakran előrehaladott és sebészileg már kuratív módon nem gyógyítható formában figyelhető meg. A betegségre jellemző tünete az erőteljesen túlsúlyos tulajdonság rendkívüli módon megnehezíti a korai felismerést, melyben jelentős segítséget jelentene a szűrés. A prosztaták szűrése gyakorlatilag nem változott az elmúlt évtizedekben. A PSA (prostata-

specifikus antigén), melyet csaknem kizárólagosan a prostata epithelium sejtjei termelnek, sajnos nem prosztatarak-, hanem csak szervspecifikus. Szérumértéke jóindulatú prostatamegnagyobbodásban és -gyulladásakor is megemelkedik. A klasszikus fizikális vizsgálómódszer, a rectalis digitális vizsgálat pozitív prediktív értékét, érzékenységet és specifikusságát jelentős mértékben javította. A PSA értékének emelkedésével a prosztatarak valószínűsége is nő, ugyanakkor nincs olyan határérték, mely segítséget nyújthatna a szűrés során abban, hogy kizárólag a szignifikáns és életet befolyásoló eseteket és ne a jelentőséggel nem bírót, kezelést nem igénylő betegséget szűrjük ki (2). A PSA dinamikája, időben való növekedése, korrrelált értéke, de akár annak prostatavolumennel pontosított, ún. denzitása sem lehet biztos támaszunk, mert a gyulladásos elváltozást kizárva sem törvényszerű az összefüggés a rák prognózisa és a mérhető érték között. A PSA-nak prosztatarakszűrésben való alkalmazása ellen szól a túlkezelés, továbbá a biopsia szövödményei, mint vérvezelés és urosepsis. Ugyanakkor meg kell állapítanunk, hogy jelenleg is a betegség korai felismerésére az 50 év feletti férfiak rendszeres urológiai vizsgálata ad kizárólag lehetőséget. Így ennek szerepe vitathatatlan. A vizsgálat során végzett, végbélen keresztüli prostata tapintás (RDV) és vérvétel során meghatározott PSA-érték nagy biztonsággal jelzi a betegség jelenlétét, de a PSA emelkedett értéke nem a prosztatarakot határozza meg, hanem csak annak lehetőségét veti fel.

Amennyiben a fenti vizsgálatok alapján a prosztatarak lehetősége felmerül, akkor prostatamintát kell venni. Az eltávolított hengerek szövettani vizsgálata igazolja a rák jelenlétét. Ha az eredmény kóros eltérést nem mutat, a daganat lehetőségét kizárni akkor sem lehet. Ugyanis elképzelhető, hogy a rák a prostata egy kis részén fordul elő, melyet nem sikerült eltalálni a mintavételi tűvel. Abban az esetben, ha a PSA tovább emelkedik vagy a végbélen keresztüli tapintás valószínűsíti a rákot, akkor szükség szerint a mintavételek ismétlődnek.

A prosztatarak szűrése

Az Egyesült Államokban 1993 és 2001 között végzett vizsgálat, mely a prostata mellett tüdő-, colorectalis és ovariumrák szűrését is vizsgálta, nem mutatott egészségügyi előnyt a prosztatarak szűrése szempontjából. Ugyanakkor a csaknem 77 000 férfire terjedő vizsgálat és a módszer nagyon megkérdőjelezhető a jelentős mértékű nem szűrt csoportok bevonása miatt (3).

Ezzel szemben Európai túlsúllyal számos nemzeti és nemzetközi multicentrikus vizsgálat indult, melyek bizonyítani tudták a prosztatarak szűrésének létjogosultságát, és igazolták a prosztatarak specifikus túlélésben való előnyét. Legelső között, a *Tirol Vizsgálat* szerepel, melynek jelentőségét nem kizárólag annak eredménye, hanem számunkra a vizsgálat földrajzi közelsége, így a populáció hasonlatos volta miatt is kiemelendő. Ebben az osztrák vizsgálatban, Tirol régióban a 65-75 éves kor közötti férfi 32,3%-át szűrték, míg a fennmaradó csaknem 2/3-os populációban legalább egyszeri vizsgálat történt 5 éven belül. Azokban a férfiakban, akiknek a meghatározott korszpecifikus PSA-juk emelkedett értéket mutatott, ismételt PSA-tesztet végeztek 6-12 hónapon belül, majd később rectalis digitális vizsgálat, transrectalis UH és biopsia történt. A nem randomizált, regisztrációs vizsgálat 1988 és 1993 között a prosztatarak incidenciájának emelkedését mutatta. A szervre lokalizált, így kuratív gyógyítható stádiumban lévő betegek, előfordulási valószínűsége 1998-ig növekedett. Prosztatrák miatti halálozás Tirol régióban jelentősen, míg a nem szűrt helyeken csak nagyon mérsékelten csökkent 1993 és 1999 között. A halálozási folyamat iránya kifejezett szignifikanciát ($p=0,006$) mutatott (4).

Egyértelműen, a valaha végzett legjelentősebb, legjobban megtervezett és legnagyobb számú beteget magába foglaló, Európa 7 országában végzett vizsgálat, a *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, mely 162 388 férfi bevonásával készült (5). Az elemzés 50 és 74 év közötti férfiak bevonásával 1991-ben kezdődött. Összesen 72 952 férfit randomizáltak PSA-vizsgálatra, melyet 2 vagy 4 éves intervallumban végeztek és 89 435 beteg szerepelt a kontroll-, nem szűrt csoportban, mind 55 és 69 éves kor között. Finnországban normális PSA-nak a 4 ng/ml alatti tartományt, míg a többi országban 3ng/ml értéket tekintették. 9 éves átlagos követés során a prosztatarak előfordulási gyakorisága a szűrt populációban 8,2%, míg a kontrollcsoportban 4,8% volt. Hasonlóan alakult a prosztatarak specifikus halál is a két csoport között, míg a szűrt férfiak közül 214-en, addig a kontrollcsoportban 326-an haltak meg. Az eredmény statisztikailag szignifikáns ($p=0,04$) különbséget, 20%-os relatív rizikó csökkenést mutatott, mely 0,71/1000 férfi abszolút rizikó csökkenést jelent. Az eredmények alapján kiszámolták, hogy 1410 férfit kell szűrni és 48 beteget kell gyógyítani ahhoz, hogy 1 férfi életét megmentsék. Ez a nem túl fényes eredmény viszont a vizsgálati idő múlásával javult.

Egy vizsgálaton belül 4 országra terjedő célzott analízis 12 éves nyomon követés esetén az áttétes prostata-rák-csökkenés mértékét 31%-osnak találta. Ez alapján meg kell jegyeznünk, hogy a szűrés nem kizárólag férfiak életének megmentését, de életminőségük javítását és az egészségbiztosító által finanszírozott kezelési költség csökkenését is hivatott befolyásolni. Míg korai felismerés esetén a betegség kuratív módon és fajlagosan olcsón gyógyítható, addig előrehaladott, áttétes esetben kizárólag palliatívan és rendkívül magas áron kezelhető.

Az ERSPC vizsgálat részeként, a *Göteborg Randomizált Screening Trial*ban 20 000, 50 és 64 éves kor közötti férfit vizsgáltak, akiket random 2 éves időközönként PSA-szűrésbe vagy kontrollcsoportba vontak be (6). A vizsgálat elsődleges végpontjának a prostatarák-specifikus halált jelölték meg. A 9 952 szűrésbe válogatott férfiból 7 578-an legalább egyszer megjelentek. A 14 éves medián követés során a szűrt csoportban 1 138 (12,7%), míg a kontrollcsoportban 718 (8,2%) férfiban diagnosztizáltak prostatarákot, mely különbséget statisztikailag szignifikánsnak találtak ($p < 0,001$). Ez azt jelenti, hogy szűrés esetén, 14 éves idő alatt a prostatarák kumulatív halálozása 44%-kal ($p = 0,002$) csökkent. A számítások során a szűrésen meg nem jelent férfiak kivételével a prostatarák okozta halál veszélye 56%-kal csökkent a szűrt csoportban a kontrollhoz képest. Az eredmények alapján 293 beteg szűrésére és 12 betegség diagnosztizására volt szükség 1 beteg életének megmentéséhez. A vizsgálat és annak metaanalízise már sokkal inkább lándzsát tör a szűrés mellett, és hangsúlyozza annak létjogosultságát.

Fentiek ellenére a szűrés ellenzői a „túldiagnózist” (over diagnosis) és ennek következtében a túlkezelést (over treatment) emlegetik fel, továbbá a prostatarák igazolására, sokszor feleslegesen végzett biopsia morbiditása sem elhanyagolható. Ennek elkerülésére *Roobol és munkatársai* rizikó kalkulátort szerkesztettek (7), mely az ultrahanggal mért prostatatérfogot, a rectalis digitális vizsgálat és a PSA értéke alapján valószínűséget számít a prostatarák találati valószínűségére. Sajnos, a szűrési hatékonyság javításának az az akadálya, hogy nem áll rendelkezésünkre olyan vizsgálómódszer, mely a kezelést hosszú távon sem igénylő indolens és a letális következménnyel fenyegető prostatarákot elkülöníteni tudná. A túlkezelést a napjainkban egyre inkább népszerűbbé váló aktív megfigyelés (active surveillance) csökkentheti, mely kritériumának az ERSPC vizsgálatban részt vevő férfiak 25%-a felelt volna meg.

A fenti vizsgálatok eredményeit összefoglalva az Európai Urológus Társaság PSA vizsgálatot és prostatarák szűrését javasolja minden férfinak, akit tájékoztatnak az esetleges túldiagnózis és túlkezelés lehetőségéről és annak kockázatát vállalja.

Új diagnosztikus biomarkerek a prostatarák felismerésében

A prostatarák diagnosztikája jelentős egészségügyi kihívás, tekintettel arra, hogy ritkán okoz klinikai tünetet, míg nem előrehaladottá válik. Ezt leggyakrabban perifériás zónából való kiindulása és így a húgycsőtől való távolsága magyarázza. A prostatarák kimutatásában legmagasabb pozitív prediktív értéke továbbra is a PSA-nak van, mely egy objektív vizsgálómódszer, de közel sem tökéletes, még kiigazított PSA-vizsgálatok, mint korszpecifikus, térfogattal számított (denzitás), továbbá szabad és kötött PSA arány esetén sem. Továbbá a PSA kinetikájának mérése is segítségünkre lehet a prostatarák biztonságosabb felismerésében, mint PSA kettőződési idő és PSA emelkedési érték. A fenti kísérletek ellenére a prostatarák TRUS (transrectal US) vezérelt tübiopsiájának találati valószínűsége átlagosan 20–30%. Ezen érték éppen a klinikai szempontból legfontosabb korai stádiumú prostatarák felismerésében a legalacsonyabb, mely számos felesleges biopsiát von maga után. Pozitív tapintási lelet és emelkedett PSA esetén is a biopsiák 60% nem tud prostatarákot kimutatni.

A prostatarák diagnosztikájában és a biopsia indikációjában olyan biomarkerre lenne szükségünk, mely nemcsak nagy biztonsággal meg tudná állapítani a betegség jelenlétét, de azt is meg tudná mutatni, hogy a prostatarák milyen stádiumban van, és milyen típusú kezelést igényelne. Így el lehetne különíteni a kezelést nem igénylő, a várható élettartamot, az életminőséget nem befolyásoló és az azonnal, sokszor agresszív, akár multimoduláris kezelést követelő prostatarákat. Sajnos erre a PSA, annak korlátai miatt nem alkalmas, és ez magyarázza azt a rendkívüli erőfeszítést, mely új és pontosabb biomarkerek felfedezésére irányítja a kutatók figyelmét.

Vizelet-biomarkerek

Ezt a szándékot próbálja segíteni a **PCA3**, mely egy korai prostatarák antigén, mely a PSA-val ellentétben nem prostata-, hanem prostatarák-specifikus marker (8). A vizeletből vizsgálandó módszer indikációja, negatív biopsia ellenére továbbra is emelkedő PSA érték.

Más, vizeletben megtalálható fehérje biomarkereket is vizsgáltak, mint **annexin 3**, **mátrix metalloproteinázok (MMPs)**, **delta-katenin**, **hepatocytanövekedési faktor (c-met)** és **thymosin β 15**, melyek klinikai jelentőségét és értékét még nem sikerült igazolni (9).

PSA izoformok

A PCA3-nál is biztatóbb specificitással és érzékenységgel kecsegtetőbb, mint PSA izoform, olcsóbb és éppen ezért szélesebb körben való elterjedésre számító eljárás a vérből kimutatható **(-2)proPSA**, mely a szabad és a kötött PSA értékét is figyelembe véve egy indexnek, a **phi (Prostate Health Index)** alapjául szolgál. Vizsgálatok igazolták, hogy a (-2)proPSA alapján nagyon jó valószínűséggel elkülöníthető az alacsony kockázatú prosztatarak, a legalább 7-es Gleason scorról bíró agresszív tumoroktól (10), mert a phi szignifikáns kapcsolatot mutatott a biopsiás anyagokban talált Gleason-értékkel. A legalább 7-es Gleason-score esetén a phi értéke egyértelműen magasabb volt.

Sejtmag-polimorfizmuson alapuló markerek

Több vizsgálat igazolt új genomon alapuló biomarker jelentőségét a prosztatarak kimutatásában és 35 sejtmag polimorfizmust határoztak meg, melyeknek szerepe lehet a prosztatarakban, de a betegség stádiumával kapcsolatban még összefüggést nem találtak (11).

Génfúziós markerek

A prosztatarakban legismertebb és leginkább vizsgált génfúzió a prostataspecifikus gén **transzmembrán proteáz, szerin 2 (TMPRSS2)** és a transzkripció faktorok közül az erythroblastosis vírus E26 transzformáló szekvencia **(ETS) család**. A TMPRSS2: ETV1 fúziót egészen ritkán 1–10%-ban, még a **TMPRSS2: ERG** fúziót a prostatarakos betegek mintájának 50%-ában mutatták ki (12).

Celluláris markerek

A **citokeratinok** a prostatamirigy epitheliumának bazális sejteiben található és nagy molekulatömege alapján antitestekkel megjelölhetők. Tekintettel arra, hogy az invazív prosztatarakban a bazális sejtréteg hiányzik, elvben eltűnése, hiánya kórjelző lehet. A citokeratinokhoz hasonló a **P63** marker, melynek érzékenységét a prosztatarak felismerésében még szintén nem sikerült igazolni (13). A **prostataspecifikus membrán antigén (PSMA)** egy sejtfelszín membrán fehérje, mely a prostatában található. A PSMA expressziója minden daganatstádiumban fokozódik, és

radioizotóp antitesttel kijelölhető. A PSMA szintjének emelkedése előrehaladott daganatstádiummal, androgénrezisztens tumornövekedéssel, áttétképződéssel és gyors PSA-kettőződési idővel mutat összefüggést (14).

Vérből kimutatható biomarkerek

A prosztatarak növekedésében és progressziójában is megfigyelhető az **urokináz plazminogén aktivátor (uPA)**, melynek fokozott kiválasztódása a kiújulásban és csontáttét kialakulásában a legjellemzőbb (15). A daganatos sejtek progressziója és magasabb tumor grádus összefüggést mutat a **TGF- β 1** értékével (16). A sejtproliferációban, apoptózisban, angiogenezisben, differenciálódásban és immunválaszok szabályozásban fontos szerepet játszó **interleukin-6**-szint emelkedését áttét kialakulásakor és hormonrefrakter prosztatarakban figyelték meg. Egyre gyakrabban az onkológia többi területén is komoly jelentőséget tulajdonítanak a keringő tumor sejteknek (Circulating Tumour Cells – CTCs), melynek vérben talált száma összefüggést mutat és így biomarkerként használható lenne a kasztráció rezisztens prosztatarak túlélésének megjósolásában (17).

Kezelés

A prostatadaganat kezelése rendkívül összetett és nagyon sok tényezőtől függ, mint a betegség előrehaladottsága, a beteg kora, általános állapota, várható életkilátása és szándéka. A rák biológiájának pontosabb megismerése, új terápiás lehetőségek felfedezése a kezelési lehetőségek komplexitását tovább növelte.

Korán felismerve, amikor a daganat a prostatán belül helyezkedik el, akkor teljes gyógyulás a prostata radikális eltávolításától várható. Ennek során a prostata és az ondómirigyek egészben, továbbá a környéki nyirokcsomók kerülnek kivételre. A műtét nagy felkészültséget igénylő beavatkozás, magában rejt a vérvesztés, a vizelettartási nehézség és merevedési problémák lehetőségét. Ugyanakkor sikeres, időben való elvégzése esetén a beteg teljesen gyógyultnak minősíthető. A nagy műtéti megterhelésre való tekintettel, jó általános állapotú betegeken végzendő, akiknek a várható életkilátásuk 10 vagy több év.

A daganat elsődleges kuratív és kiújulások esetén adjuváns kezelési lehetőség a besugárzása. A beavatkozás kevésbé megterhelő a műtétihez képest, így idősebb, 70 év feletti és nem jó általános állapotú betegeknél ajánljuk. Ezzel a módszerrel a daganat eltávolítása nem lehetséges. A besugárzás a prostata daganatos sejteit támadja, de hatással vannak a környező szövetekre

is. A beavatkozás gyógyhatása jó, de későbbi következményei akár súlyosak is lehetnek, mint hólyag és végbél sugárgyulladás, mely gyakori vizelést, székélést, csípést okoz. Sajnos, e panaszok már nem gyógyíthatók. A legkorszerűbb sugárkezelés a brachyterápia, mely szigorú kritériumok mellett, általánosságban jó prognózisú prosztaták minimálisan invazív és kuratív kezelési formája, mely szövődmény és mellékhatás profilja nagyon jó. Jó életkilátásokkal bíró rossz prognózisú és lokálisan előrehaladott prosztaták esetén úgynevezett multimoduláris kezelés nyújtja a legjobb túlélési esélyt, mely radikális prostataeltávolítást, majd hormon- és sugárkezelést jelent.

Előrehaladott és panaszos, valamint nyirok vagy hematogén áttétellel bíró férfiban hormonkezelés javasolt, melynek alapja a tesztoszteronszint csökkentése, mellyel megegyező eredményt nyújt a fizikai kastráció. Egy ideig, a daganat progressziójától, stádiumától és a tumor biológiájától függően, hormon hatására a PSA-szint csökken, és megáll a növekedés. Ez az úgynevezett hormonérzékeny stádium, melyet pár éven belül biztosan, alacsony tesztoszteronszint mellett, kastrációrezisztens állapot követ. Több álláspont, elmélet ismert a folyamat kialakulásáról, melynek során a hormonérzékeny tumorsejteket elkezdik felülmúlni a tesztoszteronszint csökkentésére érzéketlen sejtek, melyek elszaporodnak. Jelenleg bizonyított vizsgálatok alapján hormonmanipulációt követően érkezik el az idő a kemoterápiára, melynek klasszikusa a taxán kezelés. Ezen kezelést követően megelőzőkben nem volt lehetőség további hatékony ellátásra, de napjainkban hatóanyagok és kezelési lehetőségek tucatjai érnek el egyre jobb eredményeket a különböző fázis szinteken lévő vizsgálatokban. A legújabb hormonális kezelési lehetőségekről *Szűcs dr.* közleménye számol be. Nem hormonális úton ható újdonságokról a teljesség igénye nélkül alábbiakban olvasható rövid betekintés.

D-vitamin-analógok

A kalcium homeostasisának szabályozásán túl a D-vitamin epigenetikailag fontos a sejtek növekedésében és differenciálódásában. Vizsgálatok igazolták D-vitamin-receptorok jelenlétét a legtöbb, de nem mindegyik prosztatákban és néhány vizsgálat beszámolt a D-vitamin antitumor aktivitásáról (18-20).

Hiszton-deacetiláz

A hisztonok a magfehérjék egyik családja, melyek interakcióban vannak a DNS-sel és azokat magasabb rendbe strukturálják. A hisztonok reverzibilis acetil-

zálása nagyon fontos a génextpresszió szabályozásában, mivel destabilizálja kapcsolatukat a DNS-vel. Az acetilcsoport eltávolítása a hiszton-deacetilázal (HDAC) megszilárdítja a kapcsolatot a hisztonok és a DNS között. Több HDAC-gátló áll klinikai vizsgálat alatt, mivel megfigyelések szerint a prosztaták DNS-szintézisét, fragmentációját és fokozott apoptózisát segíti. Ilyenek az entinostat és a vorinostat (21-23).

Nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

Preklinikai vizsgálatok igazolták a nemszteroid gyulladáscsökkentők – feltehetően bcl-2-szint csökkentése révén – nem szelektív hatását a tumor apoptózis fokozásában és az angiogenezis, invázió gátlásában (24, 25).

Immunterápia

A prosztatáksejtek számos tumorfüggő antigént választanak ki, melyek az immunterápia célpontjai lehetnek. Ilyenek a prostata savi foszfatáz (PAP), prostataspecifikus antigén (PSA) és a prostataspecifikus membrán antigén (PSMA). Az immunterápiának több támadáspontja áll vizsgálat alatt, de ma legjelentősebbnek az FDA által már elfogadott sipuleucel-T tartott (26). A sipuleucel-T egy autológ dendritikus sejt vakcina, mely fokozza a T-sejtek immunválaszát a prostata savi foszfatázra, így meghosszabbítja a túlélést placebo dendritikus sejtekhez képes. A sipuleucel-T perifériás vér mononuclearis sejteiből leukoforézis útján nyerik, majd ezeket a sejteket egy ex vivo rekombináns technikával egy új fehérjéhez kapcsolják (PA2024), mely humán granulocita makrofág kolónia-stimuláló faktorhoz fuzionált PAP-t tartalmaz. Az így aktivált sejteket kb. 3 nap múlva vissza infundálják. Vizsgálatok tanulsága szerint a kezelés szignifikánsan hosszabb teljes és progressziómentes túlélést biztosított a kastráció rezisztens férfiaknak placebóval szemben (27).

Dcvax-prostata vakcina

A Dcvax-prostata vakcina autológ dendritikus sejtjei prostata membrán specifikus antigénnel (PMSA) vegyített immunológiailag aktív homológ HLA-A2-t tartalmaz. A vizsgálatok eredményei még váratnak magukra (28).

CTLA4-ellenes immunterápia

Korai állatkísérletek igazolták, hogy a CTLA4 antitesttel történő gátlása magában vagy más, T-sejtes

immunterápiával együtt a daganatsejteket kilöki. Az **ipilimumab** egy humanizált CTLA4 ellenes monoklonális antitest, mely T-sejt CTLA4 receptorán specifikusan kötődik és biztonságosan és hatékonyan tumorelles aktivitással bír emberben (29).

GVAX immunterápia

A Gvax két prosztaták sejtvonal, az LNCaP és a PC-3 humán GM-CSF génnel való keveréke. Fázis I és fázis II vizsgálatok igazolták a vakcina biztonságosságát és klinikai hatását (30).

Génterápia

A prosztaták génterápiája nem virális és virális bázisú lehet. Alapvető elve DNS sejtbe való juttatásával átvenni vagy hatást gyakorolni a sejt kiválasztódására.

GM-CSF-transzdukált daganat vakcina

Ex vivo vizsgálat során műtétilag eltávolított prosztaták sejtjeit manipulálták GM-CSF citokin kiválasztására. Majd az irradiált sejteket visszajuttatva a betegbe a daganat sejtek in vivo GM-CSF feltételezeten segítette a tumor antigének felvételét a beteg dendrikus sejtjeibe (31).

PROSTVAC vakcina

Emberi PSA gént másoló rekombináns technikával előállított vírus vakcina, mely fázis I és II vizsgálatok tanúsága szerint alacsony toxicitás mellett jól tolerálható volt, de túlélési hatékonyságát kasztráció rezisztens prosztatákban még nem sikerült igazolni.

Sejt szignál célzott terápia

Mint más daganatokban, a prosztaták is leírható a növekedési faktorok és az apoptózis helytelen működésével.

Endothelin receptor antagonisták

A prosztaták sejtvonalban szembevetendő az ETB hiánya és emelkedett ET-1-szint, mely gátolja az apoptózist. Orálisan aktív ETA receptor antagonisták, mint **Atrasentan** és **ZD 4054** klinikailag aktívak előrehaladott prosztatákban (32, 33).

Egyéb növekedési faktor receptor gátlók, mint az epidermalis növekedési faktor, mely EGFR-1 és HER-1 néven is ismert és a neutrofin-specifikus tirozin-kináz-receptor (TK) szintén rák progresszióra, proliferációra, apoptózisra, angiogenezisre és áttétképződésre kivált

tott hatásuk révén a jövő kutatási célpontjai lehetnek (34).

Összefoglalás

Fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a prosztaták felismerésében igen is kiemelt jelentőséggel bír a szűrés, de annak megszervezése, módja nagyon pontos körültekintést igényel. A szűrés az egyedüli esély a teljes mértékben gyógyítható prosztaták férfiak felkutatásában. Várhatóan már a közeljövőben rendelkezésünkre fognak állni olyan biomarkerek, melyek nagyobb pontossággal és specificitással ki fogják tudni szűrni a feltétlenül ellátásra szoruló betegeket. A prosztaták hormonális kezelésének felfedezését követően az előttünk álló évek, évtizedek várhatóan a kezelési lehetőségek tárházát nyitja ki előttünk, melyek garmadájából a mi dolgunk a legjobb és leghatékonyabb gyógyszerek kiválasztása.

Irodalom

1. American Cancer Society. Prostate cancer. <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/>
2. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994 Dec; 152(6 Pt 1):2031-6.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26; 360(13):1310-9.
4. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology.* 2001 Sep; 58(3):417-24.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26; 360(13)
6. Hugosson J, Carlsson S, Aus G. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug; 11(8):725-32.
7. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 Jan; 57(1):79-85.
8. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Jul; 44(1):8-15.
9. Artibani W. Landmarks in prostate cancer diagnosis: the biomarkers. *BJU Int.* 2012 Oct; 110 Suppl 1:8-13.

10. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol.* 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2181-5.
11. Aly M, Wiklund F, Grönberg H. Early detection of prostate cancer with emphasis on genetic markers. *Acta Oncol.* 2011 Jun; 50 Suppl 1:18-23.
12. Szász AM, Majoros A, Rosen P, Srivastava S, Dobi A, Szendrői A, Kulka J, Nyirády P. Prognostic potential of ERG (ETS-related gene) expression in prostatic adenocarcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2013 Jun; 45(3):727-33.
13. Wu HH, Lapkus O, Corbin M. Comparison of 34betaE12 and P63 in 100 consecutive prostate carcinoma diagnosed by needle biopsies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004 Dec; 12(4):285-9.
14. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998 Jun 1; 82(11):2256-61.
15. Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R, Roehrborn CG, Raj GV, Aragaki CC, Montorsi F, Shariat SF. Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur Urol.* 2009 May; 55(5):1124-33.
16. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004 Jun 14; 90(12):2312-6.
17. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *J Cell Biochem.* 2005 Jun 1; 95(3):497-505. Review.
18. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25 dihydroxy vit D3. *J Urol.* 1998; 159:2035.
19. Liu G, Oettel K, Ripple G. Phase I trial of 1 alpha-dihydroxy vitamin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2002; 8:2820.
20. Ahmed S, Johnson CS, Rueger RM, Di. calcitriol(1,25 dihydroxycholecalciferol) potentiates activity of mitoxantrone/dexamethasone in an androgen independent prostate cancer model. *J Urol.* 2002;168:756.
21. Pili R, Kruszewski MP, Hager BW. Combination of phenylbutyrate and 13-cis retinoic acid inhibits prostate tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2001; 61:1477.
22. Pili R, Rudek M, Altiock S. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of histone deacetylase inhibitor MS-275 in combination with cis-retinoic acid in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24:134.
23. Kelly WK, Richon VM, O'conor O. Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor:suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:3578.
24. Zhu, J, Song, X, Lin, HP. Using cyclooxygenase-2 inhibitors as molecular platforms to develop a new class of apoptosis-inducing agents. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1745.
25. Liu, XH, A, Yao, S. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. *J Urol.* 2000; 164:820.
26. Small EJ, Reese DM, Um B. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res.* 1999; 5:1738.
27. Higano,CS, Schellhammer,PF, Small,EJ. Integrated data from 2 randomized-double blind, placebo controlled, phase III trial of active cellular immunotherapy with sepeulecel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115:3670.
28. Lodge PA, Jones LA, Bader RA. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer: immune monitoring of a phase II clinical trial. *Cancer Res.* 2000; 60:829.
29. Thompson RH, Allison JP, Kwon ED. Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2006; 24:442.
30. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1810.
31. Simons JW, Mikhak B, Chang JF. Induction of immunity to prostate cancer antigens; results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex-vivo gene transfer. *Cancer Res.* 1999; 59:5160.
32. Nelson JB, Hedican SP, George DJ. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med.* 1995; 1:994.
33. Gohji K, Kitazawa S, Tamada H. Expression of endothelin receptor is associated with prostate cancer progression. *J Urol.* 2001;165:1033.
34. Nam S, Kim D, Cheng JQ. Action of the Src family kinase inhibitor, dasatinib on human prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005; 65:9185.

Hólyagrák tünetei és diagnosztikája

Diagnostics and symptoms of bladder cancer

Riesz Péter

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum

E-levél: riesz.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az urothelium daganatai közül, gyakoriság szempontjából kiemelkedik a hólyagrák. A hólyagcarcinoma a második legtöbbször diagnosztizált urológiai rosszindulatú daganat. A betegség leggyakoribb tünete a vérvizelés, mely első jelentkezéséről gyakran a családorvos szerez tudomást, így a korai diagnózisban, a kivizsgálás indításában fontos szerep hárul rá. A diagnosztika további lépéseit és a kezelést urológus szakorvos végzi. A szerző jelen összefoglaló során a hólyagrák tüneteinek leírását és kimutatásának ismertetését tűzte ki célul.

KULCSSZAVAK hólyagrák, haematuria, cisztoszkópia, molekuláris diagnosztika, transuretralis resectio

SUMMARY Bladder cancer occurs far too frequently among the tumours of urothelium. This urological malignancy is diagnosed the second most often. Its most common symptom is haematuria firstly observed by the GP usually, so his/her role in early diagnosis and initial check-up is highly important. Further steps of diagnostics and treatment are performed by urologist. The author's aim is describing the symptoms of bladder cancer and acquainting its detection.

KEY WORDS bladder cancer, haematuria, cystoscopy, molecular diagnostic, transurethral resection

Bevezetés

A világon évente több mint 300 000 új hólyagrákot fedeznek fel, és ebből a betegcsoportból nem kevesebb, mint 130 000 személyt veszítünk el évente (1-3). A hazai halálzási statisztikák alapján folyamatosan 800 felett van a hólyagdaganatban évente elhunytak száma (4-7). A betegek 80%-ának életkora 50 és 80 év között van. Sajnálatos módon azonban, ez a tartomány fokozatosan a fiatalabb korosztály irányába tolódik. A hólyagrák további epidemiológiai jelentőségét az adja, hogy a fejlett országokban férfiak között az ötödik, nők körében a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganat. A hólyagtumoros esetek száma évről évre emelkedő tendenciát mutat (1, 2).

A hajlamosító tényezők közül a legfontosabb a dohányzás, mely ötszörösére emeli a hólyagrák kockázatát. Szintén fokozott a hólyagrák esélye azoknál, akik rendszeresen többgyűrűs aromás vegyületekkel érintkeznek (pl. vegyi-, festék-, gumi- és fémiparban dolgozók esetén). A daganatkeltő hatás kialakulásához hosszú idő, több évtized szükséges. A rendszeres phenacetin és az ismételten adott cyclophosphamid ta-

laján is nagyobb eséllyel alakul ki hólyagdaganat. Kis-medencei besugárzás szintén elindíthat a hólyagban malignus tumort, mely általában 5-10 év múlva kerül felismerésre. Léteznek még egyéb anyagok, melyek szerepét feltételezik a húgyhólyag karcinogenezisében, de jelenleg még nem bizonyították be egyértelműen. Ilyen lehet például a túlzott kávé, a tömény alkohol, illetve a mesterséges édesítőszer fogyasztása. A Schistosoma haematobiummal fertőzött trópusi területeken magasabb a laphám típusú húgyhólyagrákok incidenciája, a WHO ezért is támogatja a bilharziasis világméretű eradikációját (1-7).

Tünetek

A húgyhólyagrákok diagnózisának és terápiájának is meghatározó eleme, hogy mikor kerül felismerésre a tumor. A hólyagdaganatot felvető leggyakoribb tünet a mikroszkópos vagy makroszkópos vérvizelés, mely az esetek 90%-ában észlelhető. Ezt néma vérvizelésnek is szokták nevezni, mivel egyéb panasz általában nem társul hozzá, és gyakran magától megszűnik. A vérvizelés spontán megszűnése sokszor az orvost, illetve ma-

gát a beteget is meglepi, és egyben egy diagnosztikus csapdát képez, azt a látszatot keltve, hogy a beteg meggyógyult. Ezért minden vérvizelést urológiai rosszindulatú daganat tüneteként kell kezelni addig, míg részletes vizsgálatok során a malignitás nem zárható ki (1-7). Napjainkban emelkedik azon betegek száma, akiknél hasi, vagy kismedencei panaszok miatt végzett ultrahangos vizsgálat során, úgymond „mellékletként” kerül felismerésre a húgyhólyag daganatos elváltozása, de ez a csoport még mindig elhanyagolható a haematuriát okozó esetekhez képest (4).

Egyéb okok folytán is kialakulhat vérvizelés, többek között húgyúti gyulladás, kőbetegség, alvadás gátlók túladagolása, vesebetegség miatt és ezek indokolatlan feltételezése tévútra viheti a diagnózist. Ezért minden vérvizelést urológiai rosszindulatú daganat tüneteként kell kezelni addig, míg részletes vizsgálatok során a malignitás nem zárható ki (8). Ritkábban jelentkező tünetek a nehézvizelés, amit a belső hólyagnyakra terjedő daganat, vagy az anuria, amit az ureterek elzáródása okozhat. Időnként a gyakori vizelés a vezető tünet, melyet a csökkent hólyagkapacitás és irritáció okoz, vagy aszimmetrikus alsó végtagi ödémával találkozunk a nyirokutak érintettsége miatt. Sokszor késik a diagnózis, pedig a terápia rezisztens húgyúti infekció esetén is gondolnunk kell rá. Előfordul, hogy általános daganatos jelek, fogyás, anémia miatt kezdődnek a vizsgálatok. Napjainkban szerencsére már ritkán kerül felismerésre olyan késői stádiumban, hogy az áttétek okozta tünetek uralják a klinikai képet. Ilyen lehet a nehézlégzés, a csont- és deréktáji fájdalom (9, 10).

Diagnosztika

Amennyiben a húgyhólyagdaganat lehetősége felmerül, a fizikális és vizeletvizsgálat után a következő lépés a telt hólyag mellett végzett kismedence és hasi ultrahangos vizsgálat, mely során látható lehet az intravezikális terime, esetleges következményes veseüreg-rendszeri tágulat (1. ábra). Az ultrahangos vizsgálat alapfeltétele a telt hólyag, mert ellenkező esetben nem lehet felismerni a hólyagkontúr egyenetlenségét. Amennyiben a vizsgálatkor a beteg hólyagja üres, azt meg kell ismételni. Az ultrahangos vizsgálat érzékenysége nagyban függ a vizsgáló tapasztalatától és a készülék minőségétől. Kisméretű vagy hátsó falon elhelyezkedő daganat felismerése nem könnyű feladat (1-7).

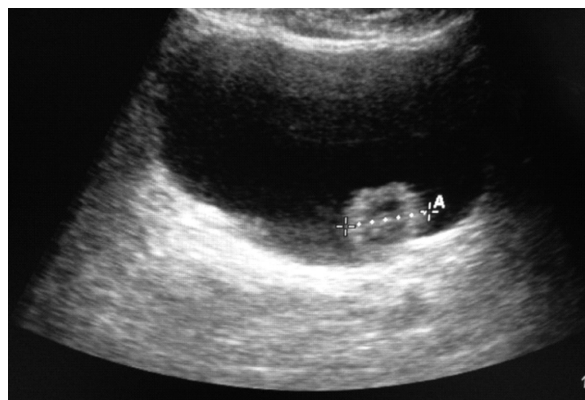
A kivizsgálás ezen fázisában annak ellenére, hogy birtokában vagyunk érzékenyebb radiológiai eszközöknek – mint CT-, PET-CT-, MR-vizsgálat –, elvégzésük

nem indokolt, mert nem tudták kiváltani, a daganat detektálása szempontjából elkerülhetetlen cisztoszkópiát. Így a mai napig a húgyhólyagrák diagnózisának és követésének legfontosabb eszköze a hólyagtükrözés, mely ugyan invazív vizsgálatnak számít, de érzékenysége meghaladja a 90%-ot. A cisztoszkópia a beteg számára kellemetlen, időnként fájdalmas eszközös beavatkozás. A vizsgálatot merev vagy flexibilis műszerrel lehet végezni, a leggyakrabban helyi érzéstelenítésben, ritkán van szükség regionális vagy általános anesztéziára. A vizsgálat invazivitása miatt lenne sikeres a hólyagtükrözés kiváltása azonos szenzitivitású vagy érzékenyebb módszerrel.

A diagnosztikus skálába épül be a vizelet citológiai vizsgálata. Ennek, a nagyban vizsgálófüggő technikának előnye noninvazivitása, de nagy hátránya a bizonytalan szenzitivitása, mely főként alacsony fokozatú (jól differenciált) daganatoknál figyelhető meg. A vizsgálat lényege, hogy a vizelettel lesodródott sejteket veszik górcső alá, így szándékozzák igazolni vagy kizárni a hólyagrák jelenlétét (11-14).

Molekuláris diagnosztika

Régi törekvés, hogy megfelelő érzékeny tumormarkerrel vagy a vizeletcitológia szenzitivitásának, specificitásának növelésével olyan jól reprodukálható módszert dolgozzanak ki, mely a cisztoszkópiát kiválthatja, ugyanis a húgyúti daganatok kimutatására alkalmazott vizeletcitológia – különösen a korai stádiumú léziók esetében – sokszor nem bizonyul elegendő érzékenységűnek, emellett nagyfokú speciális képzettséget igényel a vizsgáló részéről. Ezért vált indokolttá, hogy a morfológiai kritériumok mellett a sejtek örökítőanyagá-



1. ábra. 25 mm-es hólyagtumor (kismedencei ultrahangos vizsgálat képe)

ban fellépő elváltozások kimutatása is az urológiai tumordiagnosztika részévé váljon (15-17).

A hólyagrák kimutatására teljesen megbízható, a rutin diagnosztikában elterjedt noninvazív vizsgálat jelenleg még nincs, azonban az FDA által két engedélyezett módszer az Urovysion és a NMP22 (nuclear matrix protein) kimutatás már kereskedelmi forgalomban van. Ezek a vizsgálatok a klinikumban és így hazánkban sem terjedtek el, mert a kitűzött célt a hólyagtükrözés elhagyását nem teszik lehetővé.

Abban azonban mindenképpen előrelépést jelentenek, hogy a molekuláris biológia eredményeit állítják csatornába a hólyagrák diagnosztikája céljából. Az urothelből kiinduló rosszindulatú daganatokra jellemző genetikai elváltozások közül a leggyakoribb a 9-es kromoszóma részleges vagy teljes elvesztése, amely már a tumorképződés korai stádiumában is megfigyelhető. Külön kiemelendő a 9p21es lókuszon található p16 (CDKN2A) tumorszuppresszor gén, mely gyakran már korai stádiumban inaktiválódik a húgyúti tumorokban. A daganatprogresszió további szakaszaiban fokozódó kromoszómális instabilitás és aneuploidia lép fel a tumorsejtekben, mely leginkább az 1, 3, 7, 9, 11, 17-es kromoszómákat érinti. A kromoszómák jellemző számbeli és/vagy strukturális rendellenességeiknek magukban a sejtekben történő kimutatására legalkalmasabb módszer az interfázisos fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH). Az eljárás során fluoreszcensen leölt nukleotidszakaszokat (próbákat) juttatnak be a sejt-magba, ahol az adott próba a celluláris DNS-vel komplementer régiójához kötődik. A kromoszómák központi részéhez kötődő pericentromér próbák alkalmasak az adott kromoszóma sejtenkénti számának detektálására, míg a lókuszt-specifikus próbák egy adott régió meglétéről, illetve hiányáról tájékoztatnak. Mivel a biztos diagnózis érdekében párhuzamosan több kromoszóma eltéréseit kell vizsgálni, ezért a legjobb, ha egyetlen hibridizálás során többfajta próbát lehet bejuttatni a sejtekbe, ami viszont e próbák reakciós feltételeinek nagyfokú összehangolását igényli. Ennek beállítása a rutin laboratóriumok lehetőségeit általában meghaladja. Ezért fejlesztette ki a Vysis cég az UroVysion Bladder Cancer Recurrence Kit-et, amely jelenleg az egyetlen, diagnosztikus vizsgálatként elfogadott FISH módszer az urotheliális rákok detektálására. Ebben a 3-as, 7-es és 17-es kromoszómák peri-centromerikus régióit, továbbá a 9p21-es lókuszt detektáló próbák keveréke található meg (17).

Az NMP22 (nuclear matrix protein 22) fehérje kimutatása a vizelethől, a magas malignitású (high-

grade) esetek csaknem 60%-ában hibásan negatív eredményt produkált. További problémát jelentett a fals pozitív esetek magas aránya, mely – e módszer rutinszerű alkalmazása esetén – felesleges diagnosztikai mintavétel és pszichés terhelést okozott a vizsgált személynél. Ezért az NMP22 vizsgálat az in situ carcinoma detektálására nem alkalmas (17-19).

Fotodinámiás diagnosztika

A hólyagrák diagnosztika fejlesztésének másik irányvonala a cisztoszkópia eredményességének növelése. Endoszkóposan nehezen, vagy egyáltalán nem felismerhető elváltozás a carcinoma in situ (pTis), mely amennyiben látható, leginkább piros, bársonyos folt formájában észlelhető. Az in situ carcinoma endoszkópos diagnosztikájában alkalmazható egy speciális eljárás, a fotodinámiás vizsgálat. Ennek lényege, hogy az eljárás előtt két órával 5-aminolevulinsavat (ALA) fecskendeznek a hólyagba, mely a tumorsejtek felszínéhez kötődik. Ezután speciális fényforrással (D-light), illetve szűrővel rendelkező eszközzel hatolnak a hólyagba. Az in situ carcinomás területek – melyek normál tükrözés során a környezetüktől nem különíthetőek el – ezúttal vörös színűek lesznek, szemben a környező ép nyálkahártyával, amely kékeslila. A vizsgálat kitűnően alkalmazható a daganat diagnosztikájában és a transuretralis műtét során, a reszekció kiterjesztésének meghatározásához. Hazánkban Kovács és munkatársai számoltak be a módszer első alkalmazásáról és specificitását 100%-osnak, szenzitivitását 65,2%-osnak találták (20).

Annak ellenére, hogy az urológusok többsége ezt a beavatkozást tartja a legjobb módszernek a hólyagrák diagnózisának felállítására, illetve követésre a sebészeti kezelést és a terápiát követően, elterjedésének gátat szab a magas költsége (135). Napjainkban a módszer támogatónak közleményei alapján a fotodinámiás diagnosztika az évek alatt megtérül, mert a recidívák száma csökkenthető, így a műtétek, a kórházi tartózkodás és a gyógyszerelés költségei a hagyományos fehér fényvel való diagnosztikai és terápiás csoporthoz képest lényegesen alacsonyabbak (21-23).

Kiegészítő vizsgálatok

Magas kockázatú, nem-izominvazív vagy izominvazív hólyagrák esetén az esetleges, hólyagon kívüli terjedés vagy távoli áttétek keresése miatt kiegészítő vizsgálatokat szükséges végezni. A kontrasztanyag CT vagy MR megmutatja, ha a daganat áthatolt a hó-

lyagfalon, nyirokcsomó-megnagyobbodást, májattétet okozott, vagy ráterjedt a szomszédos szervekre, méhre, hüvelyre, prosztatára, ondóhólyagra, végbélre vagy a has, illetve a kismedence falára. A tüdőáttétek kimutatására mellkasröntgen-felvételt készítettünk, de kétes esetben tüdő CT-vizsgálat javasolt. A csontáttét gyanúját a vérben a csont lebomlási markerek szintjének emelkedése alátámasztja, bizonyítására csontszcintigráfiát végzünk. Bizonyos esetekben szükség lehet célzott röntgen- vagy CT-vizsgálatra (1-7).

A diagnosztikában használatos módszer még az intravénás urográfia is, mely azonban nem elsődleges vizsgálat. Jelentősége akkor lehet, ha felmerül a gyanú, hogy a húgyhólyagrak felső húgyúti üregrendszeri daganattal társul. Ilyen esetben célszerű vizsgálat a kontrasztanyag CT, mely jóval információgazdagabb képet nyújt.

Szöveti diagnózis

Végleges, biztos diagnózis csak a daganat transuretralis eltávolítása, illetve méretétől függően biopsia után végzett hisztológiai vizsgálat során adható. A hólyagtumor transuretralis sebészi kezelése mind primer, mind pedig recidív tumor esetében lehetséges (1, 2). E beavatkozás többnyire gyógyító, kuratív céllal történik, de az előbbieket szerint szolgálhatja a pontos patológiai diagnózis felállítását is. A TUR a tumor hólyagba betüremkedő részének kimetszésén túl, a tumoralap és a határos normál szövet (beleértve az izomréteget) eltávolítását is magába foglalja. A műtétet endoszkópos módszerrel a cisztoszkóphoz hasonló műszerrel lehet elvégezni. Az úgynevezett rezektoszkóp abban különbözik a cisztoszkóptól, hogy egy revolver-

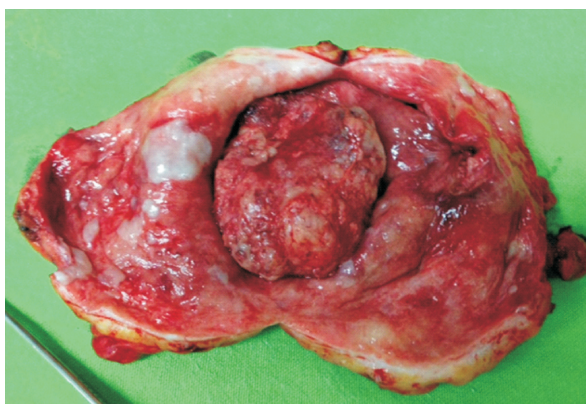
rel, a műszer végén elhelyezkedő U-alakú vágó kacsot lehet mozgatni. Ebbe a vágó kacsba elektromos áramot vezetve – amit egy lábpedállal lehet szabályozni – az intravezikulális szövetek leszeletelhetőek, illetve a kapillárisok vérvései elektrokoagulálhatók. Biológiai viselkedés alapján a hólyagrakokat két nagy csoportba sorolhatjuk. A nem-izominvazív (korábbi nomenklátúra szerint felületes – Ta és T1), és az izominvazív típus (T2-4), melyet további alcsoportokra lehet bontani. A két fő csoport biológiai viselkedése, prognosztikája, a beteg életkilátása, a daganat áttétképző hajlama annyira különbözik, hogy szinte két külön entitásról lehet beszélni (2. ábra) (3, 5, 6).

Következtetések

A hólyagrak a második leggyakoribb urológiai rosszindulatú daganat, mely előfordulása világszerte növekszik. A betegség korai felismerésével, kezelésével a kuratív ellátás lehetősége és az életminőség megtartása érhető el. A sikeres terápia központi kérdése a korai diagnosztika, így a beteggel elsőként találkozó családorvos vagy szakorvos szerepe nagyon fontos. Miután a hólyagrak leggyakoribb tünete a vérvizelés, továbbra is alapelvként követhető, hogy amíg azt a vizsgálatainkkal ki nem zártuk, mindig az uroetikus rendszer daganatára kell gondolnunk. A diagnosztika legfontosabb lépcsője a hólyagtükrözés, de a képalkotó vizsgálatok és a molekuláris diagnosztika fejlődése reményt ad arra, hogy idővel az invazív vizsgálatok száma visszaszorulhat.

Irodalom

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; 9(6):997-1008.
2. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA; European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59(6):1009-18.
3. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Lebret T, Ribal MJ, Sherif AM. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. *Eur Urol*. 2013 Apr 2. (megjelenés alatt)
4. Szabó I, Nyirády P. Asymptomatic bladder cancer evaluated by gynecological sonography. *Orv Hetil* 2005; 146(9):425-7.



2. ábra. Nagykiterjedésű hólyagtumor nyílt műtéti eltávolítás után

5. Romics I. Hólyagdaganatok. In.: Romics I. (szerk). Az urológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; 129-137.
6. Pajor L., Bajory Z. A noninvazív hólyagdaganat kezelése. A Magyar Urológia Irányelvei. Szeged, 2010; 1-7.
7. Pajor L., Bajory Z. Az izominvazív és áttétes hólyagrák sebészi kezelése. A Magyar Urológia Irányelvei. Szeged, 2009; 7-12.
8. Szendrői A. A vesemedence és a vesevezeték rosszindulatú daganatai. Magyar Orvos 2012; 20(1-2):33-34.
9. Majoros A. Az inkontinencia konzervatív kezelése. Orv Hetil 2005; 146(49):2509-11.
10. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, Buckley R, Soloway M, Akaza H, Böhle A. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. J Urol 2011; 186(6):2158-67.
11. Pytel A, Schmeller N. New aspect of photodynamic diagnosis of bladder tumors: fluorescence cytology. Urology 2002; 59(2):216-9.
12. Szűcs M, Telekes A, Nyirády P, Székely E, Romics I. Az emlődaganat húgyhólyag-metasztázisa. Uroonkológia 2010; 7(1):10-13.
13. Berczi Cs, Tóth L, Tóth Cs. Húgyhólyagban kialakult leiomyoma. Endoscopy 2004; 7:31-2.
14. Szendrői A, Székely E, Romics Imre: Húgyhólyagból kiinduló pecsétgyűrűsejtes rák. LAM 2008; 18(5): 379-383.
15. Sun JM, Sung JY, Park SH, Kwon GY, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, Jo J, Choi HY, Lim HY. ERCC1 as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy. BMC Cancer 2012; 22;12:187.
16. Szarvas T, Jäger T, Laszlo V, Kramer G, Klingler HC, Vom Dorp F, Romics I, Ergün S, Rübber H. Circulating Angiostatin, bFGF, and Tie2/TEK Levels and Their Prognostic Impact in Bladder Cancer. Urology 2012; 80(3):737.e13-8.
17. Riesz P. Új diagnosztikai és prognosztikai vizsgálatok a húgyhólyag rosszindulatú daganatain. Uroonkológia 2011; 8(1):10-12.
18. Szűcs M., Székely E., Mavrogenis S., Szendrői A., Romics I.: Daganatmetasztázisok urológiai szervekben. Uroonkológia 2008; 5(2):34-41.
19. Horvath A, Mostafid H. Therapeutic options in the management of intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2009; 103(6):726-9.
20. Kovács A, Szolnoki G, Szapanidisz J, Wabrosch G. A fotodinamias diagnosztika (PDD) bevezetése felületes hólyagdaganatok eseteiben osztályunkon (első vizsgálatainkkal szerzett tapasztalataink előzetes közleménye). Magy Urol 1999; 11(2):155-162.
21. Messing EM, Teot L, Korman H, Underhill E, Barker E, Stork B, Qian J, Bostwick DG. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. J Urol 2005; 174(4 Pt 1):1238-41.
22. Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, Denzinger S. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. Eur Urol 2007; 52(1):142-7.
23. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. J Urol 2004; 171(1):135-8.

Invazív hólyagdaganat: esély a túlélésre a korai cystectomya

Muscle invasive bladder cancer: early cystectomy is a chance for survival

Horváth András, Keszthelyi Attila

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

E-levél: drhorandris@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* A húgyhólyagrák kezelése komplex feladat, hiszen míg a felületes daganatok esetén az endoszkópos resectio és lokális instilláció választandó, addig izominvazív daganatoknál a radikális hólyageltávolítás a fő szerep. A két betegcsoport kezelése jelentősen különböző terhet jelent mind a beteg (műtéti megterhelés, szövődmények, életminőség), mind az egészségügy (dolgozók, finanszírozás) számára. Mindezeket szem előtt tartva a legnehezebb feladat annak a határvonalnak a megállapítása, amikor az endoszkópos, kisebb megterhelést jelentő kezelés helyett a beteget radikális nagyműtét felé irányítjuk. *Megbeszélés:* A radikális cystectomya három alapvető indikációs területét különböztetjük meg. A legtöbbet vitatott kérdés a felületes hólyagtumrok esetén végzett radikális hólyageltávolítás. Jelen irányelvek szerint BCG refrakter magas rizikójú felületes daganatok esetén indokolt a radikális hólyageltávolítás, hiszen a cystectomya késleltetése csökkenti a daganat specifikus túlélését. A második indikációs csoportba tartoznak azok az izominfiltratív hólyagtumrok, amelyeknél staging vizsgálatok során távoli áttét nem igazolódik. Ezeknél a betegeknél a standard, elsődleges kezelés a hólyag radikális eltávolítása és a nyirokcsomók kiterjesztett kimetszése. A cystectomya 3 hónapon túli késleltetése szignifikánsan rontja a recidívamentes, valamint a teljes túlélést, és befolyásolja a választható vizeletelvezési módszert is. Kiemelendő, hogy daganat specifikus túlélés mellett az életminőség tekintetében sem igazolódott különbség a Bricker hólyag (uretero-ileo-cutaneostomia) és az orthotopicus hólyagképzések között. Radikális cystectomya végezhető végül palliatív indikációval. Inoperábilis, lokálisan előrehaladott (T4b) esetben cystectomya általában nem ajánlott, csak súlyos, máshogyan nem kezelhető tünetek (vérzés, fájdalom, dysuria, vizelet obstrukció) esetén jöhet szóba. Nemzetközi és hazai adatok alapján a lakosság számához viszonyítva jelentősen kevesebb cystectomiát végzünk Magyarországon, és előrehaladottabb állapotban kerülnek műtetre a betegek. Az irányelvek szigorú betartásával, a cystectomiák korai stádiumban való felvállalásával és a betegek centrumokban történő operálásával jelentősen javíthatjuk a jelenleg fennálló előnytelen magyarországi helyzetet.

KULCSSZAVAK hólyagrák, izominvazív hólyagtumor, radikális cystectomya

SUMMARY *Introduction:* The treatment of bladder cancer is a complex duty. Superficial bladder cancer treatment consists of transurethral resection of the tumour and intravesical kemoinstillation, while the main therapy for muscle invasive bladder cancer is radical cystectomy. The treatment of these two groups loads a different burden on the patient (surgical burden, complications, quality of life) and on the health care as well. The most difficult thing is to set up a borderline where the treatment has to turn from the less invasive endoscopic procedure to radical surgery. *Discussion:* There are three major indications for radical cystectomy. The most controversial question is the role of radical cystectomy in the treatment of superficial bladder cancer. According to the current guidelines in case of BCG refractor high risk superficial bladder cancer radical cystectomy is indicated, as the delay of cystectomy decreases the overall survival. The second indication group is muscle invasive bladder cancer, where distant metastasis was not proven by the staging examinations. In these cases the gold standard treatment is radical cystectomy and extended lymphadenectomy. The delay of radical cystectomy over 3 months decreases the recurrence free and overall survival, and also affects the type of urinary diversion. Difference in tumor specific survival and quality of life was not proven between uretero-ileo-cutaneostomy and orthotopic urinary diversion. Radical cystectomy can be performed finally with palliative indication. In patients with inoperable locally advanced tumours (T4b) primary radical cystectomy is a palliative option, when symptoms like bleeding, pain, dysuria, urinary obstruction cannot be solved with other treatment options. According to international and hungarian statistics much less ammount of cystectomies are performed in Hungary and more advanced cases are operated. Choosing treatment strictly according to the guidelines, performing cystectomies at early stages (high risk BCG refractor), treating patients in high volume centers can improve the disadvantageous hungarian situation.

KEY WORDS bladder cancer, non-muscle invasive bladder tumour, radical cystectomy

Rövidítések:

CIS carcinoma in situ
BCG Bacillus Calmette Guérin

Bevezetés

A húgyhólyagrák a második leggyakoribb urológiai malignus megbetegedés (1). Kezelése komplex feladat, hiszen felületes daganatok esetén endoszkópos húgy-csővön keresztüli resectio és lokális instilláció (kemo-

vagy immunterápia) a választandó kezelés fő irányvonalá. A beteg számára viszonylag kis megterhelést jelentő endoszkópos műtétet követően a kezelés legfontosabb feladata a gyakori recidívák megelőzése, illetve az izominvazív daganattá történő progresszió meggátolása. Ennek megfelelően az alacsony és közepes rizikócsoportba tartozó felületes daganatoknál a transurethralis resectiót követően lokális kemoinstillációt (mitomycin, farmorubicin, doxorubicin) alkalmazunk a recidívák mértékének csökkentésére. Magas rizikócsoportú betegeknél az endoszkópos műtétet követően lokális immunterápia (BCG kezelés) végzendő, mely kezelés mellékhatásai kifejezettebbek a lokális kemoterápiával szemben, de ennek segítségével nagyobb eséllyel meggátolható a progresszió kialakulása izominvazív daganattá. Számos kutatás folyik alacsony és magas grádusú hólyagdaganatok differenciálásban szerepet játszó markerekről pl. claudinok, melyek a jövőben segítséget jelenthetnek a megfelelő kezelés kiválasztásában (2).

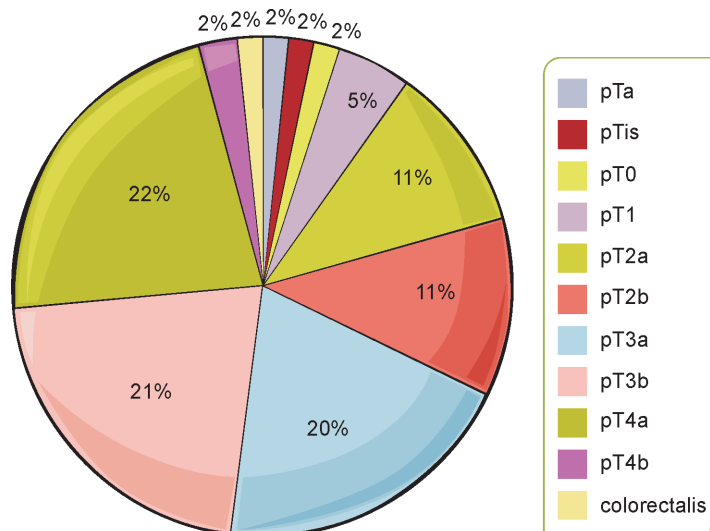
A húgyhólyagrak komplex ellátásának másik oldala az izominvazív daganatok kezelése, ahol a radikális hólyageltávolítás a fő szerep. E betegcsoport kezelése jelentős terhet jelent mind a beteg (műtéti megterhelés, posztoperatív szövődmények, életminőség), mind az egészségügy (dolgozók, finanszírozás) számára. Mindezeket szem előtt tartva a legnehezebb feladat annak a határvonalnak a megállapítása, amikor az endoszkópos, kisebb megterhelést jelentő kezelés helyett a beteg radikális nagyműtét felé irányítjuk.

Összefoglalónk célja azon betegcsoportok meghatározása, akiknél az aktuális irányelvek és kutatási eredmények szerint radikális cystectomya végzendő, hiszen

ezeknél a betegeknél a műtét magas rizikójú szövődményei ellenére az egyetlen kuratív kezelési lehetőség a radikális cystectomya.

Megbeszélés

A radikális cystectomya három alapvető indikációs területét különböztetjük meg. A legtöbbet vitatott kérdés a felületes hólyagtumorok esetén végzett radikális hólyageltávolítás. Az aktuális európai urológiai irányelvek szerint multiplex és/vagy 3cm-nél nagyobb daganatok, T1G3 és CIS (carcinoma in situ) daganatok kombinációja, recidív T1G3 daganatok, prostaticus húgycsővet érintő daganatok és micropapillaris urothelialis carcinoma szövettani típusú daganatok esetén mérlegelendő a radikális cystectomya (3-4). E betegek közös jellemzője a progresszió kialakulásának fokozott veszélye. Tekintettel a radikális cystectomyához társuló magas szövődménylehetőségre és a műtétet követő életminőség romlásra ezeknél a betegeknél radikális cystectomya csak válogatott esetekben ajánlott. A radikális hólyageltávolítás elvégzése azonban egyértelműen javasolt a magas rizikócsoportú (T1G3, CIS), BCG-refrakter felületes daganatok esetén, ahol lokális BCG immunterápiát követően a betegség kiújul (*B ajánlás*). Felületes daganat esetén végzett cystectomya 5 éves betegség specifikus túlélése kb. 80% (5-6). *Hautmann és munkatársai* T1G3 stádiumú betegeknél végzett cystectomyák mintegy 20,2%-ban észleltek a korábbi szövettani eredményhez képest történő magasabb szövettani stádiumba sorolást, mely szintén alátámasztja a felületes hólyagtumor esetén végzett radikális cystectomya szükségességét. Vizsgálatuk során emellett korai (3



1. ábra. Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán 2006-2012 között végzett radikális cystectomiák kórszövettani megoszlása

hónapon belüli) hólyageltávolítás esetén 78,7%-os 10 éves daganat specifikus túlélést észleltek szemben a késleltetett cystectomiás csoportban észlelt 64,5%-kal (7). BCG refrakter magas rizikójú felületes daganat esetén a hólyageltávolítás késleltetése tehát csökkenti a daganat specifikus túlélést (8). *Solsona és munkatársai* T1G3 vagy CIS stádiumú betegeknél végzett radikális hólyageltávolítás során a progresszió szempontjából a legfontosabb prognosztikai faktornak a lokális BCG kezelés után 3 hónappal kialakult recidívát találták (9). Raj és munkatársai hasonló vizsgálatában a radikális cystectomia szignifikáns túlélési előnyt jelentett (8). Kiemelendő emellett, hogy a felületes daganatból progrediáló izominvazív tumor esetén a daganat specifikus túlélés csökken (35%) (10).

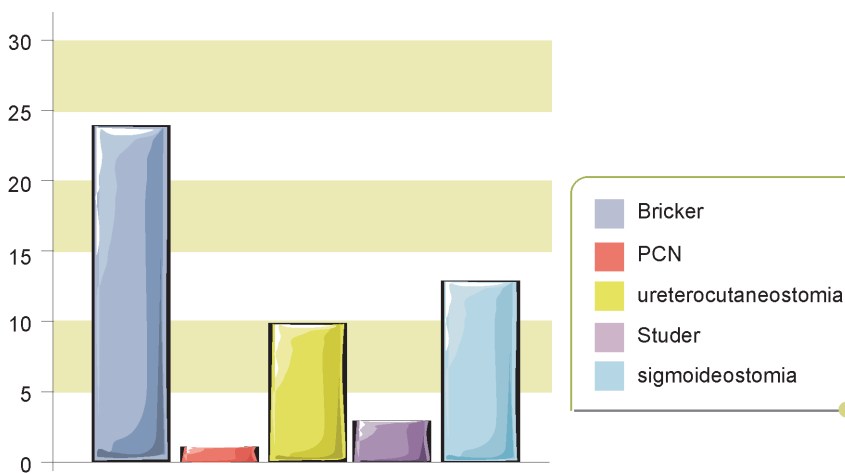
A második indikációs csoportba tartoznak azok az izominfiltratív hólyagtumороk, amelyeknél a stádium-meghatározó vizsgálatok során távoli áttét nem igazolódik. Diagnosztikai szempontból kiemelendő a cystoscopia és a megfelelően elvégzett (izomréteget érintő) endoszkópos hólyagresectio jelentősége, valamint ezt követően a stádium meghatározás céljából végzett mellkasi, hasi, kismedencei CT-vizsgálat, melyek elengedhetetlenek a prognózis meghatározására, és a megfelelő terápiaválasztás céljából (2b evidencia). CT-vizsgálat során meghatározásra kerül a daganat lokális kiterjedése, a nyirokcsomó érintettség (bár ennek szenzitivitása és specificitása alacsony), a felső húgyutakra terjedés és a távoli metastasisok (máj, tüdő) jelenléte.

Lokalizált izominvazív daganat (T2-T4a) standard, elsődlegesen választandó kezelése a hólyag radikális eltávolítása és a nyirokcsomók kiterjesztett kimetszése (A ajánlás). *Chang és munkatársai* retrospektív vizsgálatukban (153 beteg) a radikális cystectomia 90 napon

túli késleltetése esetén 52%-ról 81%-ra növekvő extravesicalis tumorterjedést észleltek (11). A recidívamentes túlélés és a teljes túlélés pedig szignifikánsan jobb volt 3 hónapon belül operált betegcsoportban *Sánchez-Ortiz és munkatársai* anyagában (12). A radikális cystectomia késleltetése emellett befolyásolja a választható vizeletelaterelési módszert is (13).

A radikális cystectomia során végzett nyirokcsomó-eltávolítás mértéke szempontjából kiemelendő, hogy *Studer és munkatársai* kiterjesztett lymphadenectomia esetén szignifikánsan jobb 5 éves recidívamentes túlélést tapasztaltak, szemben a limitált lymphadenectomián átesett betegekkel (14).

A vizeletelaterelés formájának kiválasztása összetett feladat, itt a beteg tájékoztatását követően a beteg kérésétől kezdve, a lehetséges alternatívák részletes vizsgálatán át vezet az út az igazán ideális változat kiválasztásához. Hazánkban leggyakrabban alkalmazott vizeletelaterelési módszer az ureteroileocutaneostomia (Bricker-hólyagképzés), mely során egy inkontinens vizeletelaterelő stomát hozunk létre. Leggyakoribb korai komplikációk közé tartoznak a húgyúti infekció, a pyelonephritis és az ureterointestinalis anastomosis elégtelensége vagy szűkülete. Későbbi komplikációkhoz főként a stoma és a felső húgyutak morfológiai és funkcionális károsodása tartozik. Másik lehetséges vizeletelaterelés az orthotopicus bélhólyagképzés, mely egy kontinens vizeletelaterelési módszer, ahol a beteg a húgycsövén keresztül üríti a vizeletet. Későbbi komplikációi közül fontos a nappali (8–10%) és éjszakai (20–30%) inkontinencia, az ureterointestinalis szűkület (3–18%), a vizelet retentio (4–12%), az anyagcsere-zavarok és a B₁₂-vitamin-hiány. Jelentős komorbiditás, idős életkor esetén uretero-cutaneostomia készíthető,



2. ábra. Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán 2006-2012 között operált pT3 stádiumú radikális cystectomiák vizeletelaterelésének megoszlása

mely során stoma stenosis lehetőségével kell számolni, azonban mivel a műtét során bélresectio nem történik, így a komplikáció arány jelentősen kevesebb. Daganat-specifikus túlélés tekintetében nem tapasztaltak különbséget a Bricker-hólyag és az orthotopicus hólyagképzés között (15). Kiemelendő, hogy életminőség tekintetében sem igazolódott különbség a Bricker-hólyag (uretero-ileo-cutaneostomia) és az orthotopicus hólyagképzések között.

Radikális cystectomya jelentős megterhelést jelent a beteg számára, így a megfelelő indikáció felállítása, a vizeletelterelés módjának kiválasztása kulcs fontosságú a beteg jövője szempontjából. Perioperatív mortalitás kb. 3%-ban, korai komplikáció (1–3. hónap) 28%-ban észlelhető. Az 5 éves recidívamentes túlélés 58%, az 5 éves daganat-specifikus túlélés pedig 66%. Vizsgálatok igazolják, hogy nagy esetszámú centrumokban, gyakorlott operatőr esetén az előbb említett morbiditási és mortalitási arány csökken, így e műtéti típus végzése mindenképpen centrumokban ajánlott (16).

Radikális cystectomya végezhető végül palliatív indikációval is. Inoperábilis, lokálisan előrehaladott (T4b) esetben cystectomya általában nem ajánlott, csak súlyos, máshogyan nem kezelhető tünetek (vérzés, fájdalom, dysuria, vizelet obstrukció) esetén jöhet szóba.

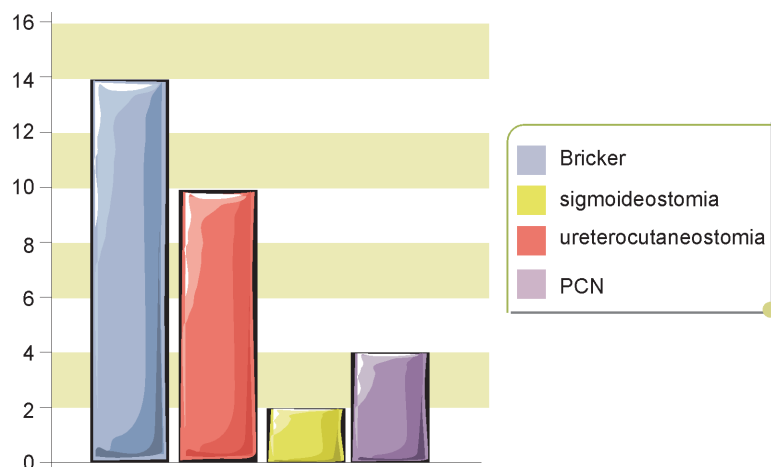
Izominvazív hólyagdaganatoknál a radikális cystectomián kívüli más alternatív kezelések hatékonysága korlátozott, így a kemo- és radioterápia neoadjuváns vagy adjuváns lehet, a radikális cystectomya elvégzése kiemelendő. Izominvazív daganatoknál radioterápia csak akkor jöhet szóba, ha a beteg nem alkalmas cystectomiára (B ajánlás), kemoterápia egyedüli alkalmazása pedig nem ajánlott (A ajánlás).

Neoadjuváns kezeléseket tekintetében a kemoterápia ajánlott T2-T4a, cN0M0 stádiumú betegek esetén, mely mindig ciszplatin alapú (A ajánlás). A neoadjuváns kemoterápia előnye, hogy a mikrometasztázisok mennyisége csökkenhet, cystectomya előtt a kemoterápia általában jobban tolerálható és a patológiai status javulhat. A Nordic Study (620 beteg) eredménye alapján a neoadjuváns kemoterápiának nincs jelentős mellékhatása, mely befolyásolná a cystectomya kivitelezhetőségét (17). Hátránya pedig, hogy a kemoterápiára nem reagáló betegeknél a cystectomya ideje eltolódik, mely ronthatja a betegség kimenetelét (12). Neoadjuváns radioterápia hatásáról számos vizsgálat ismert ellentétes eredményekkel. Jelen irányelvek szerint nem javítja szignifikánsan a túlélést (2 evidencia) és ennek megfelelően nem ajánlott radikális cystectomya előtt (A ajánlás).

Az adjuváns kezeléseket tekintetében a kemoterápia indikációja jelenleg is vizsgálatok tárgyát képezi. Nincs egyértelmű adat, mely igazolná annak rutinszerű alkalmazását. Az adjuváns kemoterápia és a relapszus kapcsán megkezdett kemoterápia között nem találtak egyértelmű különbséget a teljes túlélés tekintetében, mely igazolná valamelyik kezelés superioritását.

A radikális cystectomya elvégzése különösen ajánlott egyes szövettani típusok például laphám carcinoma, carcinosarcoma vagy adenocarcinoma esetén, amelyekre a kemoterápiás hatás különösen gyenge.

Nemzetközi és hazai adatok alapján a lakosság számához viszonyítva jelentősen kevesebb cystectomiát végzünk Magyarországon, és előrehaladottabb állapotban kerülnek műtétre a betegek. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2006 és 2012 között végzett radikális cystectomiák adatait feldolgozva 22%-ban



3. ábra. Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán 2006–2012 között operált pT4 stádiumú radikális cystectomiák vizeletelterelésének megoszlása

T2, 41%-ban T3, 24%-ban T4 daganat miatt történt a beavatkozás (1. ábra). Vizeletelterelés módjának tekintetében pedig azt tapasztaltuk, hogy az előrehaladottabb esetekben orthotopicus hólyagképzés már nem volt alkalmazható, viszont emelkedett az ureterocutaneostomiák aránya (2., 3. ábra).

Gray és munkatársai a National Cancer Database adatai alapján 2004-2008 között az Amerikai Egyesült Államokban izominvazív hólyagtumor miatt kezelt betegek adatait dolgozták fel, mely során azt tapasztálták, hogy 44,9%-ban történt cystectomy (neoadjuváns/adjuváns kemoterápiával vagy anélkül) (18). 5,3%-ban alkalmazták sugár és kemoterápia kombinációját. Monoterápiaként pedig 10%-ban történt kemoterápia, valamint 2,3%-ban sugárkezelés. Az életkor előrehaladtával a radikális cystectomiák arányának csökkenését, a radioterápia és a megfigyelés arányának növekedését, a kemoterápiák számának stagnálását észlelték. Érdekes adat, hogy afroamerikaiak és biztosítással nem rendelkezők esetén kisebb, míg privát biztosított betegeknél nagyobb számban végeztek hólyageltávolítást. Oktató intézetekben és onkológiai centrumokban nagyobb arányban választották a radikális cystectomy elvégzését.

A nemzetközi és hazai adatok összevetése alapján a radikális cystectomiák számának fokozatos emelésére lenne szükség Magyarországon. Az irányelvek szigorú betartásával, a cystectomiák korai stádiumban való felvállalásával és a betegek centrumokban történő operálásával jelentősen javíthatjuk a jelenleg fennálló előnytelen magyarországi helyzetet.

Irodalom

- Riesz P. A húyhólyag rosszindulatú daganatai. Magyar Orvos. 2011; 19(9):35-6.
- Torzsok P, Riesz P, Kenessey I, Szekely E, Somoracz A, Nyirady P, et al. Claudins and ki-67: potential markers to differentiate low- and high-grade transitional cell carcinomas of the urinary bladder. J Histochem Cytochem. 2011 Nov; 59(11):1022-30.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006 Mar; 49(3):466-5; discussion 75-7.
- Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol. 2009 Nov; 182(5):2195-203.
- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol. 2006 Aug; 176(2):486-92; discussion 91-2.
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003 Feb 15; 21(4):690-6.
- Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). World J Urol. 2009 Jun; 27(3):347-51.
- Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2007 Apr; 177(4):1283-6; discussion 6.
- Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int. 2004 Dec; 94(9):1258-62.
- van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol. 2011 Sep; 60(3):493-500.
- Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA, Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol. 2003 Oct; 170(4 Pt 1):1085-7.
- Sánchez-Ortiz. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol. 2003; 169(1):110-5.
- Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol. 1998 Jun; 159(6):1845-50.
- Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol. 2008 Mar; 179(3):873-8; discussion 8.
- Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. J Urol. 2003 Jan; 169(1):177-81.
- Eastham JA. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? Urol Oncol. 2009 Jul-Aug; 27(4):417-21.
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol. 2004 Mar; 45(3):297-303.
- Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efstathiou JA, Lin CC, Zietman AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. Eur Urol. 2013 May; 63(5):823-9.

Urológiai beteg rehabilitációja vizeletes stoma készését követően

Rehabilitation of the Urinary Stoma Patient

Keszthelyi Attila

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

E-levél: attilakeszthelyi@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az urológiai beavatkozások egyik legbonyolultabbja a vizeletelterelésével járó műtét. Nehézségét nemcsak a műtéti technika bonyolultsága, a műtét hossza, az esetlegesen halmozottan jelentkező szövődmények adják, hanem a beteg műtét utáni ellátása is. Az urológia gyakorlatban vizeletes stoma készésére kerülhet sor neurogén hólyagbetegség, idült gyulladásos kórképek végső megoldásaként, azonban leggyakrabban hólyagtumor radikális műtéje során végezzük. A rehabilitáció során célunk egyénre szabottan, a többféle lehetőségből a beteg számára a leginkább kezelhető segédeszköz kiválasztása, ezen segédeszköz használatának bemutatása és működésének ellenőrzése. A helyesen megválasztott stomával a beteg újra teljes értékű életet él.

KULCSSZAVAK hólyagdaganat, urostoma, rehabilitáció

SUMMARY One of the most complicated urinary surgeries is the operations shunting the urine (urostoma). The reason for their difficulties must be traced in not only the complicity of the surgery techniques, the length of the surgery or the higher possibility of the probable complications but also in the postoperative treatment of the patients. In the urological practice we can carry out urostoma operations in the case of neuropathic bladder diseases, chronic inflammation diseases (as the last option), however, most frequently it is performed in the case of urinary bladder tumors after the radical prostatectomy. During the rehabilitation, our aim is to find the best equipment for the patient, to instruct the patient how to use it, and to control how the patient manages. If we choose the stoma properly, the patient will be able to have a normal life.

KEY WORDS urinary bladder tumor, urostoma, rehabilitation

A húgyhólyag eltávolítására (cystectomiára) a leggyakrabban hólyagizomzatba törő daganat esetén kerül sor, jóval ritkább azon esetek száma, mikor neurogén hólyagműködés, idült gyulladásos folyamatok utolsó terápiás lépéseként végezzük. Az urológiai műtétek közül az egyik legbonyolultabb a húgyhólyag eltávolítása. A nehézségét a műtét összetettsége adja, hiszen a hólyag kivétele önmagában sem egy könnyű és rövid feladat, azonban ez csak az első lépés. Egyidejűleg a hólyag vizeletürítő, tároló funkciójáról is gondoskodni kell. Amennyiben hasfali vizeletelvezetés (urinstoma) kialakítása a döntés, a műtét után a betegnek a stoma kezelését is meg kell tanítani, hiszen a mindennapjaihoz hozzá fog tartozni. A radikális műtét így a beteg és a beteggel együtt élők életében is fordulópontot jelent, hiszen a stoma ellátása otthon, a friss műtét után ritkán sikerül egyedül. Ezért javasolt a vizeletelterelés formáját nemcsak a beteggel, hanem a hozzátartozókkal is egyeztetni.

A rehabilitáció idegen szó, ha lefordítjuk, már tudjuk is hogy mi a feladatunk: újra „ügyes”, önmaga ellátására alkalmasnak tenni a hólyageltávolításon átesett embertársainkat.

A daganatos betegek műtéte során az elsődleges szempont a tumor mentesség elérése. A hólyag eltávolítása, valamint a vizeletelterelési formák jelentős pszichés változást eredményeznek. A műtét utáni életminőségét a rehabilitáció fogja meghatározni. A sikeres rehabilitáció feltétele a megfelelő sebészi eljárás, de legalább ilyen fontos a gyógyászati segédeszközök választékának ismerete és ezek alkalmazása is.

A hólyag eltávolítása után többféle lehetőség kínálkozik a vizelet elvezetésére (1. táblázat). A kontinens vizelettároló képzésének az indikációs területe igen szűk. Az életminőségi vizsgálatok alapján ugyanis kiderült, hogy előnyösebbnek csak elméletileg tűnnek. A kontinens stoma hátránya, hogy a beteg számára jelentősen nagyobb megterhelést jelent. A nagyobb teher

már a műtét alatt jelentkeznek, ezek a beavatkozások jelentősen hosszabbak, nagyobb gyakorlatot igényelnek az operáló csapattól is. A posztoperatív időszakban a szövődményeket korai és késői csoportra oszthatjuk időbeli előfordulásuk és minor-major csoportra súlyossági szintjük szerint. Az egyik leggyakoribb szövődmény az inkontinencia, így nem lehet csodálkozni azon, hogy a betegek elégedettségi szintje nem magasabb a húgycsővön át történő vizelést jelentő ileum hólyag (orthotop hólyag), mint a hasfali stomával rendelkező megoldásoknál (1, 2).

1. táblázat. Vizeletelaterelési formák cystectomy után

1. Kontinens
 - a) hasfali szájadékon át katéterezhető bélből képzett hólyag
 - b) húgycsővön át ürítő (orthotop) bélhólyag
2. Inkontinens
 - a) bélkacs közbeiktatásával a hasfalra kivezette vizeletelaterelés: ureteroileocutaneostomia (Bricker hólyag)
 - b) az ureter(ek) hasfalra történő közvetlen kivezetése: ureterocutan stoma

A cystectomiát követően akár inkontinens, akár kontinens hasfali vizeletelaterelés történik, a beteg számára új, ismeretlen, megtanulandó körülményt jelent a vizelet kezelése. Az életvitelt jelentősen befolyásolja, hogy a beteg miként tud az új vizeletürítési helyzetekhez alkalmazkodni, akár a kontinens, akár az inkontinens forma miatti segédeszköz kezelést kell helyesen végeznie. A vizeletürítés mellett további jelentős kérdés a nemi élet változása, a „test-kép” új formájának a megtanulása. Szinte valamennyi cystectomián átesett betegnél anyagcsere változással is számolni kell, így a sav-bázis anyagcsere Astrup-vizsgálattal történő rendszeres ellenőrzése, szükség szerint az acidosis bikarbonáttal (szódabikarbóna) történő kezelése meghatározó a megfelelő általános állapot fenntartásában.

A rehabilitáció során ennek az új vizelési formának a megtanítása az alapvető cél. A helyes rehabilitáció vezetheti vissza a beteget eredeti munkahelyére, mindennapi tevékenységeihez.

Az inkontinens vizeletelaterelések során a beteg rehabilitációja szempontjából kulcskérdés, hogy hogyan tudja kezelni a vizeletet. A vizelet záró rendszer híján folyamatosan csurog a külvilág felé, a beteg a testfelületre ragasztott stomarendszer segítségével tudja csak ezt felfogni. A stoma görög szó, nyílást, szájadékot jelent. Míg a helyesen felhelyezett, ápolts stoma lehetőséget teremt a beteg számára az emberi kapcsolatok műtét

utáni ismételt felvételére, addig a hibásan használt, eresztő stoma, a vizeletszagú ruházat a beteg teljes izolációját és így végül is a műtét sikertelenségét fogja jelenteni.

A stoma viselése során kulcskérdés: **sikerül-e vizeletzáró kapcsolatot teremteni a vizelettároló rendszer és a bőr között.**

A vizelettartók két nagy csoportra oszthatók: *egy és két részes stomaszákokra* aszerint, hogy a bőrre tapadó felületük egybe van-e építve a vizeletgyűjtő zsákkal vagy külön rendszert képez.

2. táblázat. Stoma alaplapok csoportosítása

1. Rögzítő anyag szerint:
 - a) normál tapadású
 - b) extra erős tapadású
2. Alakja szerint:
 - a) sík profil (előbottusuló bél esetén)
 - b) enyhén konvex (a bőr szintjében vagy minimális behúzódást mutató stomához)
 - c) mély konvex (a bőr szintje alá behúzódott stomához)
3. Nyílás mérete alapján
 - 10-55 m átmérőig kivágható stomanyílás

Mind az egy, mind a kétrészes vizeletelvezető rendszereknek közös tulajdonsága, hogy a bőrhöz egy tapadó felület segítségével rögzülnek. Ezen tapadó felületnek a stomaszák fixálásán kívül még egy fontos szerepe van, anyaga nem csupán szövetbarát, de ápolja is a bőrt a stomanyílás körül. Az egyrészes segédeszköznél a tapadó felületet közvetlenül a stomaszákra vitték fel, így cserélni csak egyszerre lehet az egész rendszert. A két részes eszközöknél az alaplapon van a tapadó réteg, erre az alaplapra kell rápattintani a vizeletgyűjtő zsákot. Itt csere esetén az alaplap a betegen marad, a vizeletgyűjtő zsákot külön is lehet cserélni.

Annak kiválasztása, hogy egy vagy két részes zsákot kapjon a beteg, több tényező mérlegelésének az eredménye. A műtétet követő korai szakban szívesebben alkalmazzuk a két részes zsákokat. Ekkor ugyanis naponta többször is szükség van arra, hogy a stoma állapotát ellenőrizzük, a katéter síneket átmoszuk. A stoma, ha egyrészes lenne, valamennyi kontroll alkalmával újat kéne felragasztanunk, amennyiben a kétrészes stomarendszer van a betegen, elég csak a zsákot lepattintani, majd a vizsgálat végeztével visszahelyezni.

Abban az esetben is szerencsésebb a kétrészes, ha a beteg bőre érzékenyebb. Ennél a típusnál ugyanis elég az alaplapot 3 naponra cserélni, míg az egyrészes stomarendszer naponra cserére szorul. Ebben az esetben tanácsolhatjuk a betegnek, ha körülményei megen-

gedik, ne ragassza fel rögtön az új lapot, próbálkozzon a bőr szárításával, szellőztetésével. Az egyrészes rendszer valamivel laposabb, így jobban elrejthető, kevésbé feltűnő viseletet ad, akár egy póló alatt is. A kétrészes rendszer a le-föl pattintás lehetősége miatt egy viszonylag keményebb peremmel rendelkezik, ez rigidebb, kevésbé hajlik. Így ha a sokat mozog, szerencsésebb a hajlékony egyrészes segédeszköz rendszer.

Az urinstomák nemcsak anyagukban különböznek a székletes stomáktól, hanem abban is, hogy egy kis leeresztő csappal rendelkeznek. Mind az egy-, mind a kétrészes rendszernél a vizeletgyűjtő zsák katéteres zacskóval köthető össze egy leeresztő csövön keresztül. A katéteres zacskók lábzsákként működnek, így alig észrevehető viselési lehetőséget biztosítanak a beteg számára. A zsák leereszthető, a katéteres zacskóval összeköthető. A zsákokból még fekvő helyzetben sem tud a vizelet a stomához visszafolyni, hála a zacskóban elhelyezett visszafolyás gátlónak. Ez által elkerülhető a



1. ábra. Kellően kiforduló, az alaplap szintjéből előemelkedő bélszakasz



2. ábra. Speciális, a stoma nagyságához átalakított háskötő

tapadó felület felázása és a bőr kipirosodása, fájdalmas gyulladása.

A rehabilitáció sikeréért a műtőasztalon lehet a legtöbbet tenni. A stoma kiképzésére leggyakrabban vékonybél-darab felhasználásával kerül sor, egy viszonylag rövid, 15–20 cm hosszú bélszakaszt iktatva ki a bél folytonosságából. A perisztaltikát figyelembe véve a bélszakasz orális felét bezárjuk, míg aborális végét fogjuk a bőr elé helyezni. Amennyiben ez a vég a bőr elé kiboltusul, nem lehet kérdés a sikeres alaplap-felhelyezés (1., 2. ábra).

Nehezebb a helyzet, ha a bél csak a bőr szintjében van, vagy akár még be is húzza a bőrt. Könnyen előfordulhat ilyenkor, hogy a stoma nyílásán kifolyó vizelet a stoma körüli bőrt irritálja. A gyulladás miatt nehezebb lesz a stomarendszer pontos rögzítése a bőrhöz.

Ha a bőr a stoma környékén árokszerűen behúzódik szinte lehetetlen a szivárgás kizárása. A bőr kis vájulatát biztos megtalálja a vizelet, így könnyedén elfolyik az alaplap alatt a külvilág felé, megkeserítve a beteg és orvosa életét. A kérdés konzervatív kezelését jelenti, ha az alaplap felhelyezésekor a kérdéses területet pasztával tömítjük, így ragasztóanyaggal kitöltve az árkot, megakadályozzuk a vizeletcsorgást. Ezt a lépést egy esetleges korrekciós műtét előtt mindenképpen célszerű elvégezni.

Tekintettel arra, hogy a stoma a beteg bőrére fekszik fel, a tartós betegápolás során kulcskérdés a bőr épségének megőrzése.

A stomával élő betegek leggyakoribb problémája a **stoma környéki bőr gyulladása**. Herlufsen tanulmánya állítja, hogy a stomás betegek majdnem fele küzd ezzel a problémával (3). A stoma körüli bőr irritációjának oka a testnedvek bőrrel történő érintkezése. Amennyiben a bőr gyulladásba kerül a stomalapot nem lehet vízzáróan felragasztani, a ragasztó és a bőr között a szivárgás csak tovább súlyosbítja az egyébként is nagyon kellemetlen irritatív panaszokat.

A stomát a bőr felé egy tapadó felület takarja, ez akadályozza meg a stoma le vagy elcsúszását. Igen fontos tulajdonsága a tapadó rétegnek, hogy hajlékony, a test vonalait rugalmasan követve a bőrrel megfelelő kapcsolatot biztosít.

Amennyiben a segédeszköz egyrészes, ez a tapadó felület a stoma zsákkal egy egységet alkot, így csak egyszerre cserélhető az egész rendszer. Amennyiben az eszköz kétrészes, áll egy alaplapból, melyhez csatlakoztatható, rápattintható a stomazsák.

Az alaplapon lévő tapadó felület nemcsak rögzíti a megfelelő helyzetben a vizeletelvezető rendszert, ha-

nem az egészséges bőrállapotot is fenntart a kiültetett bél körül. Az a tapadó réteg ugyanis hipoallergén, nem irritálja sem anyaga, sem alakja által a stoma körüli bőrt. Kifejezetten előnyös, hogy nemcsak tapad, hanem nedvszívó hatással is rendelkezik. A bőr ugyanis folyamatosan termeli az izzadságot, ha ezt nem tudjuk elpárologtatni, a bőr felázik, meggyengül, így könnyebben sérül. Az alaplap rendszeres cseréje viszont azért fontos, mert a túl hosszú viselet során annyi nedvességet szív magába, hogy a szerkezete feloldódik, így lehetőséget teremt a vizeletnek a bőrbe történő beszívására. A tapadó réteggel rendelkező stomaszások eltávolításánál lényeges kérdés, hogy okoz-e sérülést, marad-e belőle vissza valami a bőrön, hiszen a következő zsákot ismét ugyanerre a helyre kell felragasztani. Amennyiben a stoma körüli bőr irritált, piros, igen fontos a fokozott gondosság a bőr ápolása során. A stomalap cseréjekor a régi alaplapot igen gondosan kell levenni, a bőrről minden szennyeződést eltávolítani. Ehhez semmi képpen sem szabad benzint használni vagy valamilyen oldószeres lemosófolyadékot. A színes, illatos szappanok használata szintén tilos, ezek ebben a helyzetben kifejezetten hajlamosak az allergizálásra. Amennyiben az újonnan felhelyezett zacskó is szivárog, azt mihamarabb cserélni kell, megakadályozva a bőr további igénybevételét.

A stoma korrekt kialakítás esetén is egy potenciális **hasfali gyengítést** jelent, a hasfali nyomásfokozódáskor alkalmat nyújt a bélnek, hogy a kirekesztett kacs mellé kitüremkedjen. A hasfal ezekben a stomás esetekben mindig hajlamos marad sérv képződésére. Természetes, hogy az elsődleges felelősség az operáló orvosé, hogy csak annyira bontsa meg a hasfal statikáját, amennyire az szükséges. A beteg is tud tenni a hernia ellen, kifejezetten javasolt a haskötő viselése, mely a stomás esetekben speciális formájú, a stoma nagyságának megfelelően van kivágva (2. ábra).

Az inkontinens stomák egy további válfaja, amikor belet nem használunk fel, hanem az uretereket közvetlenül a hasfali bőrre szájazzatjuk, és így vezetjük a testfelszínre a vizeletet. Az ureterocutan stoma kialakítása nem jár a bélrendszer intaktóságának a megbontásával,

így a műtét bél szövődményeinek jelentős részével nem kell számolnunk. Ugyanakkor az ilyen jellegű stoma kialakítása csak látszólag egyszerűbb. A leggyakoribb szövődmény, hogy az ureter-bőr-vizelet kapcsolat az ureter hegesedését, beszűkülését eredményezheti. Vékony ureterek esetében különösen hamar jelentkezhet. Ezen esetekben javasolt az uretervég hosszanti bemetszése, az ingujjhoz hasonló mandzsettaformában történő kifordítása, elvarrása. Így széles szájadékot fogunk a bőrhöz kiszegni, biztosítván a későbbi sikeres katéterezést. A műtét során az uréterbe a vesemedencébe érő 7 Ch vastagságú „J” katétert helyezünk, ez biztosítja a vizelet elvezetését. A posztoperatív időszakban ezeknek a csöveknek eltávolítása nem feltétlenül szükséges, sőt inkább kívánatos a síneket megőrizni, amíg csak lehet és idővel, 3 havonta, fél évente cserélni. Az ureterstentek megőrzése rendkívül fontos, mivel sínezik az ureter-bőr kapcsolatot, így akadályozzák meg az ureter beszűkülését. Az ureterre felhelyezhető stoma alaplapok kisebb átmérőjű, 32 mm es belső lyukátmérővel rendelkeznek, így könnyen ráhelyezhetőek az érintett területre. Amennyiben a szájadékképzés során a bőr behúzódik, konvex alaplap felhelyezése válhat szükségessé.

A stomák, stomarendszerek közötti választás szakorvosi feladat. A helyes döntéssel, a vizeletelterelő gyógyászati segédeszközök lehetőségeinek ismeretével sokat tudunk tenni a betegért, élhetővé tesszük számára a kiterjesztett műtét utáni nehéz időszakot.

Irodalom

1. Dutta SC, Chang SC, Coffey SC, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assesment after radical cystectomy. Comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. J Urol. 2002;168:164-167.
2. Hara I, Miyake H, Hara S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer : a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. Br J. Urol Int. 2002; 89:10-13.
3. Herlufsen P. Study of peristomal skin disorders in patients with permanent stoma. Br J Nurs. 2006; 15:854-62.

Újdonságok az uroonkológiában: a daganatok gyógyszeres kezelése

Novelty in the medical treatment of urooncology

Szűcs Miklós

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum

E-levél: szucs.miklos@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az onkológia többi ágához hasonlóan az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésében is jelentős változások történtek. A közlemény röviden összegzi az újdonságokat, különös figyelemmel a célzott daganatgátló kezelésekre

KULCSSZAVAK uroonkológia, gyógyszeres kezelés

SUMMARY Similarly to the other fields of oncology there have been significant changes in medical therapy as well. The article summarizes the novelties, particularly the targeted cancer therapy

KEY WORDS urooncology, medical treatment

Bevezetés

Az onkológiai gyógyszeres kezelésben, az utóbbi években gyökeres változások következtek be. A hagyományos citosztatikus kezeléseket jórészt már felváltották a célzott daganatgátló szerek, amelyek száma folyamatosan nő, és reményeink szerint a jövőben egyre tökéletesebbé tehetik az egyénre szabott daganat gátlást. Tudjuk, hogy a mostani állapot valószínűleg egy hosszabb folyamat elejét jelenti csupán, mégis érdemes végig tekinteni az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésében történt elmozdulásokat.

Vegyük sorra egyenként az urológiai szerveket, és a daganatgátló gyógyszeres kezelésében végbement változásokat.

A vesedaganatok célzott gyógyszeres kezelése

Előfordulásában ugyan nem a leggyakoribb, agresszivitásában viszont vezető helyet foglal el az urológiai daganatok között (1).

A vesesejtes carcinoma (RCC) kb. 80%-a az összes vese eredetű rosszindulatú megbetegedésnek. Annak ellenére, hogy a korai felfedezés lehetőségei a képalkotó eljárások elterjedésével javulnak, a diagnózis időpontjában a betegek 25–30%-ában már jelen van

metasztázis, és a betegek 20–30%-ánál a vesetumor eltávolítása után fejlődik ki áttét. Ezen betegek életkilátásai továbbra is behatároltak, az áttétes veserák világszerte komoly teherrel bír.

A metasztatikus veserák kezelése régóta kihívás, számtalan citosztatikus szert próbáltak ki befolyásolására, lényegében eredménytelenül.

Hasonló kudarc volt a veseágy és az áttétek sugárkezelése, az irradiáció indikációja egyedül csontmetasztázis fájdalomának palliatív csökkentésére maradt meg (2).

Csaknem 20 éve annak, hogy a citokinek alkalmazásával fordulatot reméltünk az áttétes daganat kezelésében. Az interferon és az interleukin alapú tarápia azonban csak a jó állapotú, leginkább egyedüli tüdőáttéttel rendelkező betegeknél értek el szerény eredményeket, kifejezett mellékhatások megléte mellett (3).

További izgatott várakozás övezte tehát az áttétes vesedaganat eredményesebb gyógyszeres kezelését. Az hogy az angiogenezisgátló szerek alkalmazásának szerepe lesz a kezelésben előre „kódolható” volt, hiszen a vesetumor a szervezet egyik legerdősabb struktúrája.

Az RCC kialakulását meghatározó molekuláris történések megértése a kezelés más irányból történő megközelítését, újfajta gyógyszerek előállítását tette lehetővé. Ily módon fejlesztették ki egy erőteljes növekedési

faktor, a vascular endothelial growth factor (VEGF) gátlásán alapuló terápiákat. Azok a jelátviteli útvonalak, amelyek fontos szerepet töltenek be a sejt növekedésében, proliferációjában és az angiogenezisben, mind terápiás célpontként szolgálnak. A célzott daganatellenes kezelésben alkalmazott szerek klinikai bevezetését követően igazolódott ez a várakozás. Az áttétes vesedaganat progressziójára gyakorolt jelentős hatását követően a fázis II. vizsgálatokat követően több szert elsődleges kezelésként regisztráltak, amelyeket legtöbbször a világossejtes áttétes veserákok kezelésénél vizsgáltak (4).

A különböző gyógyszeres kezelések indikációi az immunterápiánál alkalmazott Motzer szerinti prognosztikai besorolás alapján történnek.

Az MSKCC prognózis besorolás az alábbi rizikófaktorokat elemzi: szérum laktát-dehidrogenáz-, hemoglobinszint, a korrigált szérumkalcium, a betegség diagnózisától a randomizációig eltelt idő és a Karnofsky-státus.

Jó, illetve közepes prognosztikai csoportba sorolhatóak, ha a fentiek közül egy vagy két faktor szerepel, magas rizikócsoportba az ennél több (5).

Prognosztikai tényezők

- ▶ Motzer-score:
 - ▶ LDH (-: magas, +: normális)
 - ▶ Hemoglobin (-: alacsony +: normális)
 - ▶ Történt-e előző nephrectomia (-: nem volt +: volt)
 - ▶ Helyette használatos a diagnózis óta eltelt idő nagyobbbegegnélő 1 év)
 - ▶ ECOG státus (- csökkent aktivitás + normál aktivitás)

▶ A Motzer-score alapján: MSKCC (Memorial Sloan Ketteing Cancer Center) rizikócsoportok:

- ▶ Kedvező: nincs negatív prognosztikai faktor. Ilyen a betegek 20%-a, a várható túlélés 20 hónap
- ▶ Intermedier: 1-2 negatív prognosztikai faktor. A betegek 53%-a, a várható túlélés 10 hónap
- ▶ Rossz prognózisú: 3 vagy több negatív prognosztikai faktor. A betegek 22%-a, a várható túlélés 4 hónap

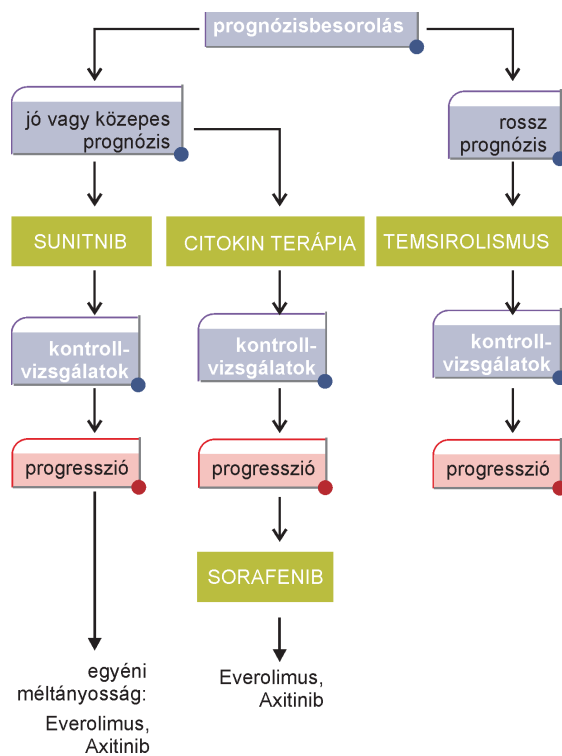
Jelenleg világszerte 7 gyógyszert regisztráltak metasztatikus vesesejtes daganat kezelésére: az mTOR-gátló csoportba sorolt everolimust és temsirolimust, valamint a tirozin-kináz-gátló csoportba tartozó sunitinibet, sorafenibet, bevacizumabot, pazopanibot, valamint legújabban az axitinibet. A fenti szerek indikációs területe nemzetközi ajánlások szerint szabályozott.

A felsorolt gyógyszerek nemzetközileg használt indikációs körét a következő táblázatban tüntetjük fel.

mRCC nemzetközi kezelési ajánlás

	ÁLLAPOT	FÁZIS III
Első vonal	Jó vagy közepes MSKCC rizikócsoport	sunitinib bevacizumab + IFNa pazopanib
	Magas MSKCC rizikócsoport	temsirolimus sunitinib
Refrakter	Megelőző cytokinkezelés	sorafenib sunitinib pazopanib sorafenib
	Előző VEGFR-TKI	everolimus axitinib

Ez a kezelési algoritmus több helyen eltér a hazai finanszírozási rendszer gyakorlatától, amely e sorok leírásakor a következő:



1. ábra. OEP finanszírozási protokoll (mRCC) (hatályos 2010.07.01-jétől)

A célzott daganatgátló szerek listája folyamatosan bővül.

Ilyen a orális *dovitinib* (TKI258) kismolekulájú multikináz inhibitor, mely gátolja a FGFR receptorokat, továbbá a VEGFR PDGFR tirozin-kináz-receptor aktivitásokat is.

Hasonlóan nagy reményeket fűznek az ugyancsak multikináz-gátló tivozanib alkalmazásától.

Nem véglegesen eldöntött kérdés, hogy tirozin-kináz-kezelés mellett fellépett progresszió esetén mely hatáscsoportba tartozó gyógyszert alkalmazzuk. A másodvonalon alkalmazott tirozin-kináz/mTOR gátló vegyületek alkalmazása egyéni megfontolást igényel.

A kezelési irányvonalak, illetve a finanszírozási protokollok a fentiek értelmében bizonyos fokú szabadságot engednek meg az áttétes vesedaganat terápiájában. Választásunkat a gyógyszerek mellékhatásainak ismerete és a beteg esetleges társbetegségeihez szükséges alkalmazkodás, a megelőző kezelések ismerete szabja meg. Ugyanakkor a legtöbb mellékhatás a kezelést eredményességének pozitív prognosztikus faktora. Részletesebb ismertetését a gyakorlati az ezzel kapcsolatos teendők meghatározása miatt tartjuk fontosnak kiemelni.

A *hypertonia* gyakori velejárója lehet a kezeléseknél különösen a tirozin kinázok ezen belül a sunitinib terápiának utóbbi esetben a betegek 60–80%-ban is előfordulhat különböző súlyossággal (6). A terápia bevezetése előtt és közben vérnyomás napló vezetését kérjük, amennyiben magas vérnyomás jelentkezik, ennek gyógyszeres kezelése válhat szükségessé. Megfigyelések szerint a hipertonia jelentkezése pozitív prognosztikai faktor, tehát a kezelés eredményességét is előre vetítheti. 2011-es adatok szerint a magas vérnyomás megjelenése, a systolés érték emelkedése összefügg a progressziós és túlélési mutatókkal. Legtöbbször önmagában a hipertonia miatt a kezelés felfüggesztése nem szükséges, ha kell kombinált antihipertensív kezeléssel a kórkép karbantartható. A terápiát minden esetben a később tárgyalandó cardialis státushoz kell igazítani. Ebben kiemelt szerepet kapnak az ACE-gátlók és a kalcium antagonisták.

A *hasmenés* a betegek 60%-ánál jelentkezik, súlyosabb fokozata azonban csak 8%-ánál fordul elő. Dózis-módosítás vagy a kezelés felfüggesztése ritkán szükséges, a bővebb folyadékbevitel mellett diétás megszorítások mellett loperamide szedése hozhat enyhülést. Hasznos gyakorlati tanács lehet a nyers reszelt alma fogyasztása. Banán, rizs, burgonya fogyasztás növelése. Kerülni kell a laktóztartalmú italokat és az alma kivételével a gyümölcsöket.

A *fáradékonyság* számottevő tényező a daganatos betegek kezelésekor. Természetesen több dolgot is figyelembe kell vennünk értékelésekor, mint az anaemia, testsúlycsökkenés, depresszió, csökkent fizikai aktivitás vagy a most részletesebben tárgyalandó

említendő *csökkent pajzsmirigyműködés*. Ennek meglétére a hormonszintek változása hívhatja fel a figyelmet, egyes adatok szerint enyhébb fokban a kezelt betegek 70 %-ban már jelen van (7). A kezelés előrehaladtával gyakrabban számolhatunk jelentkezésével. Csak a klinikai manifesztáció esetén indikált feltétlen hormonszubsztitúció, súlyosabb esetekben (myxoedema megjelenése) azonnal. Itt is összefüggést találtak a kezelés eredményessége és a hormonszint változás között, aminek több fiziológiai magyarázatát is adták. Fontos tudnunk, hogy ez az állapot rontja a szívizom-relaxációt és a kamratelődést, növeli a perifériális vaszkuláris rezisztenciát, ezáltal növeli a vérnyomás diastolés értékét és csökkenti az ejekciós frakciót. Ezek alapján a hypothyreoidismus kezelése egyénileg szabott a TSH-szint, echokardiogram, diastolés vérnyomás függvénye.

Hasonló kellemetlen mellékhatás a *stomatitis*. Kezelése lokális öblögetés (triamcinolon acetonide) vagy Doxycyclin tableta feloldva. A szájhigiéné ezen esetben kiemelt jelentőségű. Enyhébb formájában az ízérzés zavarai fordulnak elő. Inkább megelőzése, mint kezelése elsődleges.

Talán a leginkább szembeötlő elváltozás a *kéz-láb szindróma*. Változatos megjelenési formáival találkozhatunk a kisebb erythemáktól egészen a fájdalmas bőrelválásokig. Az enyhébb lefolyás gyakran megelőzhető zsíros krémek profilaktikus alkalmazásával, pamut-zokni, könnyű rugalmas cipő viseletével. Súlyosabb esetekben a hólyagok eltávolítását helyesebb, ha orvos végzi ezt hidrokolloid borogás követi, miközben a kezelést – legtöbbször átmenetileg – megszakítjuk (8).

A különböző hematológiai eltérések közül a *thrombocytopeniát* emelhetjük ki. Megjelenése 65%-ra tehető, de súlyosabb formája 8% alatti, kezelés ennél is kisebb részben szükséges. Dózisredukciót csak ritkán igényel, a kezelés rövidebb szüneteltetése esetén rendeződik. Jórészt ugyanez vonatkozik a *fehérvérsejtszám* csökkenésre is.

Eddig csak érintetük a *cardialis mellékhatások* témakörét. Számos kinázgátlódik a target anyagoktól, amely fiziológiailag kihat a szív működésre is.

A cardiovascularis rendszerben HIF regulált gén termékek is jelen vannak. Ezek akut vagy krónikus ischaemiát a myocardium fenntartását az infarctus revaszkularizációját és az érpermeabilitás változást idézhetnek elő. Gyakorlatunkban a célzott daganatgátló kezelések, kivált a sunitinib kezelés előtt kardiológiai vizsgálatot, szív ultrahangot kérünk, amelyet a terápia ideje alatt a kórkép lezajlásának függvényében

ismétlünk meg. A kezelések felfüggsztése, és újra indítása alkalmával is elkerülhetetlen a kardiológiai szakvizsgálat. A kényszerű terápiás szünetet követő újbóli kezelés elindításakor a fokozatos dózisemelés, ACE-gátlók, diuretikumok adását javasolják.

Az M-TOR-gátló szerek egyre szélesebb körű használata kapcsán többször látunk *pneumonitist*.

Kezelése a kórkép súlyosságától függő, nagy dózisu, parenterális szteroid adása, a temsirolimus/everolimus átmeneti felfüggsztése után a kórkép uralható (9). Ennek a mellékhatásnak is prognosztikai jelentősége van, a kezelés eredményességét jelzi.

A mellékhatások áttekintése után is kiemelendő, hogy – amint a kezelések indikációjánál – a mellékhatások kivédésében is vezető szerepet foglalhat el a *farmakogenetika*. Ma már néhány génről egyértelműen megállapítható, hogy szerepe van bizonyos szerek mellékhatásának kialakulásában. A jövő tehát a génterápia kiteljesedése is lehet.

Összefoglalva tehát széles paletta nyílt a mostanáig kezelhetetlennek tartott áttétes veserák terápiájában.

Kiemelendő azonban az, hogy ezen kezelések mostani tudásunk szerint nem helyettesíthetik a vesedaganat sebészeti eltávolítását. A radikális nephrectomia elvégzésének kizárólag aneszteziológiai vagy műtétechnikai korlátai lehetnek. A neoadjuváns célzott kezelés daganatcsökkentő hatásáról jelentek meg ugyan közlemények, de rutin használata még távolinak látszik, tervezett debulking műtétek előtt sem terjedt el (10).

Izgalmas kérdés az *adjuváns target terápia* vizsgálata, hiszen a már áttétes esetek továbbra is viszonylag szerény eredménnyel befolyásolhatóak. Magas kockázatú, differenciálatlan daganatok későbbi áttétet megelőző hatását még igazolásra vár, de más daganatokhoz hasonlóan igaz az állítás, miszerint a metasztázisok megelőzése, és nem kezelése lenne a kitűzendő célpont.

Még mindig sebészi kérdés a *metastasectomia* tárgyköre. Kevés kivételtől eltekintve hazánkban megszégyenítően kevés daganatos áttét sebészi eltávolítása történik, pedig szoliter vagy operábilis esetekben a gyógyszeres kezelésnél biztosabb eredmény érhető így el. Különösen vonatkozik ez a vesedaganatoknál leggyakoribb és műthető tüdő áttétekre.

Nyitott kérdés a gyógyszer alkalmazásának időtartama is. Mostani tudásunk szerint a target kezelés befejezése még abban az esetben is kockázatos, amennyiben a képpalkotó vizsgálatok teljes regressziót vélelmeznek. Ez esetben tehát elhúzódó, vagy krónikus alkalmazásáról beszélhetnénk (11).

Számtalan megválaszolásra váró kérdés merül fel, több ilyen talán most még nem is látunk. Annyi bizonyos, hogy ígéretes elmozdulás tanúi lehettünk az elmúlt rövid időben, és ismét reménykedhetünk a végzetesnek tudott áttétes veserák eredményes kezelésében.

A prostatarák gyógyszeres kezelése

A legnagyobb számban előforduló urológiai daganat a prostatarák. Mai tudásunk szerint végleges gyógyulás csak a lokalizált daganatok sebészi és sugárkezelésével lehetséges.

A gyógyszeres kezelés a palliáció része, a betegség progresszióját és az életminőséget kedvezően befolyásolhatja ugyan, egyértelmű túlélési előnyt azonban nem ad.

Ennek első lépése hormonkezelés, tehát a sebészi vagy gyógyszeres kasztráció (12).

Az eddig rutinszerűen alkalmazott szérumszteron szintet csökkentő vegyületek kiegészültek LhRh-agonista és -antagonista gyógyszerekkel.

A prostatarák immunkezelése nem terjedt el igazán Európában.

Az előrehaladott daganatok többségében kialakult a csont áttétekre a biszfoszfonátok és terápiás izotópok jelenthetnek enyhülést.

A betegség további kezelése folyamán csaknem törvényszerűen hormonezisztencia alakul ki, amely kezelését eddig a citosztatikumok, elsősorban a taxánok jelentették (13).

Új lendületet hoztak az eddig alkalmazott gyógyszeres terápiába androgén receptor gátlók, a félszintetikus taxán vegyületek és a későbbiekben tárgyalandó Ra223 izotóp megjelenése (14).

Az androgénreceptor-gátló vegyületek iránti igény már régóta megfogalmazódott, kasztrációs szinten lévő szérumszteron mellett a vegyület intracelluláris meglétét továbbra is kimutatták. Lényegében ennek gátlását célozta a régebb óta alkalmazott, magas dózisban jelentős mellékhatásokat okozó ketakonazon. Az utóbbi időben kifejlesztett CYP 17 gátlást előidéző korszerű vegyületek mellékhatás profilja jelentősen kedvezőbbek.

Kezdetben a hormonkezelést követő taxánrezisztencia esetén mutatták ki az androgénreceptor-gátló anyagok túlélést is meghosszabbító hatását. Legújabb adatok szerint a hormonrezisztencia kialakulását követően még a citosztatikus kezelést megelőző alkalmazása is egyértelmű eredménnyel jár. A hasonló mecha-

nizmuson alapuló vegyületek száma napjainkban tovább nőtt.

Az elsőként használt abiraterone használata kisdózisú szteroid adásával lehetséges, a hasonló elven alapuló enzalutamid ilyen szubsztitúciót nem igényel (15). A TAK 700 vegyület klinikai alkalmazása a közeljövő realitása. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok értékelését követően nagy valószínűséggel újra fogalmazódik a hormon-, illetve a kasztrációrezisztens prostatarák terápiás algoritmusa.

A másodvonalbeli szisztémás kemoterápia további kihívást jelent. Leghatásosabbnak a félszintetikus taxán vegyületek mutatkoznak, a kombinált citosztatikus kezelések a túlélési adatokon alig változtattak, ugyanakkor alkalmazásuk jelentős mellékhatásokkal járt.

Változás következett be a lokálisan előrehaladott prostatadaganat sugárkezelésekor alkalmazott kiegészítő hormonkezelés időtartamának meghatározásában is. Magas kockázati stádiumba sorolt daganatok esetén az eddigi 3 év helyett elegendőnek találták a másfél éves adjuváns hormonterápiát.

Az előrehaladott prostatarák több mint kétharmadában meglévő csontáttétek kezelése kiemelten fontos, hiszen a betegség progressziójának befolyásolása mellett a fájdalmak kezelése, és a nem kívánt csontesemények megelőzése is kiemelt feladatunk (16).

A célzott kezelések itt is egyre nagyobb szerepet játszanak: a rank ligand gátló denosumab beszűkült vese-funkció mellett is alkalmazható, ugyanakkor a betegség progresszióját is meglassítja, túlélést befolyásoló hatását még nem sikerült igazolni, ellentétben a Ra223 izotóp vegyülettel az Alpharadinnal, amely hozzáférése hazánkban még csak klinikai vizsgálatok keretein belül lehetséges (17).

Urotheldaganatok

Az átmeneti sejtes daganatok gyógyszeres kezelésében nem történt jelentős változás az utóbbi években (18). A haladást pedig mindenki reméli, hiszen a klinikailag lokalizált stádiumú hólyagdaganatos betegeket is beleértve a későbbiekben csaknem az esetek felében a hólyagrák okozza halálukat. A szisztémás kemoterápia történhet adjuváns, neoadjuváns és palliatív célzattal (19).

Adjuváns alkalmazás, amikor radiális műtétet követően az eltávolított hólyag preparátum értékelésénél lokálisan előrehaladott daganatot véleményeznek, vagy nyirokcsomóáttétek igazolódnak. Hasonló megfontolást igényel, ha a daganatban érbetörés mutatkozik

vagy távoli áttét jelenik meg. A kezelés gondolatának alapja, hogy az ilyen esetek közel felénél található mikrometasztázis a szervezetben. Külön megfontolást igényel, hogy a nagyobb műtéti megterhelést követően gyengébb a beteg általános állapota, sokszor laborparaméterei sem rendeződtek. Ellenőrizzük a sav-bázis egyensúly normalizálódását és a megfelelő vese-funkciós értékek rendeződését. Mivel a szisztémás kemoterápia-protokollok csaknem mindegyike platinavegyületet tartalmaz, a citosztatikus kezelés megkezdése előtt szem előtt tartjuk, a vesékben műtét után gyakran meglévő üregrendszeri tágulatot. Beszűkült vese-funkció, üregrendszeri tágulat esetén cisplatin helyett a kevésbé nefrotoxikus carboplatint alkalmazzunk. Három széria szisztémás kemoterápia után kontroll-CT-vizsgálattal ellenőrizhetjük a tumormentességet. Érdekes megfigyelés, hogy amennyiben az alkalmazott kemoterápiára a daganat jól reagált a tumor specifikus túlélés jóval magasabb (38 hónap), szemben a kezelésre rosszul reagáló esetekkel, itt a túlélés átlagosan 8 hónap.

Az esetleges további daganatos szóródás további kemoterápiát indikál.

Ritkább indikáció a radikális műtétet megelőző szisztémás kemoterápia. Ez a *neoadjuváns* alkalmazása rutinszerűen azért nem terjedt el, mert a szisztémás kezelés hosszabb ideje alatt a daganat további progressziója következhet be, ezen felül a citosztatikus kezelést követően a radiális műtétet követő amúgy sem csekély számú posztoperatív komplikációk aránya is nagyobb. Az elvégzett randomizált vizsgálatok többségénél a neoadjuváns alkalmazásnak túlélési előnyét nem tudták igazolni. Más vizsgálatok 5–15%-os túlélési előnyt igazoltak. Mindamelllett a terápia eredményességének lemérése bizonytalan, a klinikai undestaging 30% körüli (20).

Előnyei szokták viszont felsorolni, hogy radikális beavatkozást megelőzően a beteg jobban tolerálja az olykor megterhelő kemoterápiát, a kezelés toxicitása kisebb, az kiemelkedően eredményes kezelés eredményeként olykor a hólyag megtartása is lehetségessé válhat. Ezt akkor tartják kivitelezhetőnek, ha a primer hólyagdaganat nagysága nem haladja meg a 3–5 cm-t, nincs felső üregrendszeri tágulat.

Amennyiben a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a hólyag eltávolító műtétet, vagy távoli áttétek vannak, a szisztémás kemoterápia *palliatív* célzattal is adható. A fenti kezelések túlélést befolyásoló hatását több vizsgálat vont a kétségbe, progressziót befolyásoló hatásuk azonban kimutatott (21).

A fent felsorolt eseteken kívül akkor dönthetünk a palliatív kezelés mellett, ha a beteg kísérő betegségei vagy kora miatt nagyobb a radikális műtét kockázata. Hasonló megfontolást tehet szükségessé, ha a beteg elutasítja a nagy megterhelést jelentő radikális műtétet.

Továbbra is egyre biztatóbb eredményekről számolnak be a szisztémás citosztatikus kezelés és a külső besugárzás kombinációjával. Első lépés ez esetben is a teljességre törekvő transurethralis műtét. A kemoterápia történhet szisztémás kemoterápiával, vagy lokoregionális úton bejutatott citosztatikummal. Ilyenkor is platina alapú kombinációkat alkalmaznak.

Tudnunk kell azonban a kezelések urológusokat is érintő szövődményeiről.

A bizonyos szakmai irányelvekben ajánlott, kemoterápiát követő hólyageltávolító műtétek technikailag nehezen kivihetők, szövődményrátájuk igen magas lehet (22). Néhány vizsgálat a fenti kombinált kezelés eredményességét a radikális műtéttel összevethetőnek találta. Ezek az adatok 42–63%-os 5 éves túlélésről számolnak be. Külön irodalma van a sugárkezelésre érzékenyítő citosztatikus szereknek, gembitabin és taxán vegyületekkel mutattak ki kedvező eredményeket. A fenti adatok is kihangsúlyozzák a megfelelő beteg szelekció jelentőségét.

A szisztémás citosztatikum protokollok között a sokáig alkalmazott M-VAC (methotrexat, vinblastin, adriamycin, cisplatin) sémát, a gemcitabin, cisplatin kombináció válna fel. Az utóbbi kezelés eredményessége megegyezik a régi protokollal, alkalmanként letalitáshoz is vezető mellékhatások ritkábban fordulnak elő. Leggyakoribb a hematológiai szövődmény, ileus, a hányingerek a korszerű szerotoninantagonisták alkalmazásával legtöbbször befolyásolhatóak. Külön próbálkozások történtek a magas dózisu kemoterápia kolóniastimuláló faktorokkal történő együttes adására, túlélést befolyásoló hatását azonban nem találták, emellett a betegeket jelentősen megviselte.

Összefoglalás

A célzott daganatgátló kezelés iránti igény kiteljesedésével az uroonkológiai gyógyszeres kezelés is további változások előtt áll.

A változás folyamatos, a kezelések indikációja speciális uroonkológiai szemléletet igényel.

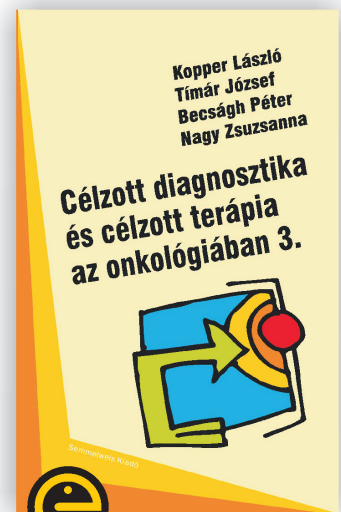
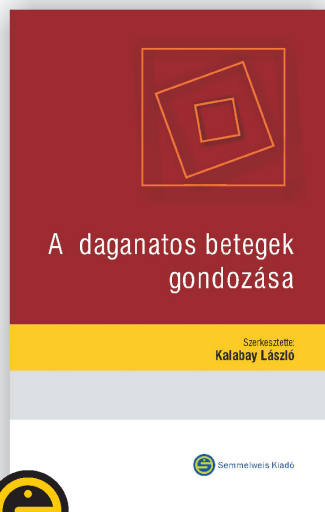
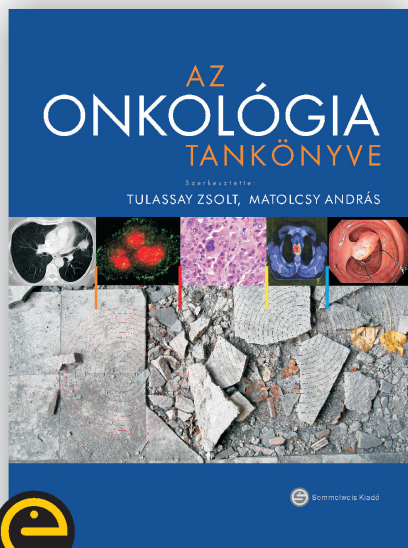
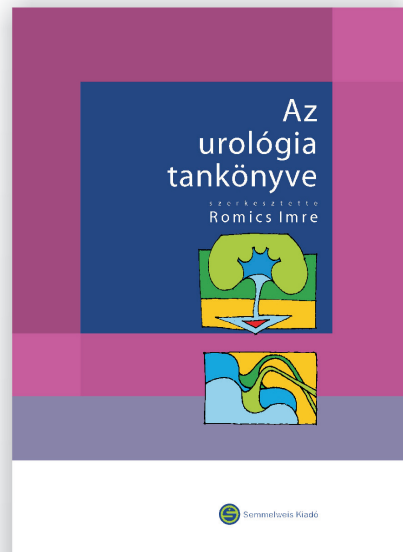
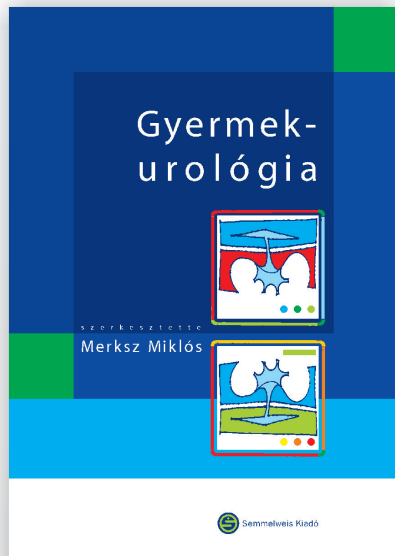
Intézményünkben, az országban egyedülálló uroonkológiai centrum működik, ahol urológus és onkológus szakorvosokkal alakítjuk ki a további kezelés menetét és el is végezzük azt. Magunk hisszük és valljuk,

hogy egy széleskörű urológiai gyakorlat mellett megszerzett onkológiai tudás és nagyfokú tapasztalat nyújthatja az urológiai szervek daganatos megbetegedésében szenvedő betegek legkorszerűbb, legköltséghatékonyabb, leggyorsabban ellátási feltételét. A terápia megújítását alapozó gyógyszervizsgálatok is hasonló intézmények feladata.

Irodalom

1. Molina AM, Motzer RJ. Clinical practice guidelines for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: today and tomorrow. *Oncologist*, 2011; 16 Suppl 2:45-50.
2. Riesz P. A vesesejtes rák. *Magyar Orvos*, 2012; 20(3):30-31.
3. Grünwald V, Merseburger AS. The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors - Is there more to come? *Eur J Cancer*. 2013 July; 49(11):2504-2511.
4. Mihaly Z, Sztupinszki Z, Suroviak P, Györffy B. A comprehensive overview of targe ted therapy in metastatic renal cell cancer. *Curr cancer Drug Targets* 2012 Sep12;(7)857-72.
5. Motzer RJ, Neil HB, Nanus DM. Renal cell carcinoma *N Eng J Med*. 1996; 335:865-875.
6. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011 May 4; 103(9):763-73.
7. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flaig TW. Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2012 Dec; 10(4):225-31.
8. Burbach GJ, Zuberbier T. Hand-foot syndrome with tyrosine kinase inhibitor therapy: Treatment recommendations. *Urologe A* 2013 Jun 6. [Epub ahead of print]
9. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol* 2012 Sep; 51(7):873-9.
10. Bex A, Haanen J. Do targeted agents offer clinical benefit as presurgical therapy? *W J Urol*. 2013 Feb 26; DOI 10.1007/s00345-013-1041-3
11. Powles T, Albers P. Management of favorable-risk patients with metastatic renal cell carcinoma: when to start and when to stop targeted therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2012 Dec; 10(4):213-8.
12. Nishiyama T. Serum testosterone levels after medical or surgical androgen deprivation: A comprehensive review of the literature. *Urol Oncol* 2013 Jun 12.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for ad-

- vanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004 Oct 7; 351(15):1502-12.
14. Petrányi Á. A kasztrációrezisztens prostatadaganatok onkológiai kezelése. *Magyar Onkológia* 2012; 56:219-28.
 15. Menon MP, Higano CS. Enzalutamide, a second generation androgen receptor antagonist: development and clinical applications in prostate cancer. *Curr Oncol. Resp.* 2013 Apr; 15(2):69-75.
 16. Telekes A. A biszfoszfonátok szerepe a prostata-daganatok kezelésében. *Onkológia* 2012; 2,3:180-187.
 17. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013 Jan-Feb; 19(1):71-8.
 18. Riesz P. A húgyhólyagrak gyógyszeres kezelésének 2011-2012-es újdonságai. *Uroonkológia.* 2012; 9(4):76-79.
 19. Cordier J, Sonpavde G, Stief CG, Tilki D. Oncologic outcomes obtained after neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for the treatment of urothelial carcinomas of the upper urinary tract: a review. *World J Urol.* 2013 Feb; 31(1):77-82.
 20. Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, Schuckman A, Cai J, Miranda G, Skinner EC. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/ cisplatin vs. methotrexate/ vinblastine/ doxorubicin/ cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective analysis from the University of Southern California. *Urol Oncol.* 2013 Nov; 31(8):1737-1743.
 21. Meijer RP, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Bergman AM, van Werkhoven E, Horenblas S. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Apr; 39(4):365-71.
 22. Szűcs M, Keszthelyi A, Majoros A, Asztalos I, Mavrogenis S, Riesz P, Dombóvári P, Keszthelyi L, Romics I. Investigation of anal sphincter function following Mainz pouch type II urinary diversion after radical cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 1013-1020.



www.semmelweiskiado.hu

LEGENDUS
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., fax: 210-4408

EOK
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475