

# Az uroonkológia határterületi kérdései

Doktori értekezés

Dr.Szűcs Miklós

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Nyirády Péter, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Elnök: Prof. Demeter Judit egyetemi tanár

Bírálók: Szánthó András PhD  
Pintér Olivér PhD

Titkár: Borka Katalin

**Szigorlati bizottság elnöke:** Prof. Ács Nándor, egyetemi tanár

**Szigorlati bizottság tagjai:** Bíró Krisztina PhD  
GyörkeTamás PhD

Budapest  
2019.

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	6
1.Bevezetés .....	8
2.Célkitűzések .....	14
3.Módszerek .....	15
3.1 A nem urológiai daganatok urológiai vonatkozásaival kezelt betegek adatainak összesítése.....	15
3.2 Kontinenciavizsgálat Mainz Pouch II. típusú műtét után.....	16
3.3 Az MMP-7 szérumban koncentrációjának vizsgálata vesedaganatos betegekben.....	18
3.4 A CGA szérumban koncentrációjának vizsgálata prosztatatarákos betegekben.....	19
3.5 Statisztikai kiértékelés .....	20
4. Eredmények .....	21
4.1 Az adatbázis kutatás eredményei.....	21
4.2 A kontinencia mérés eredményei .....	24
4.3 Az MMP-7 műtét előtti szérumban koncentrációi vesedaganatos betegekben.....	26
4.4 A CGA műtét előtti szérumban koncentrációi prosztatatarákos betegekben.....	30
5. Megbeszélés .....	37
5.1 Daganatáttétek urológiai szervekben.....	37
5.2 Más eredetű daganatok urológiai következményeinek ellátása.....	50
5.3 Az onkológiai kezelés következményeinek ellátása.....	58
5.4 Az urológiai kezelés gyakorlatának összefoglaló szempontjai .....	62
5.5 Az általunk vizsgált szérumban biomarkerek alkalmazásának lehetőségei vese- és prosztatadaganatban.....	65
6. Következtetések.....	67
7. Összefoglalás .....	68
8. Summary.....	69
9. Irodalomjegyzék .....	70
11. Saját publikációk jegyzéke .....	80
12.Köszönetnyilvánítás .....	89

# Rövidítések jegyzéke

ALP	alkalikus-foszfátáz
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CAIX	karboanhidráz IX
CGA	chromogranin A
CR	remissziós ráta
CT	komputer tomográfia
DNS	dezoxiribonukleinsav
EAU	European Association of Urology
HIF-1 $\alpha$	hypoxia-inducible-factor-1 alpha
HIFU	highintensityfocusedultrasound
HR	kockázati tényező
IL2	interleukin-2
IFN $\alpha$ 2	interferon alfa-2
MACP	maximális anális sphincter nyomás
MMP-7	mátrix metalloproteináz-7
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
NSS	konzerváló vesesebészet (nephronsparingsurgery)
NCCN	National ComprehensiveCancer NetworkNon-Hodgkinlymphoma
NHL	Non-Hodgkinlymphoma
OOI	Országos Onkológiai Intézet
PSA	prosztata specifikus antigén
RAIR	rektoanális gátlóreflex
RASP	nyugalmi anális sphincter nyomás
RCC	vesesejtes rák (renalcellcancer)
ROC	recieveroperatingcharacteristics
RTG	röntgen vizsgálat
RPE	radikális prosztatektómia
SSIGN	ScoreStage, Symptom, Grade, Necrosis prognosztikai nomogram
TUKEB	Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
TURP	transurethralisprosztata resectio

UH	Ultrahang
VBL	Vinblastin
VHL	von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
5-FU	5-fluorouracil

## 1. Bevezetés

Az orvostudomány lexikális anyagának hihetetlen iramú bővülése és helyenként forradalmi technikai újításainak köszönhetően a gyakorlati urológia is jelentős változásokon ment keresztül. Ma már az is polihisztornak mondhatja magát, aki az urológia minden területén megfelelő tudásanyaggal és operatív tehetséggel bír. Nehéz egyszerre uralni az urológiai sebészet minden ágát, lépést tartani az urodinámia, plasztikai sebészet, vesekő kezelések és az endoscopos beavatkozások, laparoscopia minden új kihívásával. Ugyanez hangsúlyozottan érvényes az urológiai onkológiára is. Az egyik leggyakrabban előforduló férfi rosszindulatú daganat, a prosztaták kezelésével kapcsolatos kutatások is már lassan külön tudományággá váltak, de a célzott daganatgátló és immukezelmések korszakában az egyéb urológiai malignitások terápia változásainak követése is napi olvasottságot igényel.

Immár 20 éve annak, hogy a megnövekedett ismeretek alapján a fokozott követelmények kielégítésére klinikánkon elhatározás fogalmazódott meg egy uroonkológiai központ létrehozatalára. Először egy általános onkológiai alaptudással rendelkező személyre volt szükség és a választás rám esett. Onkológiai osztályokon 1997 és 1999 között elsajátított gyakorlati ismeretek megszerzése után klinikai onkológiai szakvizsgát tettem. Ez idő alatt létrehoztunk a klinikán egy onkológiai részleget a daganatos betegek gyógyszeres kezelése céljából. Ez a két év arra is alkalmas volt, hogy a legnagyobb hazai daganatcentrummal, az Országos Onkológiai Intézettel, szoros kapcsolatot alakítsunk ki. 1999-től Klinikánk látta el az Intézet urológiai konzíliumait és heti 1 napon helyben urológiai szakellátást is biztosított. Különálló részlegünkön időközben egyre több urológiai daganatos beteg gyógyszeres kezelése történt, a betegek száma 10 év alatt meghaladta az ezret, az évenként elvégzett szisztémás kemoterápia is hasonló nagyságrendű szám. Az egyre nagyobb számban kezelt elsődleges urológiai daganatok kemoterápiája során fellépő szövődmények megítélése, ellátási igénye és gyakorlata mindennapos tevékenységünké vált. Munkánk elismeréseként klinikánkat 2001-ben hazai Uroonkológiai Centrummá nyilvánították, így többek között az intézményünkben történik az áttétes vesedaganatok legnagyobb számú kezelése. Ez a kiterjesztett, az onkológia különböző területeire betekintést nyújtó tevékenység, lehetőség adott arra, hogy a más eredetű daganatok urológiai szövődményeivel is

behatóbban foglalkozzak. Így találkoztam egy sajátos területtel, a nem urológiai eredetű elsődleges daganatok urológiai szervekbe adott áttéteivel, illetve a daganatok közvetett vagy közvetlen ráterjedés okozta szövődményeivel. Ezek kezelése közvetlen urológiai tevékenységet igényelt, ugyanakkor nem lehetett figyelmen kívül hagyni az elsődleges más szervi daganat onkológiai kezelését sem. Meglepetéssel tapasztaltam, hogy az ide vonatkozó közlemények száma csekély, az átfogó irányelvek hiányoznak. Ez annál is inkább feltűnt, mert egyébként az onkológiai kezelésekről, azok eredményeiről számtalan adat, tapasztalat, állásfoglalás áll rendelkezésre, az irányelvek mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban számosak, részletesek, jóllehet sokszor külön léteznek urológusok és onkológusok számára.

Munkám során egységes urológiai, illetve onkológiai kezelési elvek kialakítására, érvényesítésére törekedtem. Kiindulási alapomat képezte, hogy csupán az urológiai szervek működésének szemlélete nem elegendő, legtöbbször az urológus nem mélyed el a viszonylag ritkán előforduló onkológiai esetek pontos tisztázásában. Az onkológusok ugyanakkor az urológiai gyakorlati tapasztalatok hiányában csak részszereplői lehetnek a közös munkának. Valószínűleg ez lehet az alapja annak, hogy a fentieket átölelő tudományos értekezést, illetve közlést nem találtam az irodalomban.

Azureterosigmoideostomiaegy 1852 óta alkalmazott vizeletelvezetési módszer, amely a radikális cystectómiát követő egyik választható vizeletelterelési megoldás. Az Egyesült Államokban és más fejlett országokban ezt a módszert gyakran helyettesítik az ileumból képzett rezervoár kialakításával. Ugyanakkor egyes fejlődő országokban, egyszerűsége miatt az ureterosigmoideostomiamég ma is elterjedt módszer, ugyanis a legtöbb szövődmény veszélyét rejtő intestinalisanasztomózis nem szükséges a módszer kivitelezése során. Ezenfelül további előnye, hogy nincs szükség stoma kialakítására, így a betegek utógondozása is egyszerűbb, mivel nincs szükség katéter és stomazsákviselésére. Ennek köszönhető, hogy a műtét olyan helyeken is elvégezhető, ahol korlátozottak a további speciális gondozást igénylő egészségügyi szolgáltatások [1]. A módszer legnagyobb hátránya, hogy a bélből kialakított hólyagban megmaradhat a bélszakaszra jellemző perisztaltikus mozgás, amely nagyobb nyomást gyakorolhat a bélhólyagra, melynek következtében vizelet reflux és pyelonephritis jelentkezhet. A módszer technikai továbbfejlesztésével csökkenteni lehetne a hólyagnyomást és az annak következményeként kialakuló mellékhatásokat. A műtét eljárást Kock írta le először [2],

aki a végbélből készített hólyagot, melyet egy ileumpouch-al egészített ki. Ezt követően Hohenfellnerfejlesztette tovább a technikát, a bél detubularizálásával egy alacsony nyomású vizelettárolóhólyagot hozott létre, amelyet csökkent perisztaltikus aktivitás jellemezett. A műtét során a vizelettartó tasak (bélhólyag) a szakrális promontóriumba történő rögzítése megakadályozta a húgycső későbbi kinyílását és ezáltal csökkentette a későbbi húgycsőszűkület kialakulásának lehetőségét. Ezen technikai fejlesztések ellenére is számos hosszútávú mellékhatás jelentkezik, amelyek közül a legfontosabb az életminőséget jelentősen és negatívan befolyásoló rektális inkontinencia [3,4]. Ennek következtében rendellenessé válik a széklet tartás, továbbá vizelettartási zavarok is felmerülhetnek. Munkámsorán megpróbáltam azonosítani a ureterosigmoideostomia következményeként fellépő széklet és vizelet inkontinencia okait, valamint próbáltam meghatározni azt a betegcsoportot, mely számára a leginkább alkalmas ezen műtét elvégzése. Ehhez összegyűjtöttem a Klinikánkon azon izominvazív hólyagtumor miatt radikális cystectomiával kezelt betegeket adatait, akiknél a műtét során Mainz-pouch II típusú vizelet deviációt alkalmaztunk. A kiértékelés során különös figyelmet fordítottam a műtét következtében fellépő, az alsó húgyutakat és a rektális záróizmot érintő rendellenességekre.

A különböző daganatok újabb kezeléseivel kapcsolatban osztályunk számos klinikai gyógyszeres vizsgálatban vett részt. Az urológiai daganatok kezelésére egyre nagyobb számú gyógyszeres kezelési lehetőség áll rendelkezésre. Így mára több urológiai daganat esetében is igaz, hogy a hasonló klinikai stádiumú betegek számára egyszerre több szer közül kell kiválasztani a legmegfelelőbbet. Ismert továbbá, hogy a klinikai paramétereik alapján hasonló betegek gyakran igen különböző választ adnak ugyanarra a kezelésre. A terápiás lehetőségek bővülésével tehát egyre sürgetőbb igény mutatkozik további, a daganat viselkedését és terápiás érzékenységét pontosabban előrejelezni képes módszerekre. A daganatok molekuláris hátterének rohamléptekben történő feltérképezése számos olyan támpontot szolgáltat, melyek a jelenleg is alkalmazott klinikai paramétereket kiegészítve javíthatják a terápia helyes megválasztásának valószínűségét.

Évente világszerte több, mint 200.000 új vesedaganatos megbetegedést diagnosztizálnak [5]. A későn megjelenő tünetek miatt körül-belül a betegek negyedében a daganat már metasztatikus stádiumban kerül felfedezésre. Továbbá a tumor miatt radikális műtéti eljárással kezelt betegek harmadában következik be a műtét

utánivisszaesés [6]. A hisztopatológiaivizsgálat prognosztikai értéke korlátozott, így szükség van olyan módszerekre, melyek a kórbecslést javítani tudják.

A prosztatatarák világszerte évente mintegy 900.000 új megbetegedésért és 250.000 halálesetért tehető felelőssé. Hazánkban évi 3.000 feletti megbetegedés mellett közel 1.500 prosztatatarák miatti halálozást regisztrálnak [7]. Mivel prosztatatarák első tünetei jellemzően későn jelentkeznek, gyakran már csak metasztatikus stádiumba kerülnek felfedezésre, amikor a kuratív terápia esélyei már igen csekélyek. Ez pedig a korai felismerés fontosságát hangsúlyozza. A korai felfedezésre rendelkezésünkre áll egy a szérumban meghatározható és a prosztatatarákot kimutatni képes szérummarker, a prosztata specifikus antigén, a PSA. Diagnosztikus alkalmazását annak viszonylag alacsony specificitása miatt gyakran kritizálják. Ismert, ugyanis, hogy az emelkedett (4ng/ml feletti) PSA miatt panaszmentes betegeken elvégzett biopsziavétel az esetek mintegy kétharmadában negatívnak bizonyul. Ennek ellenére felmerül a kérdés, hogy érdemes-e populációalapú (életkorhoz kötött) PSA szűrést végezni panaszmentes férfiakon a korai felismerés reményében. Egy nagy Európában elvégzett prospektív klinikai vizsgálat (ERSCP) ezt a kérdést próbálta megválaszolni [8]. A vizsgálatba 182.000 tünetmentes férfit vontak be, akik korábban nem estek át prosztatavizsgálaton. Két hasonló méretű csoportba randomizálták őket. A kontroll csoportban csakis panaszok fellépése esetén végeztek prosztatavizsgálatot, míg a másik csoportban 4 évente PSA mérést és digitális rektális vizsgálatot végeztek és pozitív tapintási lelet vagy 3 ng/ml feletti PSA érték felett biopsziát vettek, amit hisztológiai kiértékelés követett. A két csoport prosztatatarák függő halálozását 13 év után megvizsgálva a kontroll csoportban 6,23%, míg a szűrésnek alávetett csoportban 9,55% volt a diagnosztizált prosztatatarákos betegek aránya. Továbbá a kontroll csoportban 0,54% volt a prosztatatarák miatti halálozás, míg a szűrt csoportban 0,43%, ami bár a nagy elemszám miatt erősen szignifikánsnak bizonyult ( $p=0,0007$ ), azonban a két csoport közötti különbség csekély maradt. Ennek megfelelően a vizsgálat azt mutatta, hogy a PSA alapú szűrés, ha kis mértékben is, de csökkenti a prosztatatarák miatti halálozás kockázatát [8]. Azonban azt is megfigyelték, hogy az ilyen módon diagnosztizált betegek jelentős hányadában úgy nevezett klinikailag jelentéktelen (más néven indolens) prosztatatarákokat diagnosztizálnak. Ezek olyan daganatok, mely a beteg élete során igen nagy valószínűséggel tünetmentesek és ezért észrevétlen maradnának, így tehát sem a beteg életminőségét, sem pedig életkilátásait nem



befolyásolnák. Az ilyen esetek azonban nehezen különíthetők el a betegség korai ám agresszív formáitól, ezért igény mutatkozik a kezelésre, melynek mellékhatásai és szövődményei nagyobb kockázatot jelentenek a beteg életminőségére, mint a prosztatadaganat, ezért a vizsgálatot végző szakértői csoport arra a következtetésre jutott, hogy a populáció alapú PSA szűrés alkalmazását jelen formájában nem javasolják. Ahhoz, hogy a szűrést alkalmazni lehessen, egy olyan további markerre lenne szükség, amelyik képes elkülöníteni a korai stádiumú ám agresszív daganatot a klinikailag jelentéktelen indolens tumortól.

A chromogranin A (CGA) egy glycoprotein, melyet jellemzően a neuroendokrin daganatok termelnek. Ismert, hogy a prosztatadaganatok is gyakran tartalmaznak elszórtan elhelyezkedő neuroendokrin sajátosságokat mutató tumorsejteket. Ezekről ismert, hogy nem termelnek PSA-t, tehát a szérumban PSA mérésével nem kimutathatók, viszont gyakran expresszálnak CGA-t, mely a szérumban kimutatható. Eddig három tanulmányban vizsgálták a CGA prognosztikai szerepét korai stádiumú (klinikailag lokalizált) prosztatarákban. Ezen vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményeket hoztak és egyikben sem vizsgálták a CGA szintek összefüggéseit a betegek hosszútávú túlélésével [9, 10, 11].

Egy további potenciálisan alkalmazható szérumban biomarker az MMP-7 (mátrix metalloproteináz-7), mely korábban számos daganatfélésegekben, többek között például vastagbél-, vagy húgyhólyagrákban prognosztikus értékűnek találtak [12, 13, 14]. Az MMP-7 a mátrix metalloproteinázok családjába tartozik, mely enzimek a sejtközötti állomány, az extracelluláris mátrix lebontásában játszanak szerepet, mellyel mind fiziológiás (pl.: szöveti átalakulás), mind pedig patológias folyamatokban (pl.: tumoros invázió) szerepet játszik [15]. Az MMP család tagjai számos, a tumor kialakulása és terjedése szempontjából fontos folyamatban vesznek részt. Ilyen folyamatok, az invázió, az angiogenezis, apoptózis és egyéb proteázok aktiválása [16].

Kutatásunkban lokális prosztatarák miatt, illetve vesesejtes karcinoma miatt radikális műtéten átesett betegek műtét előtti szérumban mintáiban mértük meg az MMP-7 koncentrációkat. A prosztatarákos betegek esetében az MMP-7 mellett a CGA szinteket is meghatároztuk. A koncentráció eredményeket összevetettük a betegek klinikai és patológiai paramétereivel, valamint vizsgáltuk az adott szérumban markerek koncentrációinak összefüggését a betegek túlélésével.

Jelen munkámban a fenti klinikai problémák megválaszolására az alapkutatás és a klinikai gyakorlat határán elhelyezkedő tudományterület az ún. translációs kutatás eszközeivel próbálok támpontokat nyújtani a klinikai döntéshozatal megkönnyítésére. Ezen túlmenően tárgyalom a daganatok urológiai szervekben adott áttéteit és a különböző daganatok urológiai szövődményeit és ezek ellátását, külön részt szentelve a kiterjesztett kismedencei műtétek utáni vizelettartási zavarok vizsgálatának.

## 2. Célkitűzések

A jelen értekezésemben kifejtett tudományos munkásságom céljaként a következőket fogalmaztam meg:

1.) Az urológiai szervekbe (vizeletkiválasztó, elvezető rendszer, férfi nemi szervek) adott daganat áttétek tanulmányozása, az általuk okozott urológiai szövődmények értékelése, azok gyógyításában szerzett tapasztalataink feldolgozása.

2.) A nem urológiai daganatok urológiai szervekre történő közvetett és közvetlen ráterjedése, illetve a daganatok által okozott környezeti elváltozások miatti urológiai szövődmények tanulmányozása, azok gyógyításában szerzett tapasztalatok feldolgozása.

3.) A fentiek birtokában az elsődleges daganat kezelését is figyelembe vevő az urológusok és onkológusok összehangolt gyógyító tevékenységéhez szükséges módszerek, irányelvek megfogalmazása, illetve kibővítése.

4.) Az urológiai daganatok különböző gyógy módjai – sebészi, sugárterápiás és gyógyszeresterápia – során szerzett tapasztalatok feldolgozása, és a szövődmények megoldásával szerzett tapasztalatok közreadása, különös tekintettel a kismencedei daganatok utáni vizelettartási változásokra

5.) Az urológiai daganatok molekuláris sajátosságainak felhasználása a klinikai problémák megválaszolásában

A) Az veserák műtét utáni progressziós kockázatának előrejelzése az MMP-7 szérumszintjének vizsgálatával

B) A prosztatatarák műtét utáni progressziós kockázatának előrejelzése a chromogranin A szérum és plazmakoncentrációjának vizsgálatával.

### **3. Módszerek**

A munkám nem urológiai daganatok urológiai vonatkozásaival foglalkozó összefoglaló részében az elmúlt 20 év tapasztalatait gyűjtöttem össze. A munka másik részében pedig az urológiai daganatok molekuláris vizsgálatainak klinikai vonatkozásaival foglalkozom.

#### **3.1 A nem urológiai daganatok urológiai vonatkozásaival kezeltbetegek adatainak összesítése**

##### **3.1.1 A Semmelweis Egyetem Uroonkológiai Centrumában és az Országos Onkológiai Intézet Urológiai Szakambulanciáján 1999-2013 közötti években kezelt betegek vizsgálati adatainak összegyűjtése**

Az Országos Onkológiai Intézet fekvő és járóbeteg egységeiben végzett ambuláns és konzíliumi tevékenységek adatainak értékelése. Az ország legnagyobb, szakmailag is meghatározó tevékenységgel bíró Országos Onkológiai Intézetében három külön profillal bíró belgyógyászati osztály működik: a hematológiai ellátást végző „A”, az uroonkológiai daganatos betegek kezelésére specializálódott „C” és az egyéb daganatok kezelésében járatos „B” belgyógyászati osztály. Az itt kezelt betegek urológiai, illetve uroonkológiai ellátása a fenti időszakban több ezres nagyságrendű esetszámot jelentett. Az Intézet Sugárterápiás Osztályáról ugyancsak speciális, uroonkológiai tapasztalatot is igénylő esetek kerültek ellátásra. Az említett egységeken kívül is elláttuk az Intézet urológiai vonatkozású tevékenységeit.

A Semmelweis Egyetemen kezelt onkológiai betegek ambuláns és konzíliumi ellátása ugyancsak külön érdeklődésre számot adó betegcsoportot ölelt át. Ezen belül az Urológiai Klinika által ellátott betegek jelentették ennek meghatározó részét. Az itt működő három, sebészi tevékenységgel foglalkozó osztály mellett egy külön uroonkológiai részleg is működik, mely az onkológiai betegek gyógyszeres kezelését látja el. A napi több száz beteget ellátó 3 kezelőben működő általános ambulancia mellett egy speciális uroonkológiai járóbeteg-ellátásra szakosodott ambulancia is működik. A Semmelweis Egyetemen, így az Urológiai Klinikán is eleinte papíralapú adatrögzítésű kórlap és ambuláns ellátás zajlott. Ezt váltotta fel 2005 óta a Medsolrendszerben történő

dokumentáció, amellyel elérhető a betegek részletes adatainak tárolása és ezek lekérdezése. Országos Onkológiai Intézet számítógépes adatbázisa (MedWorks) ettől eltérő volt, köszönet az Intézet vezetésének és a Számítástechnikai Osztályának az adatok hozzáférhetőségének biztosításáért.

### **3.1.2 A nemzetközi irodalmi ismeretek feltérképezése, összesített értékelése**

Saját betegek kivizsgálásában, pontos állapotmeghatározásában, kezelésében szerzett tapasztalatok értékelését az egyes részterületek szervek, szervrendszerek külön fejezetekben történő bemutatásán keresztül végeztük. Az értékelés a nemzetközi onkológiai (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) és urológiai irányelvek, (EAU, European Association of Urology) iránymutatásai alapján történtek. A hosszú bevásztási, illetve követési idő alatt ezek az irányelvek többször is megújultak, folyamatuk az irodalomjegyzékből követhető. Az irodalmi adatok áttekintése a „pubmed” adott fejezetre vonatkozó keresési szavainak találatai alapján történtek. Az adatok feldolgozásánál a ritkább, illetve speciálisabb esetek csekély száma miatt az arányok érzékeltetése volt irányadó. Az értekezés célja nem statisztikai szignifikanciák meghatározása, hanem egy rendkívül összetett betegcsoport lehetséges kezelési útvonalainak bemutatása, a lehetséges szövödmények ellátási módjainak ajánlása és a témakör egyedisége, ritkaságai és összetettsége miatt az egyénre szabott terápiaválasztás feltérképezése.

## **3.2 Kontinenciavizsgálat Mainz Pouch II típusú műtét után**

### **3.2.1 Betegek**

Avizsgálatnak alávetett betegeket egy retrospektív csoportba és egy prospektív csoportba soroltuk.

#### **3.2.1.1 A retrospektív csoport**

Klinikánkon 1998 és 2007 között összesen 76 izominvazív hólyagdaganat miatt elvégzett radikális cystectomy során alkalmaztunk Mainz pouch II vizeletelaterelést. A retrospektív csoportban az inkontinenciával diagnosztizált betegek anális záróizom funkcióját hasonlítottuk össze a kontinens betegek adataival. A műtét utáni anális kontinencia állapota az EORTC QLQ C-30 (verzió 2.0) szerint határoztuk meg [17]. A betegeket két csoportra osztottuk: az első csoportba a kontinens, a második csoportba az

inkontinens betegek kerültek. Mindkét vizsgálati csoport anális záróizom funkcióit rektális nyomásmérés segítségével hasonlítottuk össze.

### **3.2.1.2 Prospektív betegcsoport**

Aprospektív csoportban 13 beteg vizsgálata volt lehetséges. Ezen csoportban az anális sphincter funkciót és az éleminőségi mutatókat vizsgáltuk pre- és postoperatív időszakban a kontinens, illetve inkontinens betegeknél. Az anális sphincter vizsgálatot a nyugalmi anális sphincter nyomás (RASP), a maximális anális zárási nyomás (MACP) valamint a rectoanálisgátlóreflex (RAIR) alapján értékeltük ki, melynek módszerét az alábbiakban ismertetem.

### **3.2.2 A Mainz pouch II műtéti eljárás**

A műtéti technika megegyezett az eredeti ajánlással, azon mindössze egyetlen változtatást végeztünk, nevezetesen az ajánlott 10-12 centiméteres intestinális nyitás helyett 25-35 centiméteres metszést ejtettünk [18-21].

### **3.2.3 A sphincter funkció vizsgálata**

Az ureterosigmoideostomia elvégzése előtt az egyik legfontosabb adat a műtét előtti anális záróizom funkcionális működésének kiértékelése. A záróizom működésének vizsgálatakor a betegeknek 300 ml folyadékot kell a 30 percen keresztül a végbélben tartaniuk. Az eredmények kiértékelése során azonban figyelembe kell vennünk, hogy a vizsgálat szubjektív, továbbá kevésbé reprodukálható és az egyes betegek eredményei nehezen összehasonlíthatók egymással.

#### **3.2.3.1 A manometriásmérés**

A fent leírtak miatt, kutatásunk során célul tűztük ki egy olyan objektív anális záróizom vizsgálati módszer kidolgozását, amely kvantitatív módon képes jellemezni a záróizom funkcióját. A vizsgálat révén reményeink szerint ki tudjuk szűrni azon betegeket, akiknek az anális záróizom funkciója nem megfelelő, ennek következtében a vizeletelvezetés céljából ureter-sigmatasak (Mainz-pouch II típusú) nem alkalmazható. A módszer másik nagy előnye, hogy össze lehet hasonlítani a műtét előtti és műtét utáni záróizomfunkciót, amely segíthet arektális inkontinencia okának felderítésében. Az imént felsorolt

kritériumok megvalósítása érdekében a rektális nyomásmérés módszerét a Medtronicrektális manométer használatával alkalmaztuk. A módszer csupán kismértékben invazív, a betegeket oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, melynek során egy négycsatornás mérőkatétert vezetünk a végbélbe, mely körül-belül egy végbélkúppal megegyező méretű. A mérés során folyékony perfúziós módszert alkalmaztunk időszakos szünetekkel.

A kutatás során 3 fő paramétert vizsgáltunk:

1. Először megmérjük nyugalmi állapotban az análissphincter nyomását (RASP), melynek értéke 60 és 90 Hgmm között van.
2. Ezt követően megmérjük a maximális anális sphincter nyomását (MACP), ami a záróizom önkéntes összehúzásánál mérhető, az értéke körülbelül 100-160 Hgmm. Ez az érték adhat leginkább képet a harántcsíkolt izom és a medencefenéki izmok működéséről.
3. Utolsó lépésként megmértük azanorektális gátlóreflexet (RAIR), melynek értéke tükrözi a székletürítés koordinációját, ugyanis az érték a belső anális simaizmok és a külső harántcsíkolt záróizom funkciójából tevődik össze. Amint a széklet eléri a belső záróizmot a relaxáció révén a széklet áthaladhat az elülső záróizomnál. Erre az ingerre a külső záróizom összehúzódással reagál és ezáltal jön létre az anális kontinencia, melyet RAIR pozitivitásként jelölünk. Abban az esetben, ha a záróizom relaxált állapotban van, a székletürítés csak akkor történhet meg, ha ez a relaxált állapot már oldódik. Az anális kontinencia vizsgálatát retrospektív (1. csoport) és prospektív (2. csoport) vizsgálati csoporton is elvégeztük.

### **3.2.4 Statisztikai kiértékelés**

Az eredmények kiértékelése során két-mintás t-próbát alkalmaztunk, ahol 5 %-os szignifikanciaszint mellett határoztuk meg a különbségeket. A statisztikai számításokat a NCSS 2000 szoftver (Kaysville, UT, USA) segítségével végeztük.

## **3.3 Az MMP-7 szérumkoncentrációjának vizsgálata vesedaganatos betegekben**

### **3.3.1 Mintagyűjtés**

Kutatásunk során 77 vesesejtes karcinómával diagnosztizált beteg és 97 hasonló korú egészséges személy szérummintájában vizsgáltuk az MMP-7 koncentrációját. Az

eredményeket összevetettük a betegek klinikai és patológiai adataival, valamint teljes-, a daganatspecifikus- és metastázis-mentes túlélési adatokkal. A mintagyűjtés a Duisburg-Esseni Egyetem Urológiai Klinikáján történt 1990 és 1994 között, a Helsinkii nyilatkozat etikai alapelveit követve. A betegek kiválasztásánál fontos szempont volt, ahogy vesesejtes karcinómán kívül, egyéb tumor ne legyen jelen a szervezetben. A vérmintákata műtétet megelőzően gyűjtötték, majd 15 percig 1500 rpm-en centrifugálták és felhasználásig  $-80\text{ C}^{\circ}$ -on tárolták.

### **3.3.2 MMP-7 meghatározása szérummintákból**

Az MMP-7 koncentráció mérésére az MMP-7 KRYPTOR fluoreszcens immunpróbát (ThermoScientific B.R.A.H.M.S GmbH, Henningsdorf/Berlin, Germany) alkalmaztuk, amely poliklonális kecske- és fluoreszcensen jelölt anti-humán MMP-7 monoklonális egér antitestet tartalmaz. A reakciók során a szérumminta bemérési mennyisége  $50\ \mu\text{l}$  volt [22].

## **3.4A CGA szérumkoncentrációjának vizsgálata prosztatatarákos betegekben**

### **3.4.1 Minták**

Kutatásunkban a CGA koncentrációját prosztatatarákos betegek szérum- és plazmamintáiban mértük meg. A betegkohortot két csoportra osztottuk. Az első csoporttól ( $n=127$ ) szérumminta állt rendelkezésünkre, melyek 1990 és 1994 között Duisburg-Esseni Egyetem Urológiai Klinikáján kezelt betegektől származnak. A második csoport ( $n=110$ ) esetében 2003 és 2004 között gyűjtött plazmaminták voltak elérhetőek. A betegcsoportot radikális prostataműtéten és palliatív transurethralis resection átesett páciensek alkották. A mintavételezés minden esetben közvetlenül a műtétet megelőzően (legfeljebb egy nappal előtte) történt. A mintagyűjtés a Helsinkii nyilatkozat etikai alapelveinek megfelelően történt. A szérum- és plazmamintákat a gyűjtést és centrifugálást követően a felhasználásig  $-80\text{ C}^{\circ}$ -on tároltuk.

### **3.4.2 A CGA koncentráció meghatározása szérum- és plazmamintákban**

A CGA szérum koncentrációját a CGA KRYPTOR fluoreszcens immunpróbák (ThermoScientific B.R.A.H.M.S GmbH, Henningsdorf/Berlin, Germany) alkalmazásával mértük. A fluoreszcens immunpróba poliklonális kecske- és fluoreszcensen jelölt anti-



humán CGA monoklonális egér antitestet tartalmaz. A reakciók során a szérumminta bemérési mennyisége 50  $\mu$ l volt. A fehérjék mennyiségi mérésénél technikai párhuzamosokkal és a fehérjét nem tartalmazó, vak mintával is dolgoztunk [23].

### **3.5 Statisztikai kiértékelés**

Az egyes markerkoncentrációk klinikopatológiai adatokkal történő összevetésére Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A túlélés szemléltetésére Kaplan-Meier görbékét alkalmaztunk, melyekhez log-rank teszt elvégzésével számítottuk ki a szignifikancia értékeket. A túlélést továbbá egyváltozós Cox teszttel is kiértékeljük. A többváltozós Cox modellekben azokat a paramétereket vizsgáltuk, melyek az egyváltozós vizsgálatban szignifikáns összefüggést mutattak a túléléssel. Amennyiben valamelyik marker koncentrációjának optimális határértékét akartuk meghatározni valamelyik paraméter (pl.: nyirokcsomó vagy távoli áttétek) kimutatására, úgy ROC (receiveroperatingcharacteristics) analízist végeztünk, mely az egyes határértékhez tartozó szenzitivitás és fals pozitívitás (1-specificitás) értékeket ábrázolja és így a legoptimálisabb határérték (cut-off) kiválasztását teszi lehetővé (1. és 3. ábra). A szignifikanciaszint minden vizsgálatban 0,050 volt. A statisztikai számítások elvégzéséhez az SPSS 21.0 (IBM, Chicago, IL) programot használtuk.

## 4. Eredmények

### 4.1 Az adatbázis kutatás eredményei

Értékelésükhöz szükséges áttekinteni a különböző típusú daganatok kezeléseit és az ezzel kapcsolatos urológiai elváltozásokat:

#### 4.1.1 Nőgyógyászati daganatok

Az urológiai szerveket valamiképpen érintő daganatos eltérések közül gyakoriságukat tekintve a **nőgyógyászati daganatok** állnak az első helyen. Klinikánkon is nagyszámban kezeltünk betegeket valamely nőgyógyászati daganat szövődménye következtében (1. táblázat). Klinikánkon 174 méhnyakrákkal diagnosztizált nő közül 88 esetben I. stádiumú - szűrés során diagnosztizált beteggel kapcsolatban végeztünk vizsgálatot, mely esetek felében történt urológiai beavatkozás. Radikális műtétet megelőzően évente átlagosan 50 betegen kértek cystoscopos vizsgálatot a közvetlen ráterjedés kizárásához. Továbbá 90 előrehaladott cervix tumoros nőbetegünknél végeztünk vizeletelaterelést, illetve uréter sín felhelyezést. Vérzés, illetve sipoly képződés miatt 8 urológiai endoscopos beavatkozás történt. Szintén gyakori előfordulásuk a méhtest daganatai, melyek az idősebb korosztályban, valamint nagyobb súlyfelesleggel bíró hölgyeknél fordulnak elő nagyobb arányban. Saját gyakorlatunkban 15 év alatt 46 alkalommal végeztünk vizeletelaterelést méhtestrákkal kapcsolatban, mely legtöbbször percutannephrostoma behelyezéssel történt. A 15 éves gyakorlatunk során összesen 16 esetben kezeltünk női betegeket petefészekdaganat szövődményei. Ennek leggyakoribb oka az volt, hogy a daganat gyors terjedése sokszor ráterjed az urológiai szervekre, legtöbbször az ureterre és a hólyagra. A gyakorlatunk során ezen daganatok miatt kezelt betegünkben csaknem minden esetben percutan vizeletelaterelést végeztünk, amelynek okát csaknem minden esetben a veseműködés romlása, 5 esetben pedig lázas állapot kialakulása képezte. A külső női nemi szervek daganatai alatt legtöbbször a vulvarákot értjük. Viszonylag ritka daganat, de előrehaladott stádiumban gyakran okoz súlyos urológiai szövődményt. Szövetteni összetételét tekintve -akárcsak a hímvesződaganatdöntően laphám eredetű. Klinikánkon 15 év alatt 5 vulvarákos betegünknél volt szükség vérzés, illetve vizelettartászavar miatt epicystostomia behelyezésére.

**1. táblázat** A nőgyógyászati daganatok következtében végzett urológiai vizsgálatokat összefoglaló táblázat.

Nőgyógyászati daganatok	Stádium	n	PCN	DJ	epicystostomia	vesefunkció romlása	láz
Méhnyak		90	79	11	0	69	21
	I. stádium	7	2	5	0	5	2
	II. stádium	41	38	3	0	35	6
	III. stádium	42	39	3	0	29	13
Méhtest		46	40	6	0	36	10
	I. stádium	4	3	1	0	2	2
	II. stádium	12	10	2	0	7	5
	III. stádium	30	27	3	0	27	3
Petefészek		33	29	4	0	22	11
	I. stádium	9	6	3	0	5	4
	II. stádium	4	3	1	0	3	1
	III. stádium	20	20	0	0	14	6
Vulva		5	0	0	5	2	3

#### 4.1.2 Colorectalis tumorok

Az intestinalis daganatok gyakorisága világszerte növekszik, ezt a meredek emelkedést tömeges szűréssel igyekeznek csökkenteni. A tumormarkerek szintjének meghatározásán kívül az egyre korszerűbb képalkotó vizsgálatok gyakran elkerülhetővé teszik a kellemetlen endoscopos beavatkozásokat, ez azonban nem jelenti azt, hogy a vastagbél és végbéltükrözések feleslegessé válnának. Mi urológusok is sokszor fedezhetünk fel végbélrákot a prosztata rectalis digitális vizsgálatának elvégzése során. Az elmúlt 15 évben saját gyakorlatunkban 16 gyomor, 6 vakbél, 12 colon, 18 sigma, 266 végbél daganat miatt történt urológiai vizsgálat (2. táblázat).

**2. táblázat:** Intestinális daganatok miatt végzett urológiai beavatkozások

Daganat	n	cystosopia	TUC	DJ	PCN	kiterjesztett op.	urodinamika	epicystostomia
gyomor	16	11	5	1	4	-	-	-
vakbél	6	5	1	1	1	-	-	-
colon	12	6	5	7	3	2	-	-
sigma	18	12	1	6	10	7	11	1
végbél	266	102	18	9	114	21	54	39

#### 4.1.3 Haematológiai betegségek

A különböző vérképzőszervi malignus betegségek ritkábban, de érinthetik az urogenitális traktust. Gyakorlatunkban 119 esetben találoztunk haematológiai malignitás urológiai manifesztációjával.

Felosztásukban az általunk követett esetek a következőképpen alakultak:

(OOI adatbázis, BNO kódok által létrehozott csoportosítás szerint)

Bizonytalan eredetű nyirok daganat: 2, fej régió: 3, hónalji régió: 8, lágyék régió: 8, chronicus lymphoidleukaemia: 2, chronicus myeloidleukaemia: 2, myelomamultiplex: 4. Leggyakrabban a Hodgkin és a non-Hodgkin lymphoma (NHL) urológiai megjelenésével találkoztunk. Az általunk is kezelt non-Hodgkin lymphomák aránya különbözött az irodalomban már közölt megoszlástól: NHL:78, diffúz nagysejtes:42, kissejtes:2, nagysejtes follicularis: 2, follicularis kissejtes: 10, egyéb follicularis: 8, perifériás T sejtes: 2, kevert kis és óriás sejtes: 6, perifériás T-sejtes lymphoma: 6 (3. táblázat). A NHL általában ritkán lokalizált betegség, legtöbbször disszeminált formájával találkozhatunk, így az urológiai szervi manifesztáció sem elszigetelt jelenség. Megfigyelési időnk alatt 7 esetben vese, 2 betegnél hólyag, 1 férfinál here manifesztációt igazoltunk. A betegség lefolyása legtöbbször tünetszegény, prognózisa kedvezőtlenebb a Hodgkin lymphománál [24].

**3. táblázat: Különböző haematológiai kórképek miatt végzett urológiai vizsgálatok/ beavatkozások felosztása**

Haematológiai betegségek (n=119)	Vizelet deviálás Cystoscopia/TUC		
<b>Hodgkin lymphoma</b>	20	6	14
<b>non-Hodgkin lymphoma</b>	78	21	57
diffúz nagysejtes lymphoma	42	-	-
kissejtes lymphoma	2	-	-
nagysejtes follicularis lymphoma	2	-	-
kissejtes follicularis lymphoma	10	-	-
egyéb follicularis lymphoma	8	-	-
perifériás T sejtes lymphoma	2	-	-
kevert kis és óriás sejtes lymphoma:	6	-	-
perifériás T sejtes lymphoma	6	-	-
<b>Bizonytalan eredetű nyirok:</b>	13	6	7
feji régió	2	-	-
hónalji régió	3	-	-
lágyék régió	8	-	-
<b>Chronikus Lymphoid Leukaemia</b>	2	1	1
<b>Chronikus Myeloid Leukaemia</b>	2	2	0
<b>Myeloma Multiplex</b>	4	0	4

## 4.2 A kontinencia mérés eredményei

A kutatás retrospektív ágán két csoportot különítettünk el a betegek rektális kontinencia státusza alapján. A kontinencia mérés eredményeként a betegek 80%-nál állapítottunk meg műtét után kontinens állapotot. Inkontinencia csupán a betegek (20%-ánál) jelentkezett, 17,5% az inkontinencia csupán az éjszaka folyamán volt jellemző, további egy beteg esetében állt fenn inkontinens állapot nappal és éjjel is. Az inkontinens betegek között nagyarányban voltak jelen a női nem képviselői, ezenfelül a nappal is inkontinens panaszokkal rendelkező betegünk ugyancsak nő volt. Az életkorra vonatkozóan a kontinencia tekintetében szignifikáns különbséget nem találtunk.

A betegek általános egészségi állapot felmérésére EORTC QLQ C-30 tesztet alkalmaztunk. A műtét után a széklet- és a vizeletürítésgyakoriságában létrejött változásokat is detektáltunk. A 40 betegek 65%-a nem tudott megfelelő különbséget tenni a folyékony és szilárd halmazállapotú széklet, valamint a bélgázok között. Ennek következtében a korábbi kontinens betegek némelyike jelentkezett inkontinens panaszok a műtét után, amely miatt megelőzőként egészségügyi betét alkalmazására szorultak. A másik fontos megfigyelés, hogy növekedett a napiszeklet- és vizeletürítések száma.

A rektális nyomásmérés vizsgálatánál a műtétet követően nem találtunk szignifikáns változásokat a nyugalmi sphincter nyomásának értékeinél (RASP) a kontinens és inkontinens betegek között ( $79,2 \pm 2$  vs.  $73,6 \pm 68,4$  Hgmm  $p=0,53$ ). Ezzel szemben a maximális anális sphincter nyomásértékekben (MACP) szignifikáns növekedést tapasztaltunk a kontinens betegekénél ( $204,3 \pm 22,8$  vs.  $117,3 \pm 1$  Hgmm  $p=0,001$ ).

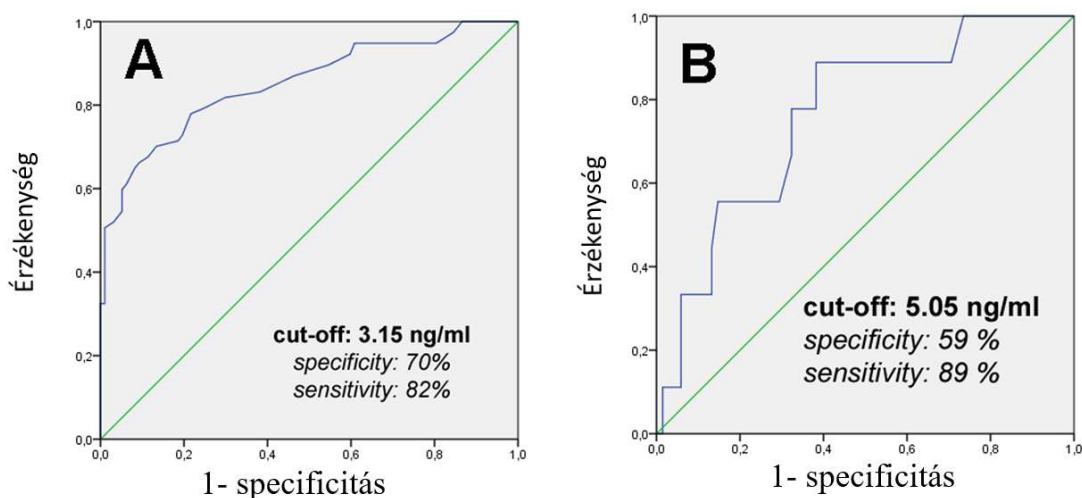
Prospektív vizsgálattal elemeztük a betegek záróizom funkcióját rektális nyomásméréssel a műtét előtt és a műtét után 6 hónappal. Gyenge záróizom funkciót csupán elvétve detektáltunk (RASP 46 és 40 Hgmm, MACP 85 és 82 Hgmm). Hasonlóan elhanyagolható ritka eset, amikor a mérés során a betegek nem tudták a végbélük bent tartani a folyadékot. A műtét előtti és a műtétet követő eredmények a 4. számú táblázatban láthatók. A RASP értékek esetében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a műtétet követően. A MACP értékeknél a műtét után 6 hónappal szintén csökkenést detektáltunk. A rektoanális gátlóreflex (RAIR) esetében nem találtunk különbségeket a pre- és posztoperatív mérések között.

**4. táblázat: Záróizom funkció változása műtét előtt és után**

<b>Vizsgált paraméterek</b>	<b>műtét előtti érték</b>	<b>műtét utáni érték</b>	<b>p-érték</b>
RASP (Hgmm)	86,3 ± 18,7	76,13 ± 13,9	0,0049
MACP (Hgmm)	232, 2 ± 53,8	194,1 ± 74,5	0,0054

### 4.3 Az MMP-7 mütét előtti szérumkoncentrációi vesedaganatos betegekben

Az MMP-7 mérés során ROC analízis alkalmazásával 3,15 ng/ml koncentrációnál állapítottuk meg a fehérjeoptimalis küszöbértékét, amely 82%-os specifitásmellett 70%-os érzékenységet mutat a vesesejtes daganat kimutatására vonatkozóan (1/A ábra). Ezután egy további ROC analízist végeztünk, az MMP-7 koncentriómérésérzékenységének és specifitásánakvizsgálatáraametasztázisok előrejelzésének vonatkozásában. Az optimalis küszöbértékét 5,05 ng/ml MMP-7 koncentrációnál állapítottuk meg, a mérés specifitása és érzékenysége pedig 59% és 89% volt (1/B ábra).



**1. ábra:** Az MMP-7 mérés küszöbértékeinek megállapítása (A) a vesesejtes daganat kimutatása és (B) a metasztázisok jelenlétének vonatkozásában.

Kutatásunk során 77 vesesejtes karcinómával diagnosztizált beteg és 97 korban azonos egészséges személyszérummintájábanvizsgáltuk az MMP-7 koncentrációkat. Az eredményeket összevetettük a teljes-, a daganatspecifikus- és a metasztázis-mentes túlélési adatokkal is. Az utánkövetési időszakban a 77 beteg közül 42 (57%) elhalálozott, ezen halálesetek közül 24 (31%) közvetlenül vesesejtes karcinóma következménye volt. A medián túlélési idő 110 hónap volt. A diagnóziskor 9 esetbennyirokcsomó- vagy távoli áttétjelenlétét igazoltuk, további 10 esetben a követési időszakban alakult ki metasztázis. Azon betegeket, akiknél a mütét idejekor a daganat már áttéttel rendelkezett, kizártuk a metasztázis-mentes túlélés vizsgálatából. Abetegkohort főbb jellegzetességeitaz5. számú táblázat tartalmazza. A 77 beteg között 53 férfi és24 nő szerepelt.Az MMP-7 koncentrációban nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek között. Ezzel szemben a magasabb stádiumú (T3-T4) daganatoknál szignifikánsan magasabb MMP-7

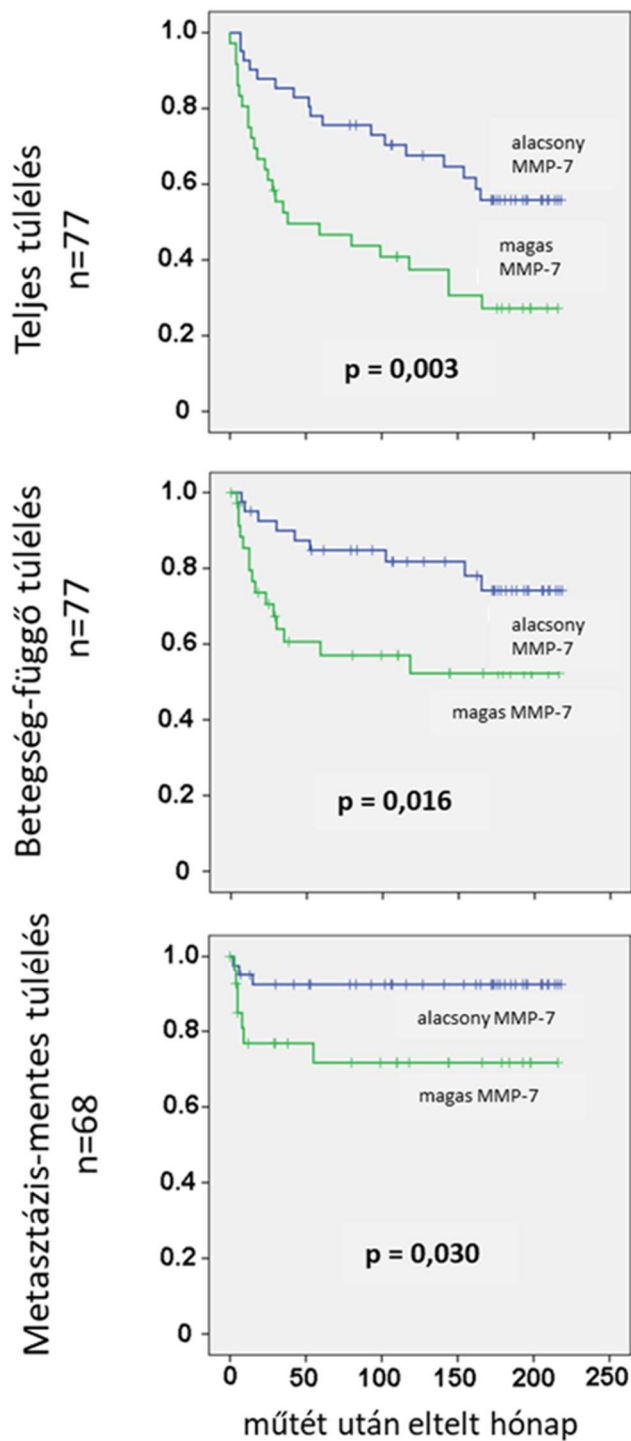
fehérjekoncentrációt ( $p=0,034$ ) mértünk. A nyirokcsomó- és távoli metasztázisok esetében szintén szignifikánsan magasabb MMP-7 koncentrációt találtunk ( $p=0,038$ ).

**5. táblázat:** Az MMP-7 szérumkoncentrációja (ng/ml) a klinikai adatok függvényében

		MMP-7		
		n	medián (skála)	p
Kor	≤ 65 év	41	4,30 (2,10 - 20,40)	<b>0,017</b>
	> 65 év	36	5,20 (2,70 - 28,30)	
Nem	férfi	53	5,00 (2,10 - 21,50)	0,208
	nő	24	5,00 (2,70 - 28,30)	
Stádium	T1-T2	47	4,50 (2,20 - 28,30)	<b>0,034</b>
	T3-T4	30	6,85 (2,10 - 21,50)	
Grade	G1-2	69	4,70 (2,10 - 28,30)	0,181
	G3	8	6,65 (2,10 - 17,90)	
Fuhrman grade				
	G1	10	4,15 (2,20 - 8,10)	0,227
	G2	26	5,00 (2,80 - 28,30)	0,421
	G3	11	5,20 (2,10 - 19,50)	-
	G4	2	6,45 (4,60 - 8,30)	
	nincs adat	28		
Metasztázis				
	N0M0	68	4,65 (2,10 - 28,30)	<b>0,038</b>
	N+ vagy M+	9	6,60 (2,70 - 21,50)	
Kontroll		97	2,90 (1,70 - 5,70)	<0,001
Tumor		77	5,00 (2,10 - 28,30)	

A magas MMP-7 koncentráció (ng/ml) szignifikáns rizikófaktornak bizonyult a teljes túlélés ( $p=0,003$ ), a betegség-függő túlélés ( $p=0,016$ ) és a metasztázis-mentes túlélés ( $p=0,030$ ) tekintetében is (2. ábra).





2. ábra Kaplan-Meier túlélési görbék az MMP-7 koncentrációjának függvényében

Az egyváltozós és többváltozós Coxanalízis eredményeit a 6. táblázat szemlélteti. Az egyváltozósCox analízis eredményei alapján abetegek kora és neme nem volt hatással

sem a teljes-, a daganat specifikus- és a metasztázis-mentes túlélésre. Az előrehaladott tumorstádium (T2-T4) szignifikánsan rosszabb daganat-specifikus túléléssel párosult ( $p=0,006$ ). A daganat alacsonyabb differenciáltsági foka szintén a kedvezőtlen túlélési esélyekkel mutatott összefüggést ( $p=0,003$ ). A műtét után megjelenő metasztázis szignifikáns rizikófaktornak bizonyult a teljes túlélés ( $p=0,038$ ) és a daganat-specifikus túlélés ( $p=0,006$ ) tekintetében. Az emelkedett MMP-7 koncentrációkedvezőtlenül befolyásolta a betegek teljes-, daganat-specifikus és metasztázis-mentes túlélését. A megnövekedett MMP-7 szint prognosztikai jelentőségét a többváltozós Cox analízis eredményei is alátámasztották mind a teljes túlélés ( $p<0,001$ ), mind pedig a daganat-specifikus túlélés ( $p=0,005$ ;  $p=0,001$ ) tekintetében.

**6. táblázat** Egy- és többváltozós Cox analízis. (HR: relatív kockázati tényező)

		Egyváltozós Cox analízis			Többváltozós Cox analízis		
		Teljes Túlélés			Teljes Túlélés		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Kor	> 65 év	1,771	0,959 - 3,270	0,068	-	-	-
Nem	férfi	0,835	0,439 - 1,587	0,582	-	-	-
Stádium	T3-T4	1,555	0,845 - 2,862	0,156	1,002	0,538 - 1,866	0,994
Grade	G3	3,994	1,603 - 9,951	<b>0,003</b>	1,166	0,538 - 2,527	0,698
Metasztázis	M+/N+	2,370	1,047 - 5,365	<b>0,038</b>	1,186	0,484 - 2,905	0,708
MMP-7 érték		1,169	1,104 - 1,239	<b>&lt;0,001</b>	1,162	1,089 - 1,240	<b>&lt;0,001</b>
MMP-7	≥ 5,0 ng/ml	2,454	1,321 - 2,454	<b>0,005</b>	2,022	1,032 - 3,959	<b>0,040</b>
		Betegség-függő Túlélés			Betegség-függő Túlélés		
Kor	> 65 év	1,296	0,581 - 2,890	0,527	-	-	-
Nem	férfi	1,264	0,501 - 3,185	0,62	-	-	-
Stádium	T3-T4	2,989	1,304 - 6,848	<b>0,010</b>	1,470	0,645 - 3,352	0,359
Grade	G3	2,718	0,784 - 9,419	0,115	1,140	0,417 - 3,114	0,798
Metasztázis	M+/N+	3,680	1,452 - 9,326	<b>0,006</b>	1,844	0,646 - 5,262	0,253
MMP-7 érték		1,174	1,094 - 1,259	<b>&lt;0,001</b>	1,134	1,039 - 1,237	<b>0,005</b>
MMP-7	≥ 5,0 ng/ml	2,667	1,162 - 6,120	<b>0,021</b>	1,665	1,160 - 4,200	0,280
		Metasztázis-mentes Túlélés			Metasztázis-mentes Túlélés		
Kor	> 65 év	0,538	0,139 - 2,082	0,37	-	-	-
Nem	férfi	0,970	0,251 - 3,758	0,965	-	-	-
Stádium	T3-T4	2,671	0,753 - 9,470	0,128	1,118	0,368 - 3,399	0,844
Grade	G3	3,623	0,761 - 17,249	0,106	2,947	0,702-12,374	0,140
MMP-7 érték		1,128	1,010 - 1,259	<b>0,032</b>	1,111	0,979 - 1,261	0,102
MMP-7	≥ 5,0 ng/ml	3,998	1,032 - 15,494	<b>0,045</b>	3,170	0,785 - 12,806	0,105

#### 4.4 ACGAműtét előtti szérumkoncentrációi prosztatárakos betegekben

A CGA fehérje koncentrációját összesen 237 prosztatárakos beteg mintájában vizsgáltuk; 127 betegtől szérumból, míg 110 betegtől plazmaminta állt rendelkezésünkre. A szérumból a követési idő alatt a betegek 55%-a (n=70) elhalálozott, 29% (n=37) a prosztata daganat következtében hunyt el. A medián túlélési idő 134 hónap volt. A diagnózissal egyidőben 20 betegnél metasztázist detektáltak, ebből 9 esetben a nyirokcsomókra terjedt a daganat, 11 esetben pedig távoli áttétet találtak. A 127 betegből 103 esett át radikális prosztatektómián. Ezen betegek 47%-a (n=49) elhalálozott, 20%-uk (n=21) a prosztatárak következtében hunyt el. A medián túlélési idő 167 hónap volt.

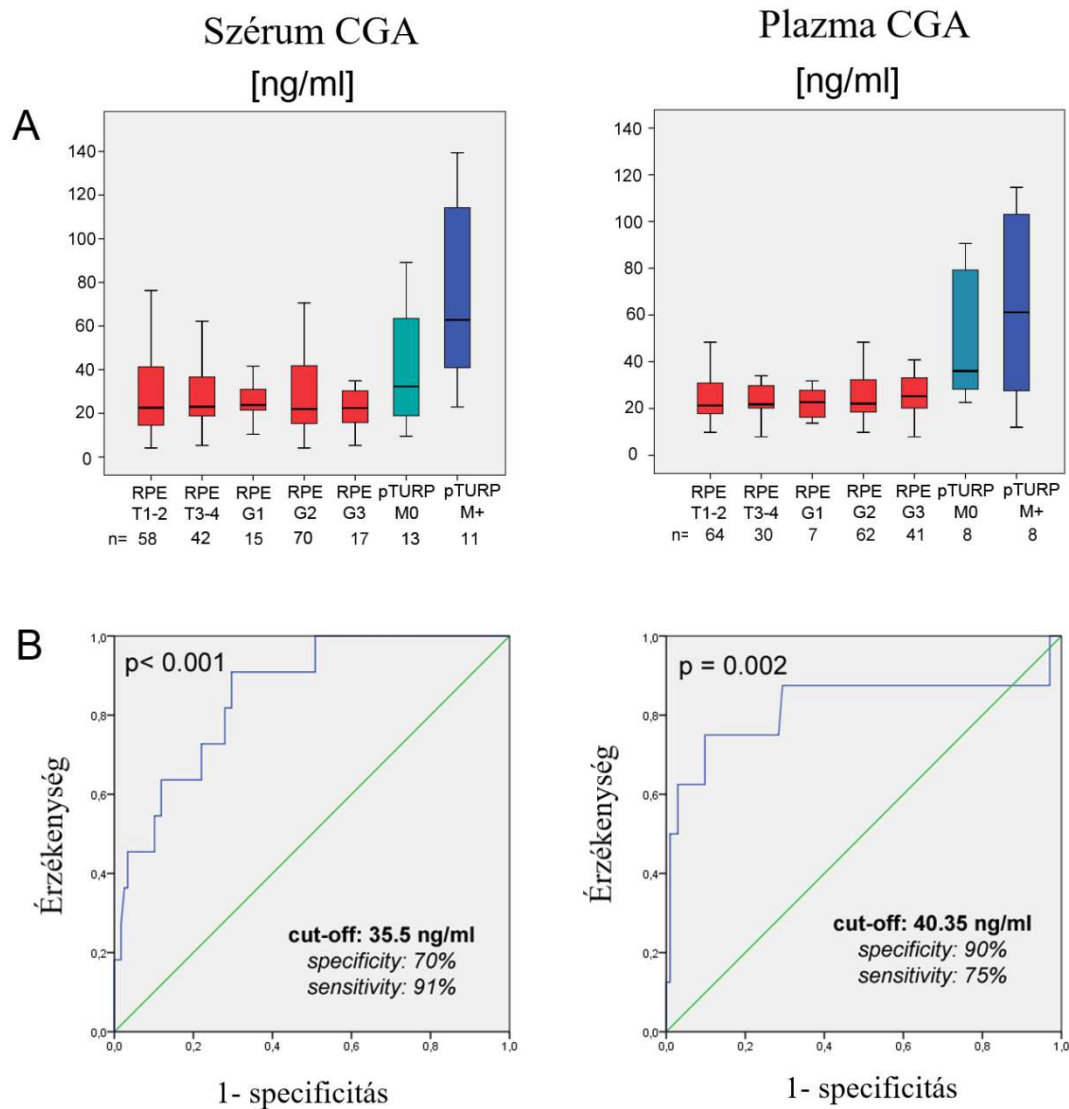
A CGA koncentrációját 110 prosztatárakos beteg plazmamintájában is megvizsgáltuk. Ezen betegek 21%-a (n=23) elhalálozott a követési időszakban, 16% (n=18) a prosztatrak következtében. A medián túlélési idő 120 hónap volt. Metasztázist 15 beteg esetében diagnosztizáltak; 7 esetben a nyirokcsomókban, 8 esetben pedig távoli áttétként. A 110-ből 94 beteg esett át radikális prosztataaműtéten. A követési időszakban a radikális műtéten átesett betegek 9%-a (n=8) hunyt el, 5% (n=5) közvetlenül a prosztata daganat következtében. A medián túlélési idő 121 hónap volt. A 7. táblázat szemlélteti a kutatás alá vont betegkohortok főbb jellegzetességeit az műtét előtti CGA fehérje mennyiségének függvényében.

A klinikai és patológiai tumorstádium és a tumor differenciáltsági foka nem befolyásolta a szérumból CGA koncentrációt. Azonban a szérumból és plazmamintákban is szignifikánsan emelkedett CGA fehérje mennyiséget detektáltunk, azoknál a betegeknél, akiknél távoli metasztázist diagnosztizáltak. A szérumból esetében a nem metasztatikus betegek CGA medián értéke 22,3 ng/ml volt, mely a metasztatikus betegeknél 86,7 ng/ml-re (p=0,002) emelkedett. Amíg a plazmaminták esetében a nem metasztatikus betegeknél 23 ng/ml CGA koncentrációt mértünk, addig a metasztatikus betegek esetében ez az érték 62,8 ng/ml-re emelkedett (p<0,001) (7. táblázat, 3/A ábra). A CGA fehérje optimális küszöbértékét távoli metasztázisok kimutatására ROC analízis segítségével határoztuk meg, mely a szérumból 35,5 ng/ml (specifitás: 91%, érzékenység: 70%), míg a plazmaminták esetében 40,4 ng/ml-nek adódott (specifitás: 90%-os, érzékenység: 75%) (3. ábra, B panel). Továbbá azon betegek esetében, akik transzurethralis prosztata resection estek át magasabb CGA mennyiséget mértünk, a

szérumminták (22,8ng/ml vs. 44,5ng/ml; p=0,001) és a plazmaminták esetén is (21,5ng/ml vs. 40,6ng/ml; p<0,001) (7. táblázat, 3/A ábra).

**7. táblázat** A CGA koncentráció (ng/ml) és a klinikai adatok összefüggései (RPE: radikális prosztataektómiával, TURP: transurethralisresektio, LN: nyirokcsomó)

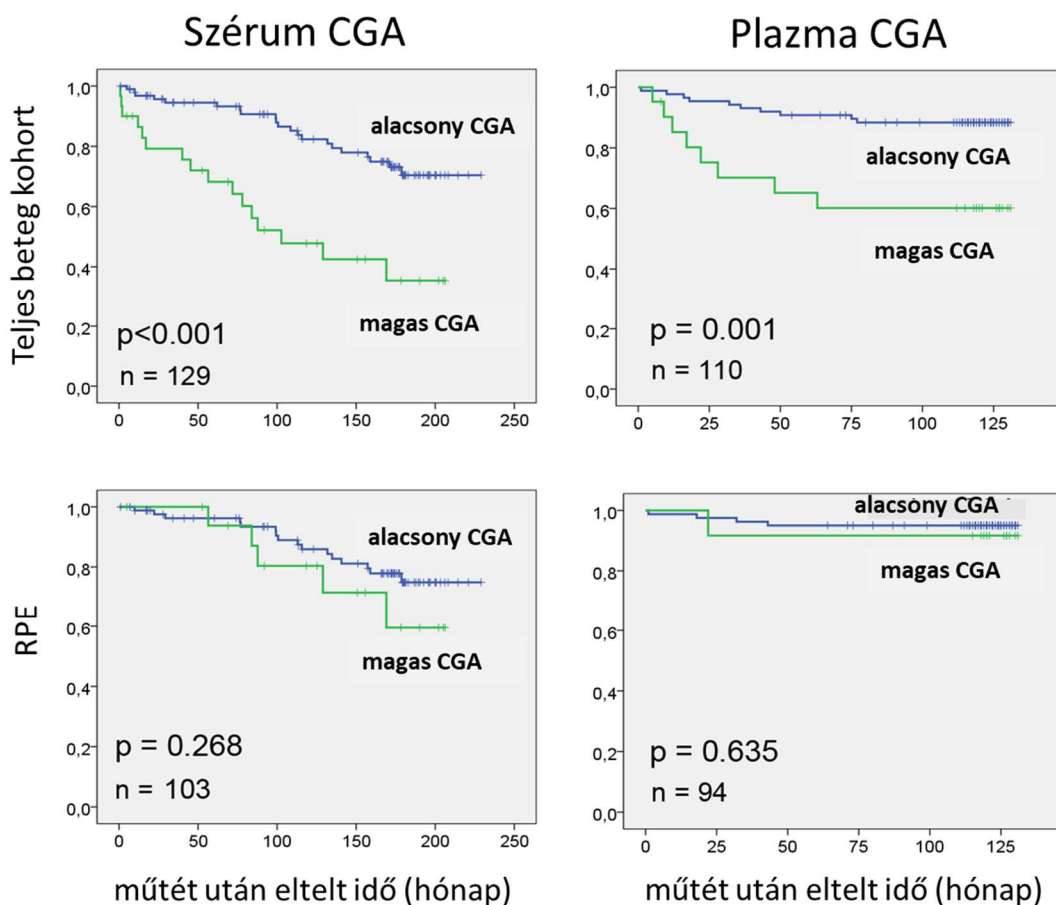
		Szérum CGA			Plazma CGA		
		n	medián (skála)	p	n	medián (skála)	p
Kor	≤ 65 év	72	23,5 (5,2 - 592,3)	0,564	48	21,8 (7,9 - 90,6)	<b>0,043</b>
	> 65 év	55	24,4 (4,1 - 269,0)		62	26,4 (9,8 - 382,5)	
Stádium	cT1 - pT2	58	22,9 (4,1 - 76,3)	0,603	64	21,3 (9,8 - 171,5)	0,401
	pT3- pT4	42	22,7 (5,3 - 184,2)		30	21,8 (7,9 - 74,9)	
Grade	G1	18	24,2 (10,4 - 76,3)	0,782	7	22,7 (13,7 - 31,8)	0,253
	G2	83	22,9 (4,1 - 592,3)		62	22,1 (9,8 - 171,5)	
	G3	25	24,6 (5,3 - 139,4)		41	25,2 (7,9 - 382,5)	
Alacsony grade (G 1-2)		101	23,5 (4,1 - 592,3)		69	22,4 (9,8 - 171,5)	
Magas grade (G 3)		25	24,6 (5,3 - 139,4)		41	25,2 (7,9 - 382,5)	
hiányzó adat		1			0		
PostOP Gleason pontszám							
≤6		26	21,5 (8,1 - 62,2)	0,090	50	22,1 (12,9 - 85,6)	0,682
>6		23	20,3 (5,3 - 184,2)		44	21,3 (7,9 - 171,5)	
hiányzó pontszám		78			16		
LN státusz	N -	94	22,4 (4,1 - 184,2)	0,229	87	21,2 (7,9 - 171,5)	0,205
	N +	9	24,5 (11,4 - 70,6)		7	25,3 (15,5 - 74,9)	
	hiányzó LN státusz	24			16		
Távoli metasztázis							
M -		116	23,0 (4,1-195,6)	<b>&lt;0,001</b>	102	22,3 (7,9 - 171,5)	<b>0,002</b>
M +		11	62,8 (22,9 - 592,3)		8	86,7 (12,0 - 382,5)	
Kezelés	RPE	103	22,8 (4,1 - 184,2)	<b>0,001</b>	94	21,5 (7,9 - 171,5)	<b>&lt;0,001</b>
	pTURP	24	44,5 (9,5 - 592,3)		16	40,6 (12,0 - 382,5)	
PSA	< 10 ng/ml	49	22,8 (5,2 - 184,2)	0,323	63	22,4 (7,9 - 382,5)	0,606
	≥ 10 ng/ml	68	25,6 (5,3 - 592,3)		36	24,7 (12,0 - 156,3)	
	nem ismert PSA	10			11		



**3. ábra** Aszérum és plazma CGA szintek a klinikai adatok függvényében (A) és a CGA optimális küszöbértékének meghatározása a távoli metasztázisok kimutatására (B)

A CGA fehérje koncentrációit a betegség-függő túlélési adatokkal is összevetettük, mely eredményeket Kaplan-Meier túlélési görbén szemléltetünk. A 4. ábrán látható, hogy a teljes betegkohorra nézve az alacsony CGA szint szignifikánsan jobb betegség-függő túlélési adatokkal párosult a szérumban ( $n=129$ ;  $p < 0,001$ ) és a plazmamintákban is ( $n=103$ ;  $p=0,001$ ). A radikális prosztataektómián átesett betegeknek jelentősen alacsonyabb CGA szintet mértünk, mint azon betegeknek, akiket transzurethralis kezelésnek vetettek alá.

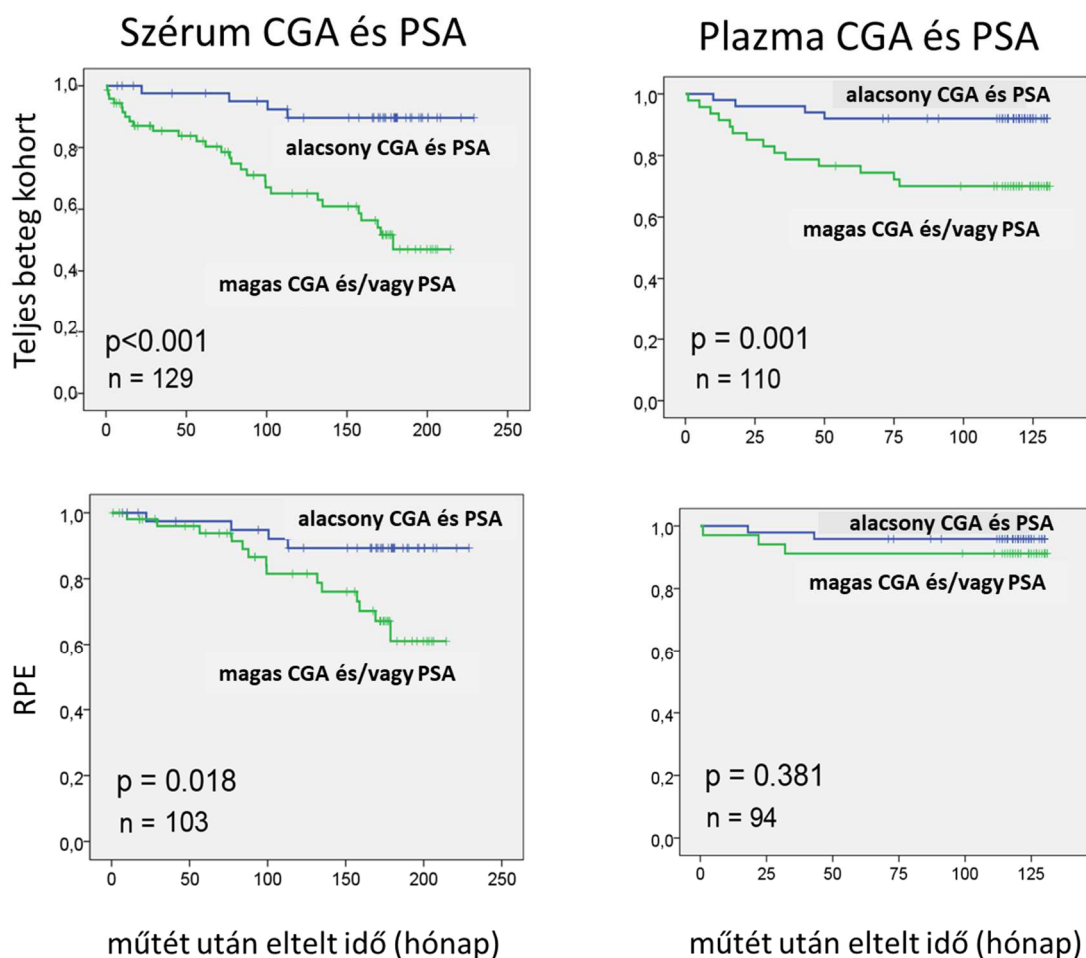
Gyakorlati szempontból jelentősége a klinikailag lokálisnak ítélt és ezért radikális prosztataeltávolítással kezelt betegek kórbecslésének van, ezért ebben a csoportbankülön is vizsgáltuk akezelés előtti CGA prognosztikai értékét. Ebben az alcsoportban is az alacsonyabb CGA szérumszintek a jobb túlélési eséllyel mutattak összefüggést, bár ebben az esetben a különbségek már nem bizonyultak szignifikánsnak sem a szérumszintek (n=103, p=0,268), sem pedig a plazmaszintek (n=94, p=0,635) esetében (4. ábra).



**4. ábra** Kaplan-Meier betegség-függő túlélési görbék a szérumszint- és a plazmaszintek CGA mennyiségének tekintetében a teljes betegkohortra (felül) és a csak radikális prosztatektómián átesett betegekre (alul) nézve. RPE: radikális prosztataeltávolításon átesett betegek

A PSA szint emelkedése érzékeny indikátora a prosztatarákos megbetegedésnek, illetve prognosztikai értékkel is bír, ezért a CGA mellett a PSA koncentrációt is kiértékeljük (5. ábra). Ennekorán két csoportot különítettünk el; az egyik csoportba azok a betegek

kerültek, akik CGA és PSA értéke is alacsony volt, míg a másik csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknek vagy a CGA, vagy pedig a PSA értéke magasnak bizonyult. A kiértékelés a szérumból elvégzett mérések esetén, mind a teljes betegkohortban, mind pedig a radikális sebészi úton kezelt csoportban szignifikánsan rövidebb túlélést mutatott azoknál a betegeknél, akiknek a CGA vagy PSA szintje magasabb volt ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,018$ ) (5. ábra). A plazmaminták esetében a radikális prosztataeltávolításon átesett betegeknél a rövidebb követési időből adódó alacsony halálozás miatt ez a különbség nem volt megfigyelhető ( $p = 0,381$ , 5. ábra).



**5. ábra** Kaplan-Meier betegség-függő túlélési görbék a szérum- és a plazmaminták CGA és PSA mennyiségének tekintetében a teljes betegkohort (felül) és a csak radikális prosztatektómián (alul) átesett betegekre nézve. RPE: radikális prosztatektómián átesett betegek

Az egyváltozós Cox analízis eredményeit a betegség-függő túlélés tekintetében a 8. táblázat foglalja össze. A vizsgálatokat, ahogy a Kaplan-Meier túlélési görbék esetében,

itt is elvégeztük mind a teljes, mind pedig a radikális prosztataeltávolítással kezelt betegek csoportjára. A radikális műtéten átesett betegek csoportját vizsgálva az egyváltozós Cox analízis eredményei alapján magasabb tumorstádium (pT3-pT4) szignifikánsan rontotta a betegek túlélési esélyeit (p=0,005). Továbbá magas kockázati tényezőnek bizonyult, ha a CGA és a PSA közül legalább az egyik markerszintje magasnak bizonyult (p=0,027). A plazmaminták esetében a teljes betegcsoportot vizsgálva a CGA és a PSA szint külön-külön mérve is közel négyszeres kockázati tényezőt jelentett a betegség-függő túlélésre nézve (p=0,002 és p<0,001). Továbbá a radikális műtéttel kezelt betegek esetében a nyirokcsomóáttétek jelenléte magas kockázati tényezőnek bizonyultak (p=0,001), a CGA és a PSA fehérjék mennyiségi vizsgálata azonban sem külön-külön, sem a fehérjék kombinált vizsgálata során nem mutatott szignifikáns összefüggéseket. A teljes betegcsoportot vizsgálva azonban a PSA (p=0,007) és a CGA (p=0,002) is jelentős prognosztikai markernek bizonyult. A CGA és a PSA együttes mérése szintén fontos marker lehet a jövőben (p=0,011).

**8. táblázat** Egyváltozós Cox analízis eredményei a betegség-függő túlélés tekintetében (HR: relatív kockázati tényező, RPE: radikális prosztataelta eltávolítás átesett betegek)

		Betegség-függő túlélés					
		Szérum			Plazma		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
<b>klínikailag lokalizált PCA (RPE)</b>		<b>n = 103</b>			<b>n = 94</b>		
Kor	> 65	0,900	0,363 - 2,230	0,819	3,596	0,402 - 32,172	0,252
Stádium	pT3 - pT4	4,381	1,574 - 12,193	<b>0,005</b>	8,511	0,951 - 76,162	0,055
Grade	G3	0,550	0,127 - 2,372	0,422	3,945	0,659 - 23,613	0,133
PostOP Gleason	>6	3,472	0,673 - 17,912	0,137	4,533	0,507 - 40,562	0,176
LN státusz	N +	1,567	0,461 - 5,321	0,472	21,282	3,540 - 127,95	<b>0,001</b>
PSA	≥ 10 ng/ml	2,486	0,932 - 6,634	0,069	3,588	0,599 - 21,482	0,162
CGA	magas	1,753	0,640 - 4,801	0,274	1,690	0,189 - 15,127	0,639
CGA/PSA	legalább egyik érték magas	3,525	1,157 - 10,737	<b>0,027</b>	2,182	0,365 - 13,061	0,393
<b>összes beteg (RPE+előrehaladott PCA)</b>		<b>n = 129</b>			<b>n = 110</b>		
PSA	≥ 10,0 ng/ml	3,893	1,680 - 9,024	<b>0,002</b>	3,813	1,430 - 10,165	<b>0,007</b>
CGA	> 44,4 ng/ml	3,664	1,900 - 7,066	<b>&lt;0,001</b>	4,229	1,666 - 10,736	<b>0,002</b>
CGA/PSA	legalább egyik érték magas	6,167	2,156 - 17,639	<b>0,001</b>	4,214	1,386 - 12,807	<b>0,011</b>

A következő táblázat a többváltozós Cox analízis eredményeit szemlélteti a szérummintákban (9. táblázat), azon rizikófaktorokat kiemelve, melyek az egyváltozós



Cox analízis alapján kockázatifaktornak bizonyultak a betegség-függő túlélésre nézve (klinikai tumorstádium és szérummarkerek). A magas PSA (>10ng/ml) és a magas CGA (>44,4 ng/ml) nem bizonyultak független kockázati tényezőknek (modell 1: p=0,069 és 0,096). Ezzel szemben a CGA és a PSA szintek kombinációja már független és szignifikáns prognosztikai faktornak bizonyult a betegség-függő túlélés tekintetében (p=0,016).

**9. táblázat** Többváltozós Cox analízis eredményei a betegség-függő túlélés tekintetében szérummintákban (HR: relatív kockázati tényező)

	Betegség-függő túlélés		
	HR	95% CI	p
<i>Modell 1</i>			
Klinikai tumor stádium (T2)	2,345	0,510 - 10,787	0,247
PSA szint(>10 ng/ml)	2,809	0,921 - 8,567	0,069
CGA szint > 44,4 ng/ml	2,725	0,838 - 8,867	0,096
<i>Modell 2</i>			
Klinikai tumor stádium (T2)	2,150	0,474 - 9,757	0,321
PSA vagy CGA vagy mindekkettő magas	4,884	1,347 - 17,707	<b>0,016</b>

A szérum vizsgálat eredményeit Harrell's C-index analízissel is megvizsgáltuk (10. táblázat). Amennyiben csak a klinikai tumorstádiumból következtetünk a betegség kimenetelére, a C-index értéke mindössze 0,514. A klinikai tumorstádium és a PSA érték együttes vizsgálata már magasabb C-index értéket eredményez (0,612). A legmagasabb C-index (0,677) mellett a legjobb predikciót azonban akkor kaptuk, ha a klinikai tumorstádium mellett a CGA/PSA kombinációjaként definiált magas kockázatú csoportot különítettünk el.

**10. táblázat** Harrell's C-index analízis eredményei

Változók	C-index	95% CI
Klinikai tumor stádium	0,514	0,400 - 0,635
Klinikai tumor stádium + PSA	0,612	0,433 - 0,816
Klinikai tumor stádium + CGA	0,553	0,473 - 0,682
Klinikai tumor stádium + PSA/CGA	0,677	0,553 - 0,825

## 5. Megbeszélés

### 5.1 Daganatáttétek urológiai szervekben

Az urológiai szervekbe adott tumoros áttétek ritkák, erről szóló összefoglaló közlemény az utóbbi években nem született. Napjainkban viszont egyre gyakrabban találkozhatunk hasonló esetekkel. Ez jórészt annak tudható be, hogy az előrehaladott daganatok korszerű kezelése során hosszabb túlélési idő érhető el és így eddig még ritkán észlelt kórképek is megfigyelhetők. Ezekről a ritka kórképekről mostanáig csupán szórványos irodalmi utalás született, legtöbbször esetismertetés formájában. Amennyiben a klinikum vagy a képalkotó vizsgálatok felvetik a disszeminált folyamat urológiai szervekbe adott áttétének gyanúját, további vizsgálatok szükségesek ennek megerősítésére. Ezen kórképek kezelése interdiszciplináris szemléletet követel. Jelen munkámban csoportosítom és röviden összefoglalom az irodalomban eddig megjelent eseteket, kiegészítve az irodalomjegyzékben szereplő néhány általunk kezelt példával. Kitérek a gyógykezelés esetlegesen szükségessé váló terápiaaváltoztatásainak jelentőségeire is. Kísérletet teszek a téma átfogására, némileg önkényesen, az általam megítélt logikai, illetve fontossági sorrend tekintetében:

- Primer daganatok, urológiai manifesztációk
- Laboreltérések, tünetek
- A lymphomák urológiai megjelenése
- Metasztázisok a vesében, urológiai daganatok vese áttétei
- Daganat áttétek egyéb urológiai szervekben

#### 5.1.1 Előfordulás

Először Milton Klinger 1951-ben a Journal of Urology hasábjain számolt be 5000 nem urológiai daganatos beteg követése során fellelt 142 urológiai áttétről[25]. A primer tumor elhelyezkedése között vezető helyet foglaltak el a haematológiai malignitások (33%), amelyeket a tüdő és pleura (13%), a gyomor (11%), emlő (8,5%), pancreas (5,5%), ovarium (3,5%), nyelőcső (3%) daganatok követtek, a fennmaradó részt az ennél is ritkább egyéb szervek áttétei alkotják. A folyamatos szűrővizsgálatok, illetve a tumorok

eredményes kezelése miatti hosszabb követési idő miatt ezek az arányok napjainkban minden bizonytalanul módosultak. Érdekes az urológiai szervekbe adott metasztázisok eloszlása is. Mindkét vesében 60%, csak egyik vesében 23%, hólyagban 23%, prosztatában 7%, húgycsőben 5%, a herében és a penisben 2-2 % volt az áttétek aránya [25].

### 5.1.2 Tünetek, laboreltérések

A primer daganat jegyein kívül az urológiai manifesztáció is okozhat külön tüneteket, laboratóriumi eltéréseket [25]. A *vizeletben* az esetek 60% -ában jelenik meg különböző mértékű *haematuria*, legtöbbször (90%) ez vese érintettség meglétékor észlelhető. Ritkább a masszív haematuria (20%), amely elvétele igényel sürgősségi ellátást, eredője 78%-ban a vese, 18%-ban a húgyhólyagban lévő áttét [26]. Vizeletelvezető rendszerben lévő, ulceráció okozta vérzést legtöbbször a gastrointestinalis és nőgyógyászati tumorok, ritkábban a lymphomák és az emlőrák okozhat. *Albuminuria* jelentősége kisebb, gyakorisága régebbi adatok alapján 36%, legtöbbször (80%) vesében lévő metasztázis okozza, amelynek eredete 40%-ban lymphoma, 11%-ban gyomorrák [27].

*Pyuriát* az urológiai szervekbe adott áttétek 41%-ában figyeltek meg. Oka többször az infekció, mint direkt propagáció, bár a kettő elkülönítése általában nem is mindig lehetséges [28]. Meglepően gyakori a gennyvizelés jelenléte különböző eredetű lymphomák távoli, urogenitális megjelenésénél.

A *vesefunkcióromlása* jellegzetes lehet az urológiai szervekbe adott áttéteknek, míg régebben az esetek gyakoriságát 40%-ban írták le, az utóbbi időben már elvétele észlelhető [29]. Az említett arányok változásának oka, hogy míg évtizedekkel ezelőtt a veseműködés romlásának leggyakoribb oka a veseszövet súlyos károsodása volt, a korszerű képalkotó eljárások mindennapos alkalmazásával napjainkban a kisebb eltérések is kimutathatóak. Jelenlegi gyakorlatunkban az áttétek meghatározó részében a veseműködés romlása extrarenális eredetű, de nem ritka, amikor jelentős szövetpusztulás mellett is megtartott a vesefunkció.

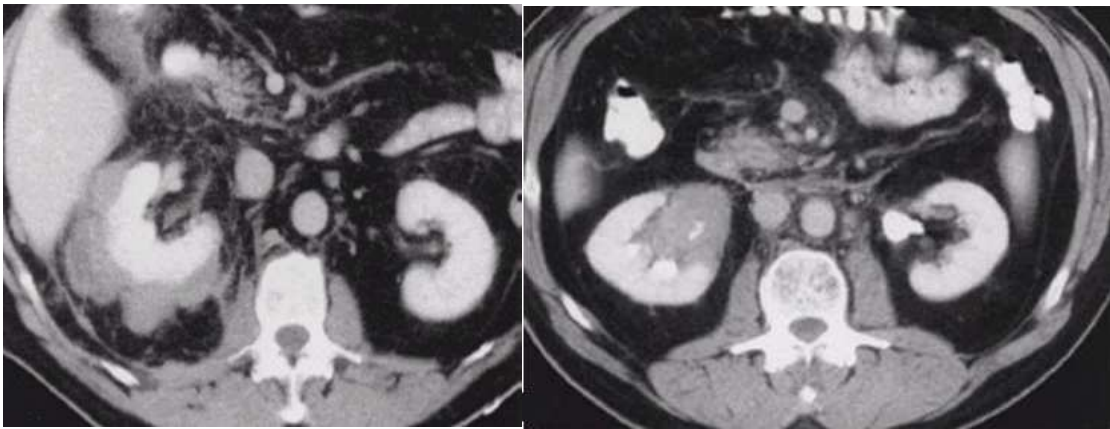
*Vérnyomás* eltérést az áttétes esetek 10%-ában mutattak ki, a leggyakoribb ok itt a vesét átszűrő különböző eredetű hematológiai megbetegedések voltak, amelyek nagy valószínűséggel a vesében termelődő vazopresszorok hatásának tudhatóak be.

A *vizelési panaszok* megjelenése érdekes módon csupán 20%-ban volt tapasztalható. A prosztatata és a hólyag áttétes érintettsége meglepően gyakori primer gyomorrák esetén. Retenció azoknál az eseteknél figyelhető meg gyakrabban, ahol vagy a környező kismedencei szervek is involválódnak, vagy gerincvelői sérülés okozza az ürítési zavart. Vizelettartási nehézségeket előrehaladott emlő- és ováriumdaganat áttéteinél figyeltek meg[30]. Gyakori vizelést okozó prosztatában megjelenő metasztázist tüdőrák és lymphosarcoma esetén írtak le. Nem elhanyagolható arányú azoknak az eseteknek a száma, amikor a nicturiát okozó áttét pontos eredete nem kimutatható. *Fájdalmat*, a vizelési panaszoktól eltekintve a vesében keletkező pangás vagy kiterjedt destrukció okozhat, amelyet többször észleltek pancreas eredetű vese áttéteknél. Fájdalmat okozhatnak az előrehaladott daganatok egyéb manifesztációi is, vagy amikor nagyméretű retroperitoneális vagy hasi áttét gyakorol nyomást a környezetére[31].

### **5.1.3 A lymphomák urológiai megjelenései**

Az előbbi felsorolásokból is kitűnik, hogy a lymphomák urológiai manifesztációjának aránya felülmúlja az egyéb daganatokét. Urológiai szervekben megjelenésük átlagosan 6-7%, az arány a Hodgkinlymphomáknál 5,8%, míg non-Hodgkin esetén 7,3%[32]. Ugyanakkor megjegyzem, hogy kiterjedésükből, az alapfolyamat eleve disszeminált jellegéből fakadóan a lymphomák nem csupán kifejezett áttétként, hanem tumoros ráterjedésként, az urológiai szerv környéki nyirokcsomójának érintettsége révén is okozhatnak urológiai szövődményeket. Ezzel összefüggésben fontos kiemelni, hogy a tudott haematológiai betegség másodlagos szervi manifesztációja esetén általában nem az érintett (urológiai) szerv eltávolítása jelent megoldást, hanem többször a disszeminált alapbetegség kezelése. Irodalmi ritkaság a haematológiai daganatok urológiai szervekben történő primer megjelenése[33]. Urológiai komplikációt a vesében megjelenő destruktív manifesztáció, a nyirokcsomók kompressziója vagy a nagyméretű retroperitoneális nyirokcsomók egyéb következményei jelentenek. A vizelet nem gyakori oka lehet a daganat direkt terjedése és a kemoterápia okozta cystitis vagy a vese destrukciója. Jelentős veseállomány károsodást a Hodgkin 0,7%-a, non-Hodgkinlymphomák 1,2%-a vált ki. Uréterelzáródást az esetek 4%-ban figyeltek meg, ezt a non-Hodgkinlymphoma a Hodgkin betegségnél kétszer gyakrabban okoz[27]. Ritkább megjelenési formaa vérképző daganat perirenális vagy kismedencei

elhelyezkedése. Ezt legtöbbször a betegség előrehaladott stádiumában láthatjuk[32] (6. ábra).

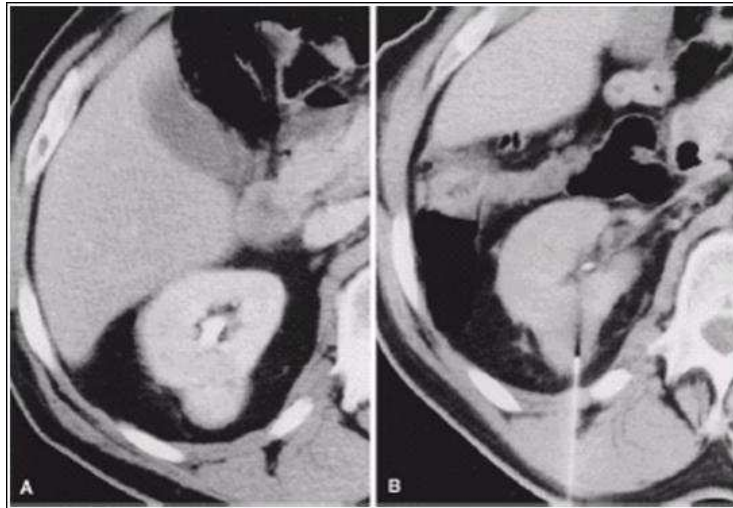


**6. ábra** *Lymphoma okozta nagyméretű nyirokcsomó conglomeratum a vese körül és a retroperitoneumban(A) és az ureterocclusiot okozó nyirokcsomók a retroperitoneumban (B)*

Hodgkinlymphoma gyakrabban látható a hólyagban, herékben és a periurethralis szövetekben. Hólyag vagy uréter érintettséget lymphosarcomák vagy retikulum sejtes sarcomák esetén írtak le. [34]

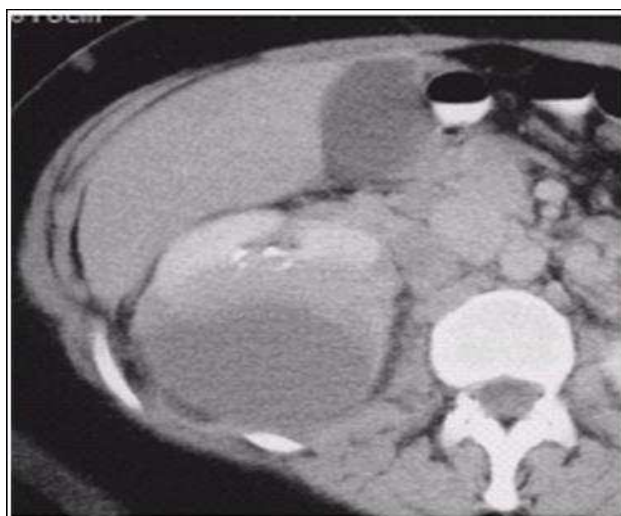
#### **5.1.4 Különböző eredetű gyakoribb daganatok áttétei a vesébe**

A különböző daganatok másodlagos urológiai megjelenése között vezető helyet foglalnak el a vesében keletkezett metasztázisok[29, 35]. Boncolási anyagokban a szervezet összes daganata közül ezek az áttétek fordulnak elő leggyakrabban. Arányuk az epithelsejtes rákok között akár 12%-ra is tehető -a lymphomákat beszámítva- de enélkül is magas, átlagosan 1,5%. Jelen esetben is érvényes az a megállapítás, hogy a vesében talált tumor áttét nem feltétlenül igényel radikális sebészi kezelést(nephrectomiát), hanem inkább az alapbetegség kezelése a cél. Többször kellene gondolnunk erre a lehetőségre, így talán gyakrabban indikálhatnánk diagnosztikus értékű vesebiopsziát is(7. ábra).



**7. ábra** Tüdő daganat vese áttétjének CT képe, a jobb képen percutan mintavétel

Míg régen a klasszikus urographia vitt közelebb a diagnózishoz, napjainkban ezt a szerepet az ultrahang és az egyéb korszerű képalkotó vizsgálatok vették át. Az 1 cm-nél nagyobb elváltozásokat ultrahang vizsgálattal már kimutathatjuk, azonban elkülönítési nehézséget okozhat a képlet izoechogenitása. A differenciál diagnosztikában a nagy felbontású MR és CT vizsgálatok segíthetnek. Az áttétek viszont kevésbé halmozzák a kontrasztanyagot, nem típusos megjelenésűek, gyakran emlékeztetnek komplikált cystákra, de a benignus jelektől is sokszor nehezen választhatóak el. További vizsgálattal a legtöbbször jellegzetesen a kortikális régióban elhelyezkedő multifokális áttéteket is ábrázolni tudjuk. CT felvételeken az áttétek kontrasztanyagot halmozó tartománya 10-40 Hounsfield egység között van (8. ábra)



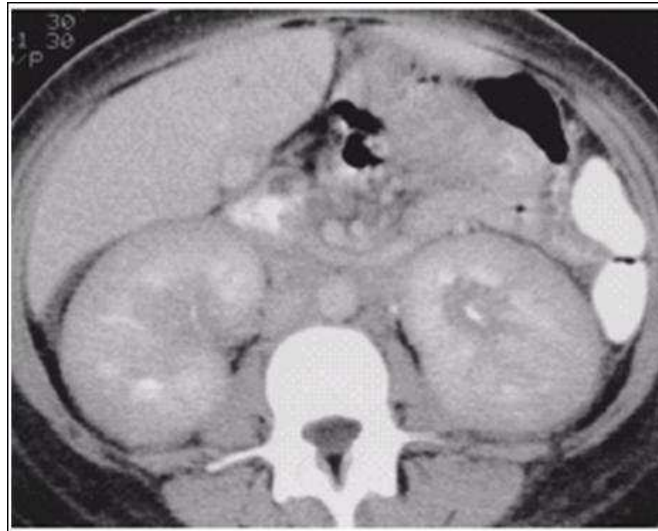
**8. ábra:** Emlőtumor kiterjedt vese áttéte CT felvételen

Hasznos lehet a módszer angiographiával történő kombinálása (angio-CT), ilyenkor hipovaszkuláris területeket látunk neovaszkularizáció nélkül. Fontos kiegészítő információkat adhat a nagy felbontású és speciális kontrasztanyaggal végzett MR vizsgálat is. Többen ezt ajánlják első vizsgálatként[36].

Leggyakrabban a parenchymás tumorok közül a tüdődaganatok okoznak veseáttétet, ezt követi az emlőtumor, ritkább primer daganat a melanoma és a gyomorrák. Tüneteket legtöbbször nem okoznak, csupán az esetek 31%-ban észleltek microscoposhaematuriót[37]. A tüdődaganatok áttétei nemcsak a vesében, hanem a parahiláris nyirokcsomókban is gyakran megfigyelhetők. Az autopsziás anyagban 20%-os gyakoriságú megjelenésének érdekessége, hogy ezek csaknem kétharmada kétoldali áttét. Anatómiai jellegzetessége miatt a tumor háromszor gyakrabban jelenik meg jobb oldalon a vesében. A kórkép szerencsére ritkán, de okozhat akut veseelégtelenséget is[38]. Szövettanilag ilyenkor membranosis glomerulonephritist láthatunk, amelyet paraneoplasztikus proteinuria is kísérhet. A metszeten a jelentős parenchyma infiltráció mellett érinvázió, thrombotikus ischaemia, disztális tubulus nekrozis látható[39].

Speciális formája a carcinoid daganat, amely nemcsak a bronchusokból, hanem hasonló gyakorisággal a gasztrointesztinális traktusból is eredhet[40]. Nem teljesen tisztázott, hogy miért nagyobb az affinitása a vesének a carcinoid áttétekre, hiszen egyéb urológiai szervek is tartalmaznak ilyen anyagokat (prostatata, hólyag) itt azonban hasonló eredetű tumor megjelenése nagyon ritka[41].

Más szempontból érdekes a különböző haematológiai megbetegedések vese manifesztációja. A primer vese lymphomák ritka. A másodlagos megjelenés autopsziás leletekben 47% körüli, amelyet jóval ritkábban (5%) észlelünk a beteg kezelése során. Ez általában kétoldali (74%) és multifokális (61%) megjelenésű. Az előrehaladott stádiumokban az esetek több mint a felénél láthatjuk. Kombinált kemoterápiára az áttétek is jól reagálnak, a komplett remisszió (CR) aránya 40-75%, az irradiáció ebben a stádiumban legtöbbször már nem kuratív. Az újonnan felfedezett eseteknél gondolni kell arra is, hogy a kórkép hátterében immunhiányos állapotok is meghúzódhatnak, ezek a betegek 30-70-szer esendőbbek erre az állapotra. Gyermekekben a leukémiák okoznak leggyakrabban vese áttétet, előrehaladott stádiumban arányuk 52%. Nemritkán ismeretlen eredetű, thrombocytopeniával nem járó vérzés lehet az első tünet[42](9. ábra).



**9. ábra** Gyermekkori leukémia vese manifesztációja

### **5.1.5 Egyéb, ritkább daganatok vese áttétei**

Gyakran láthatunk a retroperitoneumban lévő, a vesétől alkalmanként nehezen elkülöníthető térfoglalás okaként különböző más eredetű tumorokat. Minden ilyen esetben érdemes primer tumor keresést végezni. Az említett korszerű képalkotó vizsgálatok (MR, CT) legtöbbször csak felvetheti a metasztatikus eredetet, amely bizonyítása ebben az esetben is mintavétellel és alapos szövettani vizsgálattal lehetséges. Spontán retroperitoneálishaematómát kiváltó nagyméretű áttétet *chondrosarcoma* esetén írtak le [43, 44]. Más kötőszöveti daganatok is okozhatnak vérzést, osteosarcoma esetén közel 10%-ra teszik gyakoriságát[45].

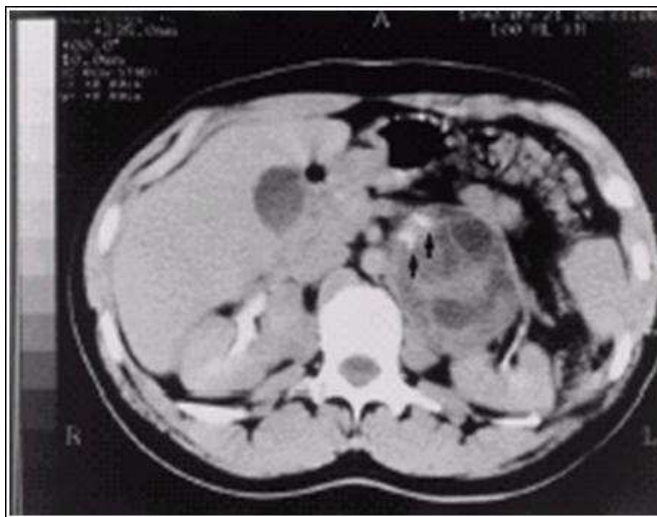
A nagyszámban előforduló emlődaganatok vese áttéte az előrehaladott stádiumra jellemző, a kezelési protokoll megváltoztatása után az amúgy rendkívül rossz prognózis némileg javítható[46](8. ábra).

A pajzsmirigydaganatok esetén az áttétek több éves látencia idő után jelentkezhetnek, míg a nyelőcső és egyéb lágyrész daganatok röviddel a primer tumor megjelenése után alakulhatnak ki a vesében is[47].

Leírták már máj és epehólyag daganat vese áttétjét is[48], ennél gyakoribb a *Wunderlich-syndroma*, amikor a primer tumor a gyomor sarcoma[49]. Kezelése a radicalisnephrectomia és az alapbetegség szerint alkalmazott adjuváns kemoterápia.



Különösen az urológusok számára jelenthetnek további terápiás érdekességet az urológiai daganatok vese áttétei. Prognózisuk a daganat radikális eltávolítása és az adjuváns kemoterápia ellenére is rossz. Vesedaganat metasztázisát az ellenkező oldali pyelumba a primer tumor eltávolítását követően több évvel is leírták[50], ugyanígy a prosztatadaganat felső szakaszureterbe történő megjelenését is[51] (10.ábra).



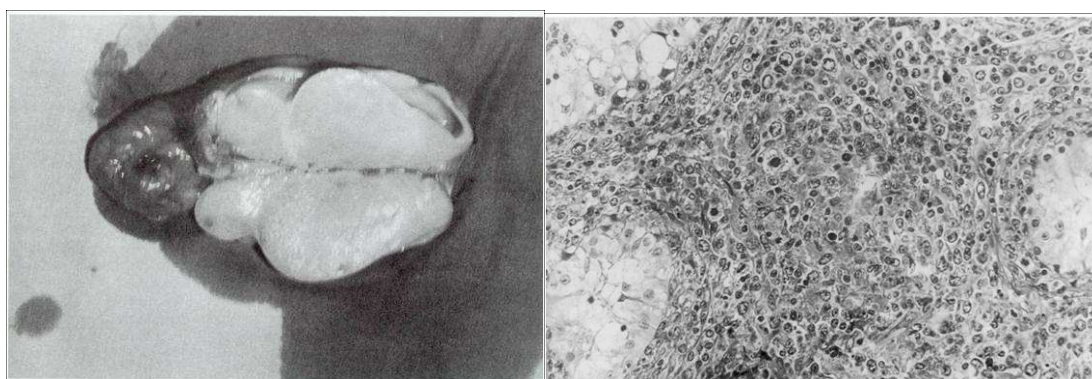
*10.ábra Vesetumor áttéte az ellenoldali pyelumba*

Leggyakoribb jel a macroscoposhaematuria vagy a kompresszió okozta vizeletelfolyási akadályozottság[52]. A szövettani feldolgozáskor látott PSA pozitivitás egyértelművé teheti a prosztatatarák eredetét, immunhisztokémiai érdekesség a metasztatikus vese és prosztatatarák együttes prosztata specifikus membrán antigén PSMA pozitivitása [53, 54]. Irodalmi ritkaság, amikor a prosztatatarák a vesedaganat sejtjeibe ad áttétet[55].

A heredaganatok áttétei megjelenhetnek a vesében is, gyakrabban amikor a primer tumorban érbetörés mutatkozik. Ez általában csak akkor kerül felfedezésre, ha a daganat az üregrendszerbe tör, haematuriát, vagy elfolyási akadályt okoz[56], mely inkább a seminómákra jellemző[57]. Az érett teratoma ilyen formában is kiszámíthatatlan áttétképző hajlamú, feltétlen szoros ellenőrzést igényel. A heretumor veseáttéte távoli metasztázisnak minősül, az amúgy ígéretes eredményű radikális kezelések ellenére prognózisuk meglehetősen rossz. Az extragonadális csírsejt tumorok ilyen urológiai manifesztációi sokkal gyakoribbak és általában kedvezőbb kimenetelűek. Ne feledjük: a daganat tumormarkerrel történő követése ez esetben nem lehetséges.

### 5.1.6 Áttétek a herében

Gyakrabban vehetjük észre, hiszen testfelszínközeli elhelyezkedése miatt korábban felismerhető. Leggyakoribb secundermalignitás itt is a **lymphoma**, amely 3-8 %-ban érinti a herét (11. ábra). Csak az esetek 0,2-0,3%-ában fordul az elő, hogy a lymphoma első megjelenési helye a here. Kétoldali előfordulása érthetően gyakoribb, mint primer here daganatok esetén[58]. Emiatt különösen idősebb korban előforduló bilaterális here megnagyobbodáskor gondolnunk kell lymphomára[33]. Abban az előbb említett ritka esetben, amikor a daganat primer manifesztációja a herében van, kasztrációt kell végezni. Minden egyéb esetben legtöbbször az alapbetegség előrehaladott stádiumáról van szó, amelynek további kezelése szükséges. A prognózis ekkor rossz, a 2-5 éves túlélés 20-30%, kemo- vagy radioterápiás kezelés szükséges, amely legtöbbször átmeneti javulást hozhat[59]. Ritka megjelenés a prosztatatarák here áttéte, legtöbbször véletlenül kerül felfedezésre és előrehaladott stádiumot jelez[60].



11. ábra Here lymphoma átmetszeti (A) és (B) szövettani képe

### 5.1.7 Áttétek a hólyagban

Vizelési panaszok, microscopos vagy macroscopos haematuria lehet az első jele a szintén rossz kórjóslatú hólyag áttéteknek. Máskor a húgyhólyagdaganat adhat szokatlan, például a vázizomba adott áttéteteket[61].

Többször észlelték gyomorrák megjelenésekor [62, 63], de a primer tumor gyakorisága miatt többször találkozhatunk az emlődaganat húgyhólyag metasztázisával. A cystoscopos kép a nyálkahártya diffúz vagy fokáliserezettségét mutatja, a CT felvételen csak a hólyag falának megvastagodása látható. A biopszia, vagy a cytológiai vizsgálat segítheti a mielőbbi kórismét. Jelentősége azért is kiemelt, mert az onkológiai kezelések

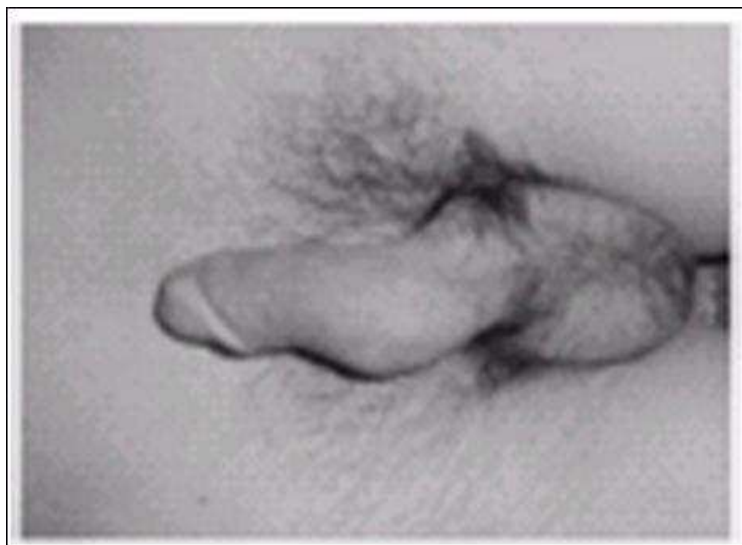
hatékonyságának növekedésével egyre több hosszú ideig kezelt disszeminált esettel találkozunk. A nem várt helyen megjelenő áttétek differenciál diagnosztikai nehézségeket jelenthetnek, kimutatásukat követően az addig folytatott terápiás séma megváltoztatása válhat szükségessé.

### **5.1.8 Áttétek a hímvesszőben**

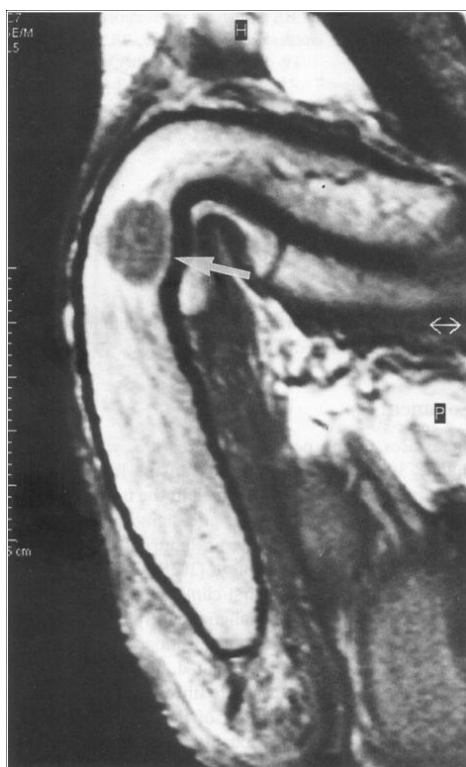
Ritka megjelenésű, feltűnő kórkép, az irodalomban eddig 1000 alatti esetről számoltak be. Az első ilyen közlés több mint 100 évre tekint vissza. A kórkép legtöbbször idős korban fordul elő, közel kétharmaduk az urogenitális szervekből ered. Szokatlanul nagy a tűnő arány, de felszíni megjelenése magyarázhatja, hogy az esetek közel 30%-ában együtt kerül felfedezésre az elsődleges, eddig rejtett daganattal. A fennmaradó esetekben a hímvesszőben lévő áttét megjelenésének átlagos ideje 18 hónap. A távoli áttét leggyakoribb terjedési iránya a Batsonplexus[64]. A fenti megfontolás alapján a vesetumor műtétekor többen javasolják a vese felszabadítása előtt a véna spermatica és a lumbális erek lekötését. A szokatlan terjedés irányát többen vizsgálták (Payquin, Abeshouse)[65]. Leggyakrabban retrográd inváziót figyeltek meg, vénás vagy lymphatikus módon. Ennél ritkább az artériás embólus okozta disszemináció. Elméleti lehetőségek között szerepel a vizelettel vagy transurethrális eszközzel keresztüli szóródás lehetősége, de nem zárhatóak ki immunológiai tényezők sem. Ritkán, de előfordulhat közvetlen terjedés különösen kiterjedt prosztatata és rectum tumor esetén. Hímvessző áttétet leggyakrabban okozó elsődleges daganat a hólyagtumor (35%), ezt követi a prosztatata (28%), a szigma, a végbél (13%), a vese (8%) majd a here daganata (5%) [66]. Irodalmi ritkaságként került már leírásra pancreas, máj, gége és tüdő tumor, melanoma vagy Burkitt lymphoma is. Magunk is megfigyeltük chronicus lymphoid leukemiában is bőrön megjelenő manifesztációját[67]. Supradiaphragmatikus eredetűt eddig csak néhány tucat esetben ismertettek, külön figyelmet igényel a fej-nyaksebészeti területéről közölt néhány eset[68]. A leggyakoribb hólyagtumoros penis áttét létrejöhet haematogén és lymphogén úton is. Ismételt transurethrális beavatkozások után a húgycsőben lévő hasonló elváltozással együtt jelentkező implantációs eredetű is felmerül [69, 70]. Jellemző első tünete a tapintható elváltozás, amely göb (60%), tömörség, elhanyagoltabb esetben ulceráció formájában jelentkezhet (12. ábra). Kétoldali corpus cavernosum érintettség az esetek 65%-ban figyelhető meg, ennél ritkábban (10%) a makkra vagy a fitymára

terjedésészlelhető. Csupán a hímtag bőrének érintettsége a gastrointestinális traktusból eredő tumorok esetében jellemző[70].Viszonylag gyakori (40%) a malignus folyamat miatti, a vénás elfolyás akadályozottsága okán a (low flow) priapizmus kialakulása. Kompresszió, thrombus képződés, az idegek aktiválódása, obstruktív tünetek idézhetik elő. Változó gyakorisággal kíséri fájdalom, nehézteljes panasz. Differenciál diagnosztikában számos nehézséget okozó kórképet tartanak számon, ilyen az idiopathiás priapizmus, a különböző eredetű gyulladások, nemi betegségek és a primer penis tumor is[71, 72].

A kóriszmézési lehetőségek ma már a bőség zavarával kényeztetnek el minket. A doppler ultrahang által felvetett gyanú utána kórkép pontosabb meghatározásához MR vizsgálat következhet, azonban pontos diagnózishoz itt is csak a szövettani vizsgálatvezethet(13. ábra). Szisztémás kemoterápiás kezelésre az áttétek is jól reagálhatnak, a komplett remissziós ráta (CR) a 15%-ot is elérheti [73]. A gyógyszeres kezelés hatásának ideje azonban rövid, ezért többen javasolják az elsődleges radikális sebészi megoldást. Ennek technikai kivitele és a csonkolással járó lelki teher csökkentése céljából szóba jöhet a neoadjuváns kemoterápiás kezelést követő behatárolt sebészi ellátás. Lehetséges a melanomamalignum esetén jó eredménnyel használt radioterápia alkalmazása, vagy ennek kombinációja kemoterápiával, ahogy ezt urothel- (M-VAC + 75 Gy) vagy laphámrák (5 FU + cisplatin + 75 Gy) eredet esetén teszik.A betegség prognózisa a leírt kezelésekre ellenére rossz, a felsorolt kezelésekkal az átlagos túlélés 18 hónap, e nélkül 6 hónap. Kedvezőbb kimenetelű lehet rectum és colon tumor eredet esetén, de az 5 éves túlélést itt sem sikerült elérni. Kezeletlenül ez átlagosan 1 év[74].A prosztatarák csaknem az összes eddig említett úton okozhat áttétet a hímvesszőben. A patológiai kép alapján többször tűnik valószínűbbnek a haematogén, mint az implantációs eredet. Az esetek 20 %-ban ductalis vagy endometroidcarcinoma a primer tumor szövettana [75]. Az áttétek többsége az alkalmazott hormonkezelésre megkisebbedik, a hormonszenzitív periódus átlagos ideje sem különbözik, 33 hónap. A daganat követése csak első megközelítésre könnyű, hiszen a kezelés közben normális PSA szint mellett is lehetséges áttét.Amennyiben sem a hormon, sem a sugár vagy kemoterápia nem eredményes, itt is a hímtag csonkolása válhat szükségessé [76].



*12. ábra Chondrosarcoma megjelenése a penisben*



*13. ábra Hólyagrákáttéte a hímtag barlangos testébe (MR felvétel)*

### **5.1.9 Áttét a húgycsőben**

Legtöbbször az urethrorrhagia hívhatja fel a figyelmet a ritka másodlagos húgycsőtumorra. Elsősorban a prosztatából eredő áttét valószínű, amely az implantációval magyarázható. Erre utalhat, hogy transurethralisresectió elvégzése után többször

figyelték meg kialakulását. A folyamat immun-peroxidáz reakcióval viszonylag könnyen kimutatható (14. ábra). Hormonkezelésre jól reagál, de sebészeti kezelése újabb resectióval hasznos lehet[77].Ellentmondó tartalmú irodalmak szólnak arról, hogy a hólyagdaganatok transurethralisresectiójával (TUR) együtt végzett prosztatata TUR esetén gyakrabban fordul-e elő a húgycső tumoros implantációja [74 ,78].A penis és a húgycső urothel eredetű metasztázisairól már szóltunk. Sajnálatos módon a hólyagtumor miatt végzett sugárkezelés sem óv meg a későbbi húgycső áttétektől[79].

A végbélrák eredetű húgycső áttétek azonosítását nehezíti, hogy a szövettanilag felismert adenocarcinoma lehet a paraurethrális mirigyekből kiinduló daganatos folyamat is[80, 81]. Anatómiai elhelyezkedése miatt különös nehézséget jelenthet nőknél ennek a ritka kórképnek a felállítása[82].

A vesetumor kazuisztikai ritkaságú húgycső áttéte nagymértékű vérvizelést okozhat[83], de az irodalomban leírtak már gyermekkori Wilms tumor húgycsőbe adott metasztázisát is[84].



**14. ábra** *Prosztatarák transurethralisresectiója után kialakult áttét a húgycsőben és a barlangos testekben. Bonctermi felvétel.*

#### **5.1.10 A scrotum bőrén megjelenő áttétek**

Sokszor banális elváltozások háttérében találhatunk daganat áttétet.A herezacskó bőrén lévő gyulladós bőrterület szükségessé váló sebészi eltávolítása esetén ne

feledkezzünk meg a szövettani mintavételről. Klinikánkon a közelmúltban észleltünk tüdődaganat scrotalis áttétét, amely gyors lefolyásúnak mutatkozott[85].

#### **5.1.11. Az urológiai szervekben kialakult daganatáttétek összegzése**

A különböző eredetű daganatok urológiai szervekbe adott áttétei ritkák, erről szóló összefoglaló közleményt az utóbbi 50 év irodalmában nem is találtam. Átfogó dolgozat megírását azért tartottam fontosnak, mert a bizonytalan eredetű, vagy szokatlan megjelenésű daganatok esetén egyre többször kell gondolnunk más szervből származó daganat áttét képződésére. Irodalmi áttekintésemet saját eseteink közzétételével egészítettem ki, amelyek az irodalomjegyzékben találhatóak. Fokozott figyelmet érdemel, ha az anamnézisből már ismert egy primer előrehaladott stádiumú daganat. Ez a továbbiakban is ez egyre gyakoribb jelenség lehet, hiszen a korszerű kemoterápiás kombinációk és az egyéb onkológiai kezelések tökéletesedésével, illetve elterjedésével a túlélési arányok javulnak, így az eddig nem tapasztalt kórképek együttes előfordulásai is szaporodhatnak. A hosszabb túlélés ugyanakkor a késői, más szervekbe adott, tehát távoli áttétek kialakulásával is járhat. Felfedésükben az urológus, illetve az onkológus tevékenysége mellett döntő szerepük van az egyéb társszakmáknak is. A képalkotó vizsgálatok többször felvethetik a gyanút a szokatlan tumor megjelenésekre, amelyet a patológiai vizsgálat megerősíthet, szükség esetén immunhisztokémiai vizsgálattal igazolhatja a primer tumor eredetét. Nem lehet eléggé hangsúlyozni a társszakmák együttműködésének fontosságát, hiszen különösen ezekben az esetekben fokozottan érvényes az a megállapítás, hogy csak interdiszciplináris segítséggel juthatunk a ritka kórképek felismeréséig. Ugyanez a közös szemlélet vezethet a további komplex kezelés meghatározásához, hiszen a szükségessé váló sebészi vagy gyógyszeres terápia kijelölése túlélési előnyökkel járhat.

#### **5.2 Más eredetű daganatok urológiai következményeinek ellátása**

A különböző eredetű daganatok kezelése során többször találkozhatunk urológiai szövődeményekkel. A daganatok okozta urológiai szövődemények ellátása speciálisnak tűnő téma ugyan, a gyakorló uro-onkológusok számára azonban gyakori megoldandó probléma. Ezek között sokszor nehéz eligazodni, ekkor döntéseinket leginkább gyakorlati tapasztalataink befolyásolják. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján és Uroonkológiai Centrumában 1999 és 2014 között 3291 beteget láttunk el

*hasonló más szervi daganatok urológiai következményei miatt.* Amennyiben ebben mélyebben elmerülünk és szakirodalom után kutatunk, nincsen könnyű dolgunk, hiszen kifejezetten erről a témáról szóló összefoglalót az irodalomban nem találtam. Ennek legfőbb oka az lehet, hogy a közlemények egyedi eseteket tárgyalnak, amelyek egyedi, ugyanakkor több határterületet érintő megközelítést igényelnek.

Összetettsége miatt a téma többféleképpen, különböző részekre tagolható. Egyrészt egy személyre szabott **onkológiai** szemléletet feltételez. Így szembesülhetünk a daganat okozta urológiai elváltozásokkal, ugyanakkor ismernünk kell a patológiai és klinikai onkológiai stádiumot, a betegség kórlefordítását és a megelőző kezeléseket. A fentiek egybevetésével, figyelembe véve a beteg korát és biológiai állapotát kialakulhat egy kép a beteg várható életkilátásairól is. Ebbe kell illeszteni a szükségessé váló urológiai beavatkozások életminőséget is befolyásoló tényezőit. Klinikánkon ebben is egységes szemléletet alakítottunk ki. Másrészt az **urológiai** szemlélet sem másodlagos. Tisztában vagyunk az urológiai szervet ért behatás milyenségével, kiterjedtségével, környezeti viszonyaival, esetleges egyéb veszélyeivel (vérzés, sipoly kialakulása, egyéb szervekre történő terjedés). Sokszor nem egyszerűen alakul ki egy kezelési terv, kuratív vagy akár palliatív célzattal. Döntéseinket együtt, urológusok és onkológusok, patológusok, radiológusok közösen újabb onkoteam elnevezéssel jelzett megbeszélések alapján hozzuk.

Nem ritka eset, amikor **további szakterület** bevonása is szükségessé válik. Ilyen többek között a sebészet. Kiterjesztett műtétek esetén a hasi, illetve érsebész bevonása alkalmanként elengedhetetlen, hiszen az adott helyzet megítélése sajátos szaktudást igényelhet (nedves stoma képzése, nagyerekkel történő érsebész beavatkozások, autotranszplantáció). Mindvégig kiváló állandó sebész specialisták voltak Klinikánk segítségére. Közülük többen jelenleg vezető beosztásban más intézetben dolgoznak.

Sajátos, egyedi igényt képezhet a **szupportív kezelés** beállítása. Gyakori az anaemia vagy a daganat okozta cachexia miatti gyógyszeres kezelés, de csaknem minden esetben szükségessé válik a fájdalomcsillapítás beállítására is. A rutinszerűen alkalmazott, különböző hatásspektrumú gyógyszeres kezelések mellett igény jelentkezhet a különböző invazívanalgetikus célzatú beavatkozásokra (epiduralkanül behelyezése, ganglion bloká, sympatectomia) amelyek kedvezően befolyásolhatják a beteg életminőségét. Ebben a kezelésben klinikánkon kiváló aneszteziológusok vannak segítségünkre, emellett



az Országos Onkológia Intézet szakambulanciáját is igénybe vehetjük. A fentiekhez hasznos adalék lehet a klinikai pszichológus vagy a stoma terápiás szakasszisztens szaktudása. Klinikánkon jelenleg képzett stoma terápiás nővér lát el szolgálatot.

Az urológiai szerveket valamiképpen érintő daganatos eltérések leggyakoribb okai lehetnek: nőgyógyászati daganatok, hasi sebészeti ellátást igénylő daganatok, haematológiai folyamatok, retroperitoneálmalignitások, daganat áttétek urológiai szervekben. Gyakoriságot tekintve a **nőgyógyászati daganatok** állnak az első helyen a legnagyobb számban urológiai szerveket érintő primer daganatos betegségek közül. A malignus daganatokat tovább részletezve vizsgálhatjuk nőgyógyászati szervek szerint is: collumcarcinoma, méhtestrák, ovárium daganatok és a külső nemi szervek malignitásai.

## 5.2.1 Nőgyógyászati daganatok

### 5.2.1.1 Méhnyakrák

A méhnyakrák előfordulása a daganatok szűrésének köszönhetően az utóbbi években jelentősen csökkent. Tényleges javulást a szűrővizsgálatokon történő rendszeres megjelenés és a vakcinációs kezelés elterjedése jelenthet. Különös kihívást jelent az előrehaladott stádiumban jelentkező betegek kezelése. Legtöbbjük a szűrővizsgálaton nem vett részt, nem ritka, ha az első pregnáns klinikai jel urológiai tünet a (vérvizelés, vagy az uraemia). Máskor a beteg további kezelése kapcsán alakulhatnak ki urológiai szövődmények. Az adatgyűjtés által felölelt 15 év alatt *nőgyógyászati okból 174 esetben végeztünk uroonkológiai vizsgálatot.*Értékelésükhöz szükséges áttekinteni a különböző stádiumú **collum daganatok** kezeléseit és az ezzel kapcsolatos urológiai elváltozásokat.

❖ Az I. stádiumú betegséget legtöbbször a szűrés kapcsán észlelték. A daganatok megoldása ekkor a radikális műtét, amelyet legtöbbször 7 Gyösszdózisú neoadjuváns highdoseafterloading (nagy dózisteljesítményű utántöltéses) kezelés előz meg. Az urológiai szövődmények viszonylag ritkák, melyek inkább a radikális műtéttel hozhatók összefüggésbe, csak elvétve látunk besugárzással összefüggő szövődményt. A leggyakoribb itt is az ureter obstrukció, amely az I. stádiumban 2-5 %-ban fordul elő [86].Az előrehaladottabb, II. stádiumú daganat kezelése megosztott. Patológiai II/a stádiumban indikált lehet a radikális Wertheim szerinti kiterjesztett műtét, míg a II/b stádium kezelésekor az irradiáció kerül előtérbe [86]. A definitív sugárkezelés összdózisa itt általában 60-65 Gy. A kiterjedtebb daganat kezelése ez esetben is nagyobb kockázattal

jár: a radikális műtétek szövődmény gyakorisága az I. stádiumhoz viszonyítva háromszoros (!), a nagyobb sugárdózis is csaknem hasonló arányban okoz súlyosabb mellékhatásokat, szövődményeket. A vesevezeték obstrukció aránya átlagosan 20% [87]. Legkedvezőtlenebb a III-IV stádiumú méhnyakrák kezelésekor előforduló urológiai szövődmények prognózisa. A standard kezelés ebben a stádiumban általában a palliatív besugárzás, amely a 30-50 Gy külső sugárforrással leadott dózis melletti highdoserateafterloading (HDR-AL), nagy dózis teljesítményű kontakt besugárzásból tevődik össze. A kombinált sugárkezelést különböző protokoll szerinti szisztémás kemoterápiával egészítik ki. Előrehaladott daganat esetében gyakori a besugárzás és a daganat ráterjedés okozta sipoly, vérzés, és gyakrabban fordul elő kemoterápia közbeni egyéb természetű szövődmény is. Nem váratlan, hogy az ureter kompresszió is ebben a stádiumban gyakoribb, az esetek több mint felében jelentkeznek [87]. Gyakorlatunk során 90 előrehaladott cervix tumoros nőbetegünkönél végeztünk vizelet elterelést, illetve uréter sín felhelyezést.

#### 5.2.1.2 Méhtestrák

A méhtest daganatai az idősebb korosztályban fordulnak elő nagyobb arányban. Sokszor nagyobb súlyfelesleggel bíró, pasztózus alkatú betegekről van szó, akiknél a legtöbbször alkalmazandó sugárkezelésnek nagyobb a kockázata. A szervben belül elhelyezkedő T1G1-3 daganatok terápiaja az intracavitalis sugárkezelés, amely ritkán okoz kárt urológiai szervekben, az ureter érintettség alig haladja meg az 1-2%-ot. Az infiltratív, de még szervhatáron belüli pT2-es stádium megoldása lehetőség szerint sebészi, de a Wertheim műtét alternatívája lehet az intracavitalis és külső sugárkezelés kombinációja is. A radikális műtét elvégzésekor urológiai szövődményt a gyakori kedvezőtlen anatómiai feltételek okozhatnak, ugyanakkor a jól megválasztott és tervezett sugárkezelés kisebb kockázattal jár. A pT3 stádium esetén a műtéti megoldás már nem jön szóba, az intracavitalis sugárkezelést gyakran kombinálják platina-alapú szisztémás kemoterápiával. A sugárkezelésnek itt is csekély az urológiai kockázata, az ezt követő nephrotoxikus platina kezelés alkalmazásakor azonban gondolnunk kell a húgyúti pangás és a veseműködés megfigyelésére. A gyakran nyirokcsomó áttéteket adó vagy szervben túl terjeszkedő pT3N1, illetve pT4 stádiumú méhtestrák standard kezelése a kombinált sugárterápia, amelyet gyakran egészítenek ki hormon- vagy kemoterápiával. A több

komponensű kezelések eredményei kedvezőbbek, de emellett urológiai vonatkozású veszélyei is nagyobbak, az ureterocclusiók aránya 30% körüli[88]. Saját gyakorlatunkban 15 év alatt 46 alkalommal végtünk vizeletelterelést méhtrákkal kapcsolatban, mely legtöbbször percutannephrostoma behelyezéssel történt.

#### 5.2.1.3 Petefészekdaganat

Talán ez a nőgyógyászati daganatféleség okoz a legtöbb fejtörést az urológusoknak. Hasonlóan más csírasejt eredetű daganathoz a tumor terjedése rendkívül gyors, így szűrése is csaknem lehetetlen. Ez a gyors terjedés sokszor érinti az urológiai szerveket, legtöbbször az uretert és a hólyagot. A kezelés itt különösen függ a primer daganat szövettani felépítésétől. A sebészi és a kemoterápia elsődleges, sugárkezelést ritkán, csak kemorezisztens esetekben alkalmaznak. Sebészeti kezelés határa itt is a pT2-es stádium, ennél előrehaladottabb stádiumok a környező szervekre való terjedést is valószínűsítik. A sebészi és kemoterápia után gyakori relapszus rossz kórjóslati jel, gyakran érintettek az urológiai szervek is[89]. Másik urológiai vonatkozása a kombinált citosztatikus kezelés szükségessége (különösen a gyakran alkalmazott nagydózisú cisplatin), amely csak szabad vizelet elfolyás mellett lehetséges. Az általában nagyméretű ovariumdaganat gyakran okoz ureter leszorítást, s ennek megoldását legtöbbször az urológustól várják. A későbbiekben részletesen kitérünk a vizelet elterelés javallatára, annyit azonban már most előrebocsátunk, hogy a daganatok nagy tömege okozta ureter kompresszió a szokványos ureter sín felvezetésével általában nem oldható meg eredményesen. Az ezen esetekben nagy külső nyomás miatt magunk részéről a percutannephrostoma behelyezését tartjuk célravezetőbbnek. Ugyancsak gyakori fejtörést okoz, amikor a kezeléseik közben lázas állapot lép fel, és képalkotó vizsgálatokkal a vesében üregrendszeri tágulatot találunk. Mielőtt az alkalmanként elkerülhetetlen vizelet elterelést elvégeznénk, gondoljuk azokra az okokra is (tumorfelgyulladás, agranulocytosis) amelyek a láz okaként még szerepelhetnek, és beavatkozásunkat ezen okok kizárása után tervezetten végezzük el[90].

#### 5.2.1.4 A külső női nemiszervek daganatai

A külső női nemiszervek daganatai alatt legtöbbször a vulvarákot értjük. Viszonylag ritka daganat, de előrehaladott stádiumban gyakran okoz súlyos urológiai

szövődményt. Szövetteni összetételét tekintve -akárcsak a hímvessződaganat - döntően laphám eredetű. A legtöbb daganatellenes kezelés hatástalan, így csak az idejében elvégzett radikális sebészeti beavatkozás kecsegtethet a gyógyulás reményével. A hímvesszőrákhoz hasonlóan itt is döntő kórjóslati jel a nyirokcsomók érintettsége olyannyira, hogy újabban a lymphadenectomia elvégzésének javallata is beszűkült. Ugyancsak kérdésessé vált az adjuváns sugárkezelés szerepe. Az utóbbi urológiai szempontból csak könnyebbséget jelent, hiszen az erre a tájékra leadott besugárzás számtalan hólyag, illetve húgycső szövődményhez vezethet. A gyakorta kialakult vérzés, sipoly képződés, vizelettartási zavar vagy vizelet retenció egyetlen megoldása az epicystostomia behelyezése lehet, amely mellett a tumoros fájdalom megmaradnak [91].

### **5.2.3 Colorectalis tumorok**

A kiterjedt vastag- és végbéldaganat kezelésének első lépése a tumor radikális eltávolítása, kivételt csupán a iuxtaregionalis áttétek megléte jelent. A radikalitás ez esetben azt jelenti, hogy ha szervhatárokon túllépő daganatról van szó az érintett szerv resectióját is el kell végezni [92]. Vonatkozik ez az urológiai szervekre is, ezért kérnek nagyméretű rectum vagy colon tumor radikális műtételőtti beavatkozás tervezéséhez hólyagtükrözést [93].

Rectum tumor sebészi ellátása előtt a neoadjuváns irradiáció előnyét mutatták ki. A sugárkezelés az intramurális vagy pararectalis tér érintettsége esetén urológiai szövődményeket is okozhat [94, 95]. Nagyobb ez a veszély, amikor műtetre nem alkalmas végbél tumorok palliatív besugárzását végzik. A hólyagot is érintő sugárhatás következtében vizeletürítési zavarok, vérvizelés jelentkezhet. Gyógyszeresen igen nehéz uralni a következményes tenezmusokat, a vizeléskor is jelentkező erős alhasi görcsöket. Jelentős retenció esetén valamilyen úton történő vizeletelterelés válik szükségessé. A katéter felhelyezése a panaszokat legtöbbször csak fokozza. Az epicystostomiás katéter behelyezése a csökkent kapacitású, vérzékeny, sugár által zsugorodott hólyagba nem veszélytelen, mindamelllett a panaszokat lényegesen nem csökkenti, viszont újabb stoma viselésének kellemetlenségével jár. Fokozott veszélyt jelentenek az urológiai szervekre a daganat gyakori relapszusai, recidívái és az emiatt végzett ismételt műtétek, különösen akkor, amikor ezeket a beavatkozásokat adjuváns sugárkezelés követi [96, 97]. Az intestinális daganat propagációja miatt gyakori a különböző mértékű ureter leszorítás,

amely műtéttel sokszor csak átmenetileg szüntethető meg [98]. Saját gyakorlatunkban nyílt műtetet emiatt nem végeztünk, előrehaladott esetekben viszont pangás miatt vizeletelterelés történt. Hólyagot érintő propagáció okozta vérzés miatt 15 év alatt 19 betegen történt transurethralis koaguláció. Érdekes megfigyelés, hogy még daganatmentes környezetben is, az anusprae kivezetésének oldalán (legtöbbször bal oldalon) kisebb ureter megtöretés keletkezik, így különböző mértékű vizeletpangás, vese üregrendszeri tárgulat figyelhető meg.

Colorectalis daganatok esetén is többször alkalmaztak kiegészítő kemoterápiát. Az adjuváns kezelés azonban a túlélési mutatókat általában lényegesen nem befolyásolta. A korszerű célzott kezelések azonban ezen a téren is kedvező változásokat hozhatnak [99]. A szisztémásan alkalmazott citosztatikumok kevésbé nephrotoxikusak, így pangó vese miatt ez esetben ritkábban végzünk percutannephostoma behelyezést.

Speciális helyzet adódik, amikor a daganat miatt kismencedei műtéten átesett betegnél alsó húgyúti obstrukció jelentkezik. A rutin képképző eljárásokat követően ilyenkor rutinszerűen uroflowmetriát, ritkábban urodinamikai vizsgálatot végzünk. Nehézvizelés esetén obstrukciós görbét látunk, amelyet gyakran kísér vizelet retenció is. Következő lépésünk lehet a cystoscopia a tumoros ráterjedés, vagy a postirradiációs gyulladás kizárása céljából. A megelőző műtét és a sugárkezelések következtében kialakult anatómiai helyzet miatt acystoscopia szokásosnál sokkal bonyolultabb. Az eszköz jelentős süllyesztéssel vezethető csak be, a hólyagban a tájékozódás így sokszor nehezített. Amennyiben technikai feltételeink megengedik rövid narkózisban, esetleg flexibilis eszközzel végezzük el a vizsgálatot. Amennyiben a cystoscopos kép nem egyértelmű, esetleg annak eldöntése nehéz, hogy tumoros folyamat vagy sugárkezelés okozza az eltérést, cytológiai vizsgálatot végzünk. Amennyiben a cytológiai kép sem egyértelmű, általános érzéstelenítésben hideg-biopsziát végzünk. Negatív hólyagtükri kép esetén a magunk részéről minden esetben javasoljuk az urodinamikai vizsgálat elvégzését, hiszen a kismencedei radikális műtéteket követően gyakori a hólyag beidegzési zavara, amely esetenként gyógyszeres kezeléssel eredményesen kezelhető.

Összegezve tehát a colorectalis daganatok kezelése során a tumor kiterjedése vagy a kiterjesztett műtétek utáni vesevezeték leszorítás, illetve megtöretések mellett az adjuváns vagy neoadjuváns sugárkezelések jelentik a legfőbb urológiai veszélyt. A radikális műtét többször járhat a húgyhólyag részleges resectiójával együtt. A tünetek

közül a vérvizelés, a vizelettartási és ürítési zavarok a meghatározóak, alsó húgyúti obstrukció esetén cystoscopia, urodinamikai vizsgálat szükséges [100]. Amennyiben ezek a vizsgálatok obstruktív komponenssel valószínűsítene, transurethralis incisió/resectio szükséges.

#### 5.2.4 Haematológiai betegségek

A különböző vérképzőszervi malignus betegségek ritkábban, de érinthetik az urogenitális traktust. Ez több úton lehetséges.

a.) *Közvetlen terjedés*, vagy nyirokcsomó kompresszió okozta felső húgyúti vizelet elfolyási zavar. Ez esetben az ureter átjárhatóságának a biztosítása a cél. Mivel általában kisebb külső ellenállásról van szó az ureter sín átmeneti felhelyezése jelen esetben megoldást hozhat.

b.) Viszonylag ritka eset, amikor a haematológiai rosszindulatú folyamat az *urológiai szervben jelentkezik*. Amennyiben már ismert a vérképzőszervi megbetegedés, mindig gondolnunk kell arra, hogy az adott szervben felfedezett képlet ennek megjelenése lehet. A biztos diagnózist természetesen csak az adott területből vett szövettani mintavétel adhat [101].

Elvértve fordul elő a haematológiai betegség primer megjelenése urológiai szervben, szakmai bravúr, ha előre gondolunk erre, és feltárás helyett mintavételt végzünk. Különösen idősebb korban jelentkező kétoldali here megnagyobbodáskor és szokatlan megjelenésű vesedaganatnál vagy prosztatata megnagyobbodásnál gondoljunk erre a ritka kórképre. A perifériás vérkenet elemzése a diagnózis kellő idejű felállításában alapvető fontosságú. Ez azért is alapvető jelentőségű, mert amennyiben a haematológiai megbetegedés urológiai megjelenéséről van szó, a kezelés nem feltétlen az adott szerv eltávolítása, hanem a vérképzőszervi betegség szisztémás kezelése lehet [33]. Gyakorlatunk során 20 Hodgkinlymphomás beteg urológiai ellátását végeztük el. Ezek az esetszámok azért is figyelemre méltóak, mert irodalmi adatok szerint a Hodgkinlymphoma gyakoribb, mint a NHL urológiai intervenciót tekintve ez az arány fordított, amely további vizsgálatokra adhat alkalmat. A lymphomák direkt terjedése okozhat urológiai komplikációt. Természetéből adódóan gyakrabban okoz tüneteket is, de megfelelő időben kezdett kezelés esetén ez a betegség legtöbbször gyógyítható. Az

urológiai szövődményeket okozó lymphomás betegek további követése folyamatos, közlését a későbbiekben tervezzük.

### **5.3 Az onkológiai kezelés következményeinek ellátása**

#### **5.3.1 Sugárkezelés következményei**

A sugárterápia daganatellenes hatásait urológiai tumorok esetén is sokszor hasznosítjuk. A különböző eredetű daganatok kezelésekor a kórelőzményében feltétlenül szerepelnie kell, hogy mikor, melyik régióra milyen összdózisú sugárkezelést kapott a beteg. Ennek oka nagyon leegyszerűsítve az, hogy „a sugárkezelést a szövetek nem felejtik el”.Lényeges urológiai vonatkozása az, hogy az itt végzett műtéti területen jelentősen megváltozott sebgyógyulási folyamattal kell számolnunk. A heges környezetben lévő biológiai folyamatok megváltoznak, így az anasztomózisok a besugárzott terület környékén lassabban hámosodnak, amelynek következménye a varratok közöttfellépő szövethiány lehet, amely vizelet kilépéshez és sebgyógyulási nehézséghez vezethet. Ilyenkor a különböző elvezető sínek tartós fenntartása sem jelent megoldást, gyakran újabb műtétet kell végezni és a sérült szakaszt a sugár által eddig nem érintett területre áthelyezni[102].Különböző daganatok miatt végzett sugárkezelés okozta szövődményt követően az elmúlt időben viszonylag kevés (10 alatti) esetben végeztünk nyílt műtétet. A rendszerint szükségszerűen kiterjedtebb második beavatkozás javallatának felállítása intézetünkben szigorúan behatárolt. A sugárhatás utáni hegesedés befolyásolhatja a húgyúti elvezető rendszer működését is, szűkületeket, sipoly járatokat hozhat létre.A sugárkezelés szövődményrátája szokatlanul magas is lehet, ezt az arányt az irodalomban különbözően értékelik. A kismencedei sugárkezeléseknek például közel 21%-a jár különböző mértékű szövődménnyel, de ennek csak 2,5%-át tudják be egyedül az irradiációnak. Különösen a tumoros recidívák fellépése emeli meg a szövődmények arányát, egyes szerzők szerint ekkor nyolcszor (!) gyakoribb az urogenitális komplikáció. Vannak hajlamosító tényezők, mint például a cukorbetegség, a húgyúti fertőzések, a megelőző műtétek, de régi megfigyelés az is, hogy amennyiben a képalkotó vizsgálaton a sugárkezelést megelőzően különböző mértékű vizelet elfolyási akadály mutatkozott az urológia szövődmény jelentősen gyakrabban fordul elő.Meghatározó tényező a leadott sugárdózis összmenyisége is. Alacsony sugárdózis (legtöbbször neoadjuváns jelleggel) a rectum-, méhnyak-, és ovarium daganatok kezelésekor ritkán okoz urológiai

szövődmenyeket[103].Általában a 60 Gy feletti sugármennyiséget szokták megnevezni, mely felett az irradiációs szövődmeny előfordulása jelentősen emelkedik. Ugyanakkor ez az a sugármennyiség, amelynek növelésére törekednek a jobb kezelési eredmények elérése érdekében, például prosztatadaganat kezelése során. Ezért is jut kiemelt szerep a brachyterápia melletti kiegészítő boost kezelésnek és az egyébnöveltdózisúteljesítményszereknek.Leggyakoribb urológiai irradiációs következmény a húgyúti szűkület, amely legtöbbször az ureteralsószakaszán keletkezik. A sugárkezelés utáni látencia ideje hosszú, akár 1-2 év is lehet. Előfordulása változó, az irodalmi adatokkal megegyezően vizsgálataink szerint is méhnyakrák kezelése során 1-2%, colorectalis daganat kezelése után csupán 0,3%. Abban az esetben, amikor a vesevezeték szűkület mindkét oldalon jelentkezik, a folyamat rossz kórjóslatú, sipoly képződéssel is járhat. Megoldása a vizelet felsőbb szakaszon történő elvezetése, legtöbbször a L.V-S.I magasságában végzett ureterocutaneostomiát javasolják[87].Sajnálatosan gyakori a *postirradiációs hematuria* megjelenése is. Itt is 60 Gy az a sugárdózis, amely felett gyakrabban számolhatunk előfordulásával. Megjelenése a besugárzás után 6 hónappal a legvalószínűbb, de lehetséges, hogy évekkel a sugárkezelés után jelentkezik. A folyamat jellege miatt a daganat kiújulás kizárása érdekében szövettani mintavétel az adott területből feltétlen indokolt[104].A leggyakoribb, nőgyógyászati daganat okozta postirradiációs haematuria miatt 12 esetben végeztünk mintavételt/ koagulációt.

### **5.3.2Vizelet sipoly**

A daganat miatt végzett műtétek vagy egyéb nem sebészi beavatkozások után gyakrabban kell sipolyképződéssel számolni. Kialakulásában szerepet játszhat a tumoros propagáció, a műtét utáni szövődmeny fellépte és a sugárkezelés.A *daganat közvetlen ráterjedése*miattisipolyjáratképződés előrehaladott tumoros folyamat következménye lehet. Az esztétikai szempontok mellett mindenképpen törekednünk kell megszüntetésére, az esetleges szeptikus folyamat kialakulásának megelőzésére. Ritkább eset, amikor a daganat teljes eltávolításával lehetséges az eredeti anatómiai helyzetet helyreállítani, gyakrabban csak palliatív vizelet elterelésre kényszerülünk.Más a helyzet a daganat miatti *műtétek után kialakult* sipoly járatok esetén. Amennyiben a környezet daganatmentes, és az ismételt műtétek feltételei adottak, újabb helyreállító műtét



elvégzése lehet indokolt. Feltétlen kiemelendő, hogy plasztikai sebészi szemlélettel rendelkező orvos is vegyen részt a műtétben.**Klinikánkon nagyobb számban hasonló műtéti beavatkozás nem történt.**Leggyakoribb ok, sajnálatosan a posztirradiációs fistulák keletkezése.Eredetükről már az előzőekben szó esett. Eltérő vélemények fogalmazódnak meg arról, mikor a legcélszerűbb az ismételt, helyreállító műtétet elvégezni. Hasonlóan fontos, hogy lehetőség szerint a besugárzott területtől minél távolabb történjen az ismételt műtét. Első lépésben a kialakult sipoly környezetéből mindenképpen szövettani mintavételt kell végezni.

### **5.3.3Citosztatikumok adásával összefüggő urológiai teendők**

A különböző daganatok kezelésében a citosztatikus kezelések több esetben vezető szerepet játszanak. Többször önmagukban, máskor a különböző sebészeti-vagy sugárkezelések mellett kerülnek alkalmazásra. Urológiai és nephrológiai szempontból kiemelt jelentősége lehet annak, hogy az alkalmazott szerek különböző mértékű *nephrotoxicitással* bírnak. Különösen jellemző ez a standard kezelések gyakran használt alapvegyületére, a platina származékokra, amelyek bizonyos terápiás protokollok szerint nagy dózisban kerülnek alkalmazásra. Beszűkült veseműködés esetén a csaknem hasonló hatékonyságú (de költségesebb) carboplatint alkalmazhatjuk, több szempont miatt azonban ez is külön megítélést igényel. Üregrendszeri tágulat mellett ez a kezelés fokozott elővigyázatosságot igényel.További figyelmet érdemel az antibiotikumok és citosztatikumok együttes alkalmazása. Platina-alapú vegyület és aminoglikozidok együttes adása megtartott veseműködés mellett is nephrotoxikus lehet. Ugyancsak ügyelnünk kell a vizelet vegyhatására egyes daganatgátló szerek adásakor, a methotrexat például vizelet lúgosítást igényelhet [105].Gyakori dilemmát okoz, amikor vese üregrendszeri tágulatot látunk és citosztatikus kezelést tervezünk. Ezen belül is érdemes három különböző helyzetet elkülöníteni.

- ❖ Az egyik oldali vese pangásos, de a panaszmentes betegnél a veseműködés megtartott. A pangás mértékétől függően dönthetünk a felső húgyúti elvezetés szükségességéről (reflux veszély miatt legtöbbször percutanephrostoma behelyezéséről l. később).
- ❖ A vese – többször mindkét vese – üregrendszerében pangás, a vesefunkciós értékek a romlottak. Az semmiképpen nem kétséges, hogy a vizelet

elvezetésbiztosítása legalább az egyik oldalon szükséges. Az ezt követő citosztikuskezelés jellege, a beteg általános állapota és várható életkilátásai is befolyásolhatják döntésünket, abban, hogy a rendeződött karbamid és kreatinin szint mellett mindkét oldali vizelet elvezetéséről gondoskodjunk-e.

- ❖ Pangó vese, a beteg lázas. Az egyéb okok tisztázását követően (tumor-lízis, agranulocytosis – l. előbb) percutanephostoma behelyezése szükséges.

#### 5.3.4 A hólyag beidegzési zavarai

Szó esett már arról, hogy a *kiterjesztett kismedencei műtéteket* követően is károsodhat a hólyag beidegzése. A radikális műtétek után jórészt a paraszimpatikus paraganglionalis neuronok károsodnak, amely következtében vizelettárolási- és ürítési zavarok keletkezhetnek. Sokszor tapasztaljuk végbél daganat eltávolítása vagy Wertheim műtéteket követően is. Ezért szükséges ezen beavatkozásokat követően a katéter eltávolítása után ellenőrizni, hogy a beteg maradéktalanul kiüríti-e a hólyagját vagy már a műtét során epicystostomiás katétert behelyezni, hiszen a beteg a hólyag teltségét legtöbbször nem érzi megfelelően. A gyógyszeres kezelés eredménytelensége esetén az önkatéterezés vagy a hólyagnyak transurethralis bemetszése segíthet.

Már szóltunk a rectumexstirpáció utáni vizeletürítési nehézség diagnosztikus buktatóiról, itt csak emlékeztetőül említjük meg azt, hogy az alsó húgyúti obstrukció meglétekor urodinamikai vizsgálat, cystoscopia elvégzése javasolt.

Más a helyzet, *hakiülső gerincvelői kompresszió* okozza a vizelet ürítési zavart. Ritkán gerincvelőbe adott áttét, vagy ennél gyakrabban a destruált csigolya kompressziós törése okozhat ilyen tüneteket, amelyek legtöbbször egyéb neurológiai tünettől is társulnak. Az alapfolyamat jellegéből és a képalkotó vizsgálatok eredményéből következtethetünk a folyamat meglétére. A megoldást az elvégzett urodinamikai vizsgálat eredménye határozhatja meg. A folyamat kiterjedtségétől függően a harántlézió megelőzése céljából gerincsebészeti beavatkozások is szóba jöhetnek [106]. Kóroki tényezőt képezhetnek a hólyag beidegzését is érintő *primer neurogén tumorok*. Irodalmilag is ritka előfordulásuk ellenére gondolni kell meglétükre, MR vizsgálat igazolhatja a gyanút. Megoldásuk jelenleg sebészi vagy sugárkezelés, de a jövő egyik útja itt is a génterápiában lehetséges [107]. Hasonlóan ritka, amikor *egyéb daganat*

*okoz gerincvelői áttétet.* Itt az elsődleges tumor megléte korábban veti fel a centrális neurogén eredet lehetőségét.

A fentieknél jóval gyakrabban fordul elő a *megelőző sugárkezelés okozta neurológiai zavar.* A gerincvelőt ért magasabb sugárdózis esetén mindig gondoljunk meglétére. Az eredet tisztázása után kezelése az urodinamikai vizsgálatok eredménye alapján történik.

#### **5.4Az urológiai kezelés gyakorlatának összefoglaló szempontjai**

Elérkeztünk ahhoz gyakorlati fejezethez, amely az urológiai kórfolyamatok gyógyításának összefoglalását, az urológiai teendők összesítését célozza meg. A feladata végére csaknem a végletekig egyszerűsödik az urológusok számára: nyílt műtét történjen, percutannephrostoma behelyezést végezzünk vagy belső uretersínt helyezünk fel?

**Minden részletében nem jegyzett, de a 4.fejezet táblázataiban foglalt többszáz eset tanulságai szerint klinikai gyakorlatunkra támaszkodva a következő megállapításokat tehetjük:**

##### Percutannephrostomaversusureter sín

Visszatérő kérdés[108, 109].

- ❖ Ki javasolja a megelőzőekben már leírt elvek alapján a beavatkozásokat? Az onkológus, aki hosszabb ideje kezeli a beteget, rálát további terápiájára, életkilátására és akihez visszakerül a beteg? Igen.
- ❖ Vagy az urológus, aki nemcsak a beteg leletét olvassa, hanem maga végzi az ultrahang vizsgálatot, és ekkor észleli az urológiai szervek környezeti kapcsolatait? Igen.
- ❖ Ki végezze a vizelet deviálást (nephrostoma)? Urológus? Invazív radiológiai beavatkozásokat végző szakember? – Netán helyi szokások befolyásolják?[110].
- ❖ A legfontosabb pedig, amit már nem lehet egyszerűen kérdés-felelet párhuzammal érzékeltetni: külső vagy belső sín kerüljön behelyezésre?

Ezen kérdés megválaszolása még a gyakorlott urológusok számára is nehéz feladat. Természetes, hogy a beteg és a kezelő onkológus azonos kérése a további stomát nem jelentő kisebb beavatkozás.

A döntést befolyásolja:

- egyáltalán szóba jön-e a választás, a belső sín anatómiailag felvezethető-e?[90]
  - milyen külső és belső nyomásviszonyokkal kell számolnunk?
  - a sín okozta mesterséges reflux ártalmas lehet-e?
  - milyen távra tervezzük a sín fenntartását?[111]
- a.) A választás lehetősége sem adott akkor, ha a hólyag környezetében olyan az ureterszájadékot is elérő kórfolyamat van, amely az ureter sín felvezetését lehetetlenné tenné. Ekkor ugyan kísérletet tehetünk percutannephrostomán keresztüli anterográdsínezésre, ezek eredményessége azonban legalábbis kétséges. Ugyanez vonatkozik azokra az esetekre is, amikor az ureter nem a hólyagba szájadzik (uretero-enterostomák).
- b.) Az uretert környezeti viszonyok ismeretében legtöbbször megítélhetjük az ureterextrinsic- intrinsic nyomásviszonyait. Amennyiben az uretersín felhelyezése jelentős nehézségekbe ütközik, nem érdemes a mono-vagy kettős J katéter felvezetését erőltetni, a flexibilis uretersínt a külső nyomás ugyanúgy obstruálja, még további elvezetési akadályt is jelenthet[90]. Nagyobb anyag feldolgozást követően a percutandrén sikerarányát 98%-nak találták, míg retrograd manipulációt követően ez az arány csak 21% volt[112]. Kivételt képez az occlusiósureter katéter felvezetése, amelynek használatát azonban anyagi feltételek korlátozzák[113].
- c.) Az uretersín sokszor megszünteti ugyan a vizeletelvezetési akadályt. Azonban, ha a hólyag ürítése nem teljes, vagy magas nyomású hólyaggal állunk szemben az így képződött reflux tovább károsítja a veseállományt, akár szeptikus állapotot is fenntarthat. Kivételt képez ez esetben is az anti-reflux technikával ellátott kettős-J katéter, amely azonban nehezen hozzáférhető.
- d.) Az a megfontolás, hogy milyen távra tervezzük a vizeletelterelést csak részben befolyásolja döntésünket. A fenti kisebb hátrányok belátható élethossz mellett külön megítélést jelenthetnek, a sokszor második stoma viselése mindenképpen az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló tényező.

A nyílt műtétek elvégzésekor legtöbbször a következő kérdések vetődnek fel:

- ***Tumormentes környezetben operálunk?*** Ennek a kérdésnek nemcsak a műtét palliatív megítélésében van döntő szerepe, hiszen a további adjuváns kezelések változtathatnak az akkori tumor státuszon. A műtét elvégzésekor ismernünk kell a radikalitás szempontjait, egyeztetni az aneszteziológussal a műtét hosszának és a beteg terhelhetőségének megválasztásában és előtte szintén konzultálnunk kell az onkológiai kezelést végző kollégával a várható további kezelések, túlélési esélyek vonatkozásában. Ez természetesen nem azt jelenti, hogy másként operálnánk, mint ahogy most tesszük, alkalmanként megmentheti viszont a beteget az aránytalan megterhelést jelentő, számára lényeges előnyt nem nyújtó beavatkozásoktól[114].

- ***Mikor műtsünk?*** A műtét időpontjának meghatározása sokáig leginkább a plasztikai sebészeti beavatkozásoknál volt mérlegelendő. A modern aneszteziológia és az egyre korszerűbb gyógyszeres kezelések birtokában mind kevesebbszer halasztunk el műtétet azért, hogy „a természet gyógyításának időt és esélyt adjunk”. Kisebb mértékben a nem daganatos és előzően nem besugárzott sipolyok esetében azért megmaradt ez a szabály[89].

- ***Történt-e sugárkezelés?*** Számtalanszor visszatérő már többször elemzett kérdés, az urológusok körében.

- ***Ki végezze a műtétet, ki ellenőrizze, kövesse a beteget?*** Csak első olvasatra egyszerű a válasz. A Klinikánk létrehozott Uroonkológiai Központ létrehozásának egyik fontos célja az volt, hogy itt egy intézményen belül jelenlegyena radikális onkológiai műtéteket végző urológus csoport, a plasztikai sebészeti ismeretekkel rendelkező sebész, a hasi sebész, az urológiai tapasztalattal rendelkező aneszteziológus, és nem utolsósorban urológiai és klinikai onkológiai szakvizsgával rendelkező orvosok is. E mellett, rendszeresen konzultálunk állandó, urológiai szakterületre specializálódott patológus, radiológus és sugárterápiás szakemberekkel is. A minimum feltételként kijelölendő „onkoteam” munkája egységünkben immár több évtizedes gyakorlat. Meggyőződésünk tehát, hogy a betegek érdekében az a legjobb megoldás, ha a komplex különböző tapasztalatokat egyszerre igénylő onkológiai kezelések olyan központokban történnek, melyek a fenti multidiszciplináris igényeknek képesek megfelelni.

## 5.5 Az általunk vizsgált szérumbiomarkerek alkalmazásának lehetőségei vese- és prosztatadaganatban

Az MMP-7 szérumszintjének meghatározásával két korábbi tanulmány foglalkozott a vesesejtes daganat vonatkozásában. Az egyik munkában 30 kontroll és 40 vesedaganatos beteg mintáinak összehasonlításával az MMP-7 diagnosztikus értékét hangsúlyozták, míg a betegcsoporton belül nem találtak összefüggést az MMP-7 szintek és a metasztázisok jelenléte között [115]. Ezzel szemben a másik tanulmányban Ramankulov és munkatársai 97 vesesejtes daganattal diagnosztizált és 50 egészséges kontroll személy mintáit egy másik módszert, a Luminex technikát alkalmazva, nem talált szignifikáns különbséget a két csoport MMP-7 szintjei között. Szignifikánsan emelkedett MMP-7 szinteket találtak viszont azon betegek szérummintáiban, akiknél metasztázis is jelen volt [116]. Ezzel összhangban az emelkedett MMP-7 szintek a rövidebb túléléssel mutattak összefüggést, melyek a multivariancia analízisben független prognosztikus tényezőnek bizonyultak a betegségfüggő túlélés tekintetében [116]. Saját eredményeink megerősítik az MMP-7 magasabb szérumszintjét a veserákos betegekben és így összhangban vannak Sarkissen és munkatársai eredményeivel. Ugyanakkor eredményeink Ramankulov észrevételeivel is egybeesnek, nevezetesen az MMP-7 szérumszintek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a metasztatikus esetekben. A ROC analízis szerint 3,15 ng/ml műtét előtti MMP-7 koncentráció határértéket alkalmazva a metasztázisok azonosítására 82% specificitás és 70% szenzitivitást tudunk elérni. A specificitással kapcsolatban azonban feltétlenül megjegyzendő, hogy összesen 10 olyan beteget találtunk, akiknél a magas MMP-7 szint ellenére nem találtak metasztázist. Ezen tíz beteg közül azonban 7 beteg két éven belül metasztatikus progressziót szenvedett el, ezért feltételezhető, hogy ezekben a betegekben a műtét idején fel nem fedezett, kisméretű (mikro) metasztázisok lehettek jelen. Továbbá eredményeink megerősítették, hogy az műtét előtti magas MMP-7 koncentráció a túlélés független prognosztikai faktorának tekinthető. Ezért adataink alapján arra következtethetünk, hogy a magas kezelés előtti MMP-7 koncentrációval rendelkező betegek számára valószínűleg egy agresszívebb terápiás stratégia lehetne célravezető.

A prosztatatarakos betegek radikális prosztataműtét, illetve palliatív transurethralisrezekció előtti szérummintáiban vizsgálva a CGA szinteket azt találtuk,

hogy annak szérum/plazma koncentrációja szignifikánsan, közel háromszorosan magasabb a metasztatikus betegekben. ROC analízisünk szerint 35,5 ng/ml határérték esetén a metasztázisok detektálásának érzékenysége 91% míg specificitás 70%. Hasonlóan a plazmában mérve 40,35 ng/ml-nél meghúzott határérték esetén 90%-os érzékenység mellett 75%-os specificitást tudtunk kimutatni. A CGA az egész kohortot – tehát mind a korai, klinikailag lokalizált és radikális műtétnel alátámasztott, mind pedig az előrehaladott állapotú transurethralisan kezelt betegeket – figyelembe véve erősen prognosztikusnak bizonyult. Abban az esetben azonban, ha csak a korai stádiumú, klinikailag lokalizált betegcsoportra szűkítettük vizsgálódásunkat, akkor már sem a CGA, sem pedig a PSA nem bizonyult prognosztikus faktornak. Fontos azonban kiemelni, hogy ha a két markert kombináltuk, akkor sikerült elválasztani egymástól egy a halálozás szempontjából veszélyeztetett csoportot. Eredményeink szerint tehát a két marker kombinációja egymást segítve, kiegészítve képes javítani a kórbebecslést. Erre a jelenségre a két marker eredete szolgálhat magyarázatul. Amíg a prosztatadaganat többségét alkotó szövettani szempontból adenocarcinoma típusú sejtei jellemzően PSA termelők, addig a neuroendokrin sajátosságú daganatsejtek nem termelnek PSA-t. Ezzel szemben azonban jellemző rájuk a CGA termelés. A két marker kombinációjával tehát mindkét tumorsejt típus jelenlétéről képet kaphatunk és ezzel javítani tudjuk a kórbebecslés pontosságát, ami hozzásegíthet a legalkalmasabb terápia megválasztásához. Ez különösen igaz annak fényében, hogy a szérum CGA-t az utóbbi néhány évben megjelent új-generációs androgén támadáspontú szerek hatékonyságának előrejelzésében is prediktívnek találták. Mind az abirateron, mind pedig az enzalutamid vonatkozásában sikerült kimutatni, hogy az emelkedett CGA szintek a kezelésre adott gyengébb terápiás válasszal mutatnak összefüggést [117, 118, 119, 120]. A CGA szérumszintjének meghatározása, tehát a PSA értékkel kombinálva a betegség korai stádiumában segíthet azonosítani a magas kockázatú és így határozottabb beavatkozást igénylő betegeket.

## 6. Következtetések

1.) Azonos intézetben végzett sebészeti és gyógyszeres onkológiai ellátás egyaránt hasznos a betegek követése és a teljes gyógyító betegellátás eredményeinek megítélése érdekében.

2.) A daganatok urológiai következményeinek ellátása speciális, több szakterület magába foglaló szemléletet igényel. A különböző eredetű malignitások urológiai szerveket is érintő sajátosságai, és az ezzel kapcsolatos teendők mérlegelése minden esetben egyénre szabottan történjen.

3) Urogenitális szervekbe adott daganat áttétre kell gondolnunk azokban az esetekben, amikor az előrehaladott malignitások kezelése esetén szokatlan megjelenésű elváltozást tapasztalunk az urogenitális szervekben. A megoldást sokszor elsősorban az alapfolyamat kezelésének megváltoztatásában kell keresnünk, mint az érintett urológiai szervén végzett műtéti beavatkozásban.

4) A radikális cystectomiát követően végzett Mainz pouch II műtét csökkenti az analissphincternek mind nyugalmi tónusát, mind az izomzat összehúzó képességét. Ez a vizelet deviációt jelentő műtéti megoldás tehát csak abban a szelektált betegcsoportban ajánlható, ahol a műtét előtt megfelelő záróizom funkció mutatható ki.

5) A szöveti és szérumbiomarkerek fontos támpontot adhatnak a daganatos betegek prognózisával és terápiaérzékenységével kapcsolatban. Ezek közül saját vizsgálataink alapján a prosztatatarákos betegeknél a szérumbiomarkert CGA, a vesedaganatos betegek esetén pedig a műtét előtti szérumbiomarkert MMP7 szinteket lehet kiemelni.



## 7. Összefoglalás

Az onkológiában és az urológiában végbemenő folyamatos jelentős változások a szakmák specializálódását igénylik. Hazánkban eddig egyedülállóan urológiai osztályon, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján különálló Uroonkológiai Centrumot létesítettünk, ahol az urológiai daganatos betegek sebészeti kezelése mellett gyógyszeres ellátásuk, gondozásuk is történik.

Emellett az ország vezető onkológiai centrumának az Országos Onkológiai Intézet konzíliumait láttam el, illetve az ezzel szükséges urológiai tevékenységét is elvégeztük. Húsz év tevékenységét összegezve több ezer eset kapcsán így tapasztalatot szereztem a különböző eredetű daganatos betegek urológiai szövődményeinek ellátásáról és az urogenitális szervekbe adott áttétek vizsgálatáról, valamint az ezzel kapcsolatos urológiai teendők meghatározásáról. Az értekezésben tapasztalatainkat összevettem a nemzetközi és hazai irodalomban leírtakkal, együttműködve a klinikai onkológiát végző egyéb szakterületekkel és a sugárterápia lexikai és gyakorlati ismereteivel.

Következtetésként megállapítottam, hogy az azonos intézetben végzett sebészeti és gyógyszeres onkológiai ellátás egyaránt hasznos a betegek követése és a teljes gyógyító betegellátás eredményeinek megítélése érdekében.

A daganatok urológiai következményeinek ellátása speciális, több szakterületet magába foglaló szemléletet igényel. A különböző eredetű malignitások urológiai szerveket is érintő sajátosságai és az ezzel kapcsolatos teendők mérlegelése minden esetben egyénre szabottan történjen. Urogenitális szervekbe adott daganat áttétre kell gondolnunk azokban az esetekben, amikor az előrehaladott malignitások kezelése esetén szokatlan megjelenésű elváltozást tapasztalunk az urogenitális szervekben. A megoldást inkább az alapfolyamat kezelésében kell keresnünk, mint az érintett urológiai szervén végzett műtéti beavatkozásban. Így lehet egységes a kismencedei daganat miatt végzett radikális műtétek koncepciója, különös tekintettel az anális kontinenciára.

A szöveti és szérumbiomarkerek fontos támpontot adhatnak a daganatos betegek prognózisával és terápiaérzékenységével kapcsolatban. Saját vizsgálataink alapján a prosztatarákos betegeknél a szérumbiomarkerek javíthatja a lokális prosztatarákban szenvedő betegek kórbeclését ezáltal fontos támpontot kínálva a terápia tervezés számára. Avesedaganatos betegek esetében az általunk vizsgált műtét előtti szérumbiomarkerek szintek független prognosztikai faktornak bizonyultak.

## 8. Summary

Continuous significant changes in oncology and urology require subspecialisation. In Hungary, we established a separate Urology Centre at the Department of Urology at the Semmelweis University, where besides surgical treatment, medication and care are provided for patients with urological cancer.

In addition, I am a consultant of the leading oncology centre, the National Oncology Institute, where I also perform the necessary urological activities. Summarizing my 20 years I have experienced in the treatment of thousands of cases in urologic complications with different origins, also the examination of metastases to the urogenital organs and the determination of the related urological tasks. In this dissertation, I compare my experiences with those described in the international and national literature, collaborating with clinical oncology and the lexical and practical knowledge of radiology. Since I did not find a comprehensive work in the national and international literature, I defined the division of the dissertation myself.

In conclusion, I have found that surgical and medical treatments in urooncology at the same institute are both useful for patients' follow-up and for evaluating the outcomes. Treating the urological consequences of tumours requires a specialized, multidisciplinary approach. The specific features of urological malignancies of various origins and the procedures to be followed are always personalized. We need to think of metastasis to the genitourinary organs in cases when we experience unusual appearance lesion. The solution is often to change the treatment, rather than surgical intervention. In this way, the concept of radical surgery for pelvic neoplasm, in particular anal continence, can be integrated.

Tissue and serum biomarkers can provide important reference to the prognosis and therapeutic sensitivity of cancer patients. According to our own studies serum CGA can improve the prognosis of patients with local prostate cancer, thus providing an important part to therapy plans. Preoperative serum MMP-7 levels in patients with renal tumours were found to be independent prognostic factors.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Simon J: Ectropiavesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubis abdominal parietes), operation for directing the orifices of the ureters into the rectum, temporary success, subsequent death, autopsy. *Lancet* 1852. 2:568-570.
2. Kock NG, Goheneim MA, Lycke MR, Mahran MR: Urinary diversion to the augmented and valved rectum: preliminary results with a novel surgical procedure. *Journal of Urology* 1988. 140(6):375-1379.
3. Fish M, Hohenfellner R: Der sigmarektumpouch: Eine Modifikation der Harnleiterdarm Implantation. *Operative Techniken. Aktuelle Urologie*. 1991. 22:1-9.
4. Fisch M, Wammak R, Müller SC, Hohenfellner R: The Mainz pouch II (sigmactum pouch). *Journal of Urology*. 1993. 149(2):258-263.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015. 1;136(5):E359-86.
6. Pilié PG, Jonasch E: Systematic Review: Perioperative Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Kidney Cancer*. 2017. 26(1):57-64.
7. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry, Hungary. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében]. *Orvosi Hetilap*. 2017. 158:84–89.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttinen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014. 6;384(9959):2027-35.
9. Sciarra A, Voria G, Monti S, Mazzone L, Mariotti G, Pozza M, D'Eramo G, Silverio FD: Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum chromogranin A. *Prostate*. 2004. 1;58(4):421-8.

10. Alessandro S, Vincenzo G, Maria AG, Stefano S, Alessandro G, Salvatore M, Vincenzo T, Franco DS: Chromogranin A and biochemical progression-free survival in prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy. *Endocrine Related Cancer*. 2007. 14(3):625-32.
11. De Nunzio C, Albisinni S, Presicce F, Lombardo R, Cancrini F, Tubaro A: Serum levels of chromogranin A are not predictive of high-grade, poorly differentiated prostate cancer: results from an Italian biopsy cohort. *Urologic Oncology*. 2014. 32(2):80-4.
12. Klupp F, Neumann L, Kahlert C, Diers J, Halama N, Franz C, Schmidt T, Koch M, Weitz J, Schneider M, Ulrich A: Serum MMP7, MMP10 and MMP12 levels as negative prognostic markers in colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016. 18;16:494.
13. Szarvas T, Becker M, vomDorp F, Gethmann C, Tötsch M, Bánkfalvi A, Schmid KW, Romics I, Rübber H, Ergün S: Matrix metalloproteinase-7 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in bladder cancer. *Cancer Science*. 2010. 101(5):1300-8.
14. Roy R, Yang J, Moses MA: Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *Journal of clinical oncology*. 2009. 1;27(31):5287-97.
15. Hadler-Olsen E1, Fadnes B, Sylte I, Uhlin-Hansen L, Winberg JO: Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. *FEBS Journal*. 2011. 278(1):28-45.
16. Szarvas T, vomDorp F, Ergün S, Rübber H: Matrix metalloproteinases and their clinical relevance in urinary bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2011. 8(5):241-54.
17. Fayers PM: Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*. 2001. 37(11):1331–1334.
18. Fisch M, Wammak R, Müller SC, Hohenfellner R: The Mainz pouch II (sigmoid rectum pouch). *Journal of Urology*. 1993. 149(2):258–263.
19. Pajor L, Zs Kelemen: Our experience with the Mainz pouch II: 40 patients: followup and complications. *Annales d'urologie*. 1995. 29(4):246–249.
20. Pajor L, Romics I, Zs Kelemen, Frang D: Mainz pouch II, a modified method of ureterosigmoidostomy. *Orvosi Hetilap*. 1996. 137(13):691–693.

21. Pajor L, Romics I: Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II): technique and early results. *British Journal of Urology*. 1999. 83:157–158.
22. Mathis G: Rare earth cryptates and homogeneous fluoroimmunoassays with human sera. *Clinical Chemistry*. 1993. 39:1953–1959.
23. Krabbe JG, Monaghan PJ, Russell J, de Rijke YB: Analytical evaluation of a second generation assay for chromogranin a; a dual site study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016. 54:e139–e142.
24. Barocas DA, Rabbani F, Scherr DS, Vaughan ED: A population-based study of renal cell carcinoma and prostate cancer in the same patients. *British Journal of Urology*. 2006. 97(1): p. 33-6.
25. Klinger ME: Secondary tumors of the genito-urinary tract. *Journal of Urology*. 1951. 65(1): p. 144-53.
26. Bansal D, Singh P, Nayak B, Kaushal S: Synchronous urinary bladder metastasis of chromophobe renal cell carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2017. bcr-2017-220780.
27. Whitemore WF, Karin AT, Rosenthal DS: Urological presentation of non-Hodgkin lymphomas. *Journal of Urology*. 1982. 128:953-6.
28. Weimar G, Culp A, Loening S: Urogenital involvement by malignant lymphomas. *J. Urol*. 1981. 125, 230-231.
29. Baley JE, Roubidoux MA, Dunnick NR: Secondary renal neoplasms. *Abdominal Imaging* 1988. 22:266-274.
30. **Szűcs, M.**, et al., Emlődaganat húgyhólyag-metasztázisa. *Uroonkólopia*, 2010. 7(1):10-13.
31. Rouhanimesh Y, Vanderstighelen Y, Vanderputte S, Cools P, Wassenaar H, Vallaey J: Intra-abdominal metastases from primary carcinoma of the lung. *Acta Chirurgica Belgica*, 2001. 101(6):300-3.
32. Weimar G, Culp DA, Loening S, Narayana A: Urogenital involvement by malignant lymphomas. *Journal of Urology*. 1981. 125(2):230-1.
33. Romics I, Fekete S, Bélyi M: Kétoldali here lymphoma esete. *Magyar Urológia*, 1998. 10(4): p. 453-457.
34. Wagenknecht LV, Schumpelick V, Winkler R: Urological aspects of primary retroperitoneal tumours. *European urology*. 1976. 2(1):15-20.

35. Thürig Ch, Zenhäusern R, Marti HP, Landtwing B: Renal involvement in malignant tumors. *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique*. 2002. 59(3):131-7.
36. Runge VM, Wells JW, Williams NM: Renal metastasis. Detection and characterization on enhanced magnetic resonance imaging using an animal model. *Investigative radiology*. 1997. 32(4):212-7.
37. Csiki, C., et al., Tüdödaganatok veseáttétei. *Uroonkológia*. 2011. 8(2):43-47.
38. Manning EC, Belenko MI, Fraenhoffer EE, Ahsan N: Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: case report and review of the literature. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996. 27(2):284-91.
39. Olsson CA, Moyer JD, Laferte RO: Pulmonary cancer metastatic to the kidney a common renal neoplasm. *Journal of Urology*. 1971. 105(4):492-6.
40. Tal R, Lask DM, Livne PM: Metastatic renal carcinoid: case report and review of the literature. *Urology*, 2003. 61(4):838.
41. Tamada S, Kawashima H, Nakatani T, Hase T, Han YS, Yamamoto K, Kishimoto T. A case of metastatic renal tumor originating from lung cancer difficult to distinguish from renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo*. 1998. 44(7):489-92.
42. Kiely JM, Wagoner RD, Holley KE: Renal complications of lymphoma. *Annals of internal medicine*. 1969. 71(6):1159-75.
43. Mastrodomenico L, Korobkin M, Silverman PM, Dunnick NR: Perinephric hemorrhage from metastatic carcinoma to the kidney. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1983. 7(4):727-9.
44. Liguori G, Bucci S, Buttazzi L, Trombetta C, Cortale M, Belgrano E: A renal metastasis from primary peripheral chondrosarcoma presenting as spontaneous retroperitoneal hematoma. *Archivio Italiano di Urologia*. 2000. 72(4):292-4.
45. Karabulut N, Ariyürek OM, Gülsün M, Akyüz C: Renal involvement in multifocal osteosarcoma. *Australasian Radiology*. 2002. 46(1):108-10.
46. Takehara K, Koga S, Nishikido M, Kanetake H, Hayashi T, Hara S, Ayabe H, Saito Y: Breast cancer metastatic to the kidney. *Anticancer Research*. 1999. 19(6C):5571-3.
47. Matsushita Y1, Katoh T, Isurugi K, Obara W, Suzuki T, Tamura T, Tanji S, Fujioka T: Metastatic renal tumor originating from esophageal carcinoma: a case report. *Hinyokika Kyo*. 1998. 44(8):591-4.

48. Park JS, Chae YS, Hong SJ, Shin DH, Choi JS, Kim BR: Metastatic renal cell carcinoma of the gallbladder. *Yonsei Medical Journal*. 2003. 44(2):355-8.
49. Alonso A, Domínguez F, Verez M, Rodríguez B, Benavente J, Barros JM, Carreró J, Ojea A, Nogueira March JL: Wunderlich syndrome caused by metastatic gastric sarcoma in the kidney. Report of a case. *Actas Urológicas Españolas*. 1996. 20(4):395-8.
50. Moudouni SM, En-Nia, Rioux-Leclercq N, Manunta A, Guillé F, Lobel B: Solitary contralateral renal pelvis metastasis 9 years after removal of renal adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2001. 35(5):428-9.
51. Bánfi, G., et al., A prosztatarák ritka áttétéről két eset kapcsán. *Uroonkológia*, 2009. 6(1):20.
52. Maeda N, Yoshida T: Metastatic tumor of renal pelvis and ureter from prostatic cancer: a case report. *Hinyokika Kiyo*. 1999. 45(4):273-5.
53. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB: Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen. *Urology*. 2001. 57(4):801-5.
54. Denti F, Wisard M, Guillou L, Francke ML, Leisinger HJ: Renal metastasis from prostatic adenocarcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Urologia Internationalis*, 1999. 62(3):171-3.
55. Inatomi H, Yamada Y, Okamura T: A case of prostate carcinoma metastasizing to renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*. 1996. 3(2): p. 155-7.
56. Tai KS, Chan FL, Ngan HY: Renal metastasis from choriocarcinoma: MRI appearance. *Abdominal Imaging*. 1998. 23(5):536-8.
57. Nagarajan M, Marshall RJ, Cook P, O'Rourke S, Mathew J: Symptomatic renal metastasis of a testicular seminoma mimicking pelvic transitional cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2002. 168(2):634-5.
58. Aristizabal S, Davis JR, Miller RC, Moore MJ, Boone ML: Bilateral primary germ cell testicular tumors: report of four cases and review of the literature. *Cancer*. 1978. 42(2):591-7.
59. Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, Harland S, Hudson GV: Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Radiotherapy and Oncology*. 1993. 27(2):99-106.

60. Filkor G, **Szűcs M**, Romics I: Proszтата daganat here metasztázisa. Magyar Urológia. 2006. 18(3):162.
61. Pánovics J, **Szűcs M**, Harsányi L, Nagy Z, Szendrői A, Romics I: A hólyag daganat vázizom metasztázisairól. Magyar Urológia. 2006. 18(3):176.
62. Kim HC, Kim SH, Hwang SI, Lee HJ, Han JK: Isolated bladder metastases from stomach cancer: CT demonstration. Abdominal Imaging. 2001. 26(3):333-5.
63. Melcher B, Pánovics J, **Szűcs M**, Glasz T, Romics I: Pecsétgyűrűsejtes gyomorrák húgyhólyag-metasztázis metachron recidív húgyhólyagrakkal. Uroonkológia. 2011. 8(3):66-69.
64. Batson OV: The Function of the Vertebral Veins and Their Role in the Spread of Metastases. Annals of Surgery. 1940. 112(1):138-49.
65. Abeshouse BS, Abeshouse GA: Metastatic tumors of the penis: a review of the literature and a report of two cases. Journal of Urology. 1961. 86:99-112.
66. Robey EL, Schmellhammer PF: Four cases of metastases of the penis and their review of the literature. Journal of Urology. 1984. 132:992-994.
67. **Szűcs M**, et al., Krónikus lymphoid leukaemia transzformációjának megjelenése a hímvessző bőrén. Uroonkológia. 2008. 5(1):21.
68. Cardoso Guimarães G, Rodrigues De Souza R, Paiva Gadêlha Guimarães A, Filho WD, Valeschka De Matos Granja N, Karan Kalil R, Augusto Soares F, Lopes A: Penile metastasis of chondrosarcoma of the jaw. Urology. 2003. 61(4):837.
69. Gentile V, Mariotti G, Fattore F, Cardi A, Di Silverio F: Penile metastasis from bladder cancer. A case report. The Italian Journal of Urology and Nephrology. 2002. 54(2):129-30.
70. Takahashi S, Ozono S, Cho M, Fujimoto K, Sasaki K, Hirao Y, Okajima E. Penile and urethral metastases from superficial bladder tumor after TUR: a case report. Hinyokika Kyo. 1989. 35(6):1055-9.
71. Perez-Mesa C, Oxenhandler R: Metastatic tumors of the penis. Journal of surgical oncology. 1989. 42(1):11-5.
72. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, Pontes JE, Dhabuwala CB: High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. Urology. 1998. 51(2): p. 324-6.



73. Tefilli MV, Gheiler EL, Shekarriz B: Primary adenocarcinoma of the urethra with metastasis to the glans penis: Successful treatment with chemotherapy and radiation therapy. *Urology*. 1998. 52(3):517-9.
74. Khan MA, Tao W, Mathews P, Potluri BS: Penile metastasis arising from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urologia Internationalis*. 2001. 66(3):162-3.
75. Taylor GB., McNeal JE, Cohen RJ: Intraductal carcinoma of the prostate metastatic to the penile urethra: a rare demonstration of two morphologic patterns of tumor growth. *Pathology*. 1998. 30(2) 218-21.
76. Senkul T, Karademir K, Silit E, İşeri C, Erden D, Baloğlu H: Penile metastasis of prostatic adenocarcinoma. *International Journal of Urology*. 2002. 9(10):597-8.
77. Madaan S, Abel PD: Urethral metastasis after transurethral resection of a malignant prostate. *British Journal of Urology*. 2001. 88(3):308.
78. Vicente J, Chéchile G, Pons R, Méndez G: Tumor recurrence in prostatic urethra following simultaneous resection of bladder tumor and prostate. *European Urology*. 1988. 15(1-2):40-2.
79. Cresswell J, Roberts JT, Neal DE: Urethral recurrence after radical radiotherapy for bladder cancer. *Journal of Urology*. 2001. 165(4):1135-7.
80. Goris Gbenou MC, Wahidy T, Llinares K, Cracco D, Perrot A, Riquet D: Atypical phimosi secondary to a preputial metastasis from rectal carcinoma. *Case Reports on Oncology*. 2011. 4(3):542-6.
81. Madaan S, Vohra AK, Riaz A, Thomas K, Philip T: Urethral metastasis from rectal adenocarcinoma. *British Journal of Urology*. 2000. 86:401-3.
82. Stragier J, Van Poppel H, Mertens V, Geboes K, Baert L: Adenocarcinoma of the rectum with a solitary metastasis to the urethra in a female. *European Journal of Surgical Oncology*. 1994. 20(6): 696-697.
83. Fukata S, Inoue K, Moriki T, Shuin T: A solitary metastasis of renal cell carcinoma to the urethra. *Journal of Urology*. 2000. 163(4): p. 1245-6.
84. Lowe LH, Banks WJ, Allen TD: Urethral metastasis in Wilms tumor. *Journal of Urology*. 1998. 160(1):165.

85. Szendroi A, Majoros A, Székely E, Szucs M, Romics I: Mucoepidermoidlung tumor appearing as an abscess on the scrotum. *Urologia Internationalis*. 2009. 82(1):122-4.
86. Buglione M, Toninelli M, Pietta N, Ambrosi E, Filippini M, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Bertoni F, Caraffini B, Magrini SM: Post-radiation pelvic disease and ureteral stenosis: physiopathology and evolution in the patient treated for cervical carcinoma. Review of the literature and experience of the Radium Institute. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. 2002. 74(1):6-11.
87. Parliament M, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M: Obstructive ureteropathy following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology*. 1989. 33(2):237-40.
88. Kauppila A, Kiviniitty K, Taskinen PJ, Vehaskari A: The incidence and treatment of intestinal and urological complications after combined radiotherapy for uterine carcinomas. *Strahlentherapie*. 1976. 152(3):260-7.
89. Harada K, Sakai I, Muramaki M, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Inoue TA, Miyake H: Reconstruction of urinary tract combined with surgical management of locally advanced non-urological cancer involving the genitourinary organs. *Urologia Internationalis*. 2006. 76(1):82-6.
90. Park DS, Park JH, Lee YT: Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in patients with bilateral non-genitourinary malignant extrinsic obstruction. *Journal of Endourology*. 2002. 16(3):153-4.
91. Janetschek G, Mack D, Hetzel H: Urinary diversion in gynecologic malignancies. *European urology*. 1988. 14(5):371-6.
92. Baradnay G, Kiss A, Scultety A: The results and failures of creating a pelvic reservoir in oncology (surgery, urology). *Acta Chirurgica Hungarica*. 1995. 35(1-2):119-27.
93. Stief CG, Jonas U, Raab R: Long-term follow-up after surgery for advanced colorectal carcinoma involving the urogenital tract. *European Urology*, 2002. 41(5):546-50.
94. Penopoulos V, Plataniotis G, Christianopoulos G, Papadopoulos L, Pistevou-Gobaki K: Bilateral long ureteral strictures, as an early complication, following short-term preoperative pelvic radiotherapy for rectal carcinoma. *Acta Oncologica*. 2002. 41(2):200-1.

95. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Annals of Surgery*. 1988. 208(5):606-14.
96. Verreës JF, Fernandez-Trigo V, Sugarbaker PH: Rectal cancer recurrence after prior resection and radiotherapy: palliation following additional surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 1996. 11(5):211-6.
97. Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C, Gennari L, Andreola S, Baratti D, Gronchi A: Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1997. 40(12):1421-4.
98. Varga A, Szokoly V, Villányi K, Böszörményi-Nagy G. Vizeletdeviációs módszereink és indikációjuk. *Magyar Urológia*. 1991. 3(2):133-137.
99. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, Gögenur I: Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study. *Journal of Surgical Oncology*. 2015. 112(5):538-43.
100. Sugarbaker PH, Gutman M, Verghese M: *Transureteroureterostomy: an adjunct to the management of advanced primary and recurrent pelvic malignancy*. *International Journal of Colorectal Disease*. 2003. 18(1): 40-4.
101. Szűcs M, Székely E, Mavrogenis S, Szendrői A, Romics I: Daganat metasztázisok urológiai szervekben. *Uroonkológia*. 2008. 5(2): p. 23-41.
102. Dean RJ, Lytton B: Urologic complications of pelvic irradiation. *Journal of Urology*. 1978. 119(1):64-7.
103. Maier U, Ehrenbock PM, Hofbauer J: Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10,709 patients. *Journal of Urology*. 1997. 158:814-7.
104. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ: Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 1995. 75(3):836-43.
105. Blick C, Hall P, Pwint T, Al-Terkait F, Crew J, Powles T, Macaulay V, Munro N, Douglas D, Kilbey N, Protheroe A, Chester JD: Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) as neoadjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2012. 118(16):3920-7.

106. Crnalic S, Hildingsson C, Bergh A, Widmark A, Svensson O, Löfvenberg R: Early diagnosis and treatment is crucial for neurological recovery after surgery for metastatic spinal cord compression in prostate cancer. *Acta Oncologica*. 2013. 52(4):809-15.
107. Chiocca EA: Gene therapy: a primer for neurosurgeons. *Neurosurgery*. 2003. 53(2):364-73.
108. Hamvas, A., et al., Percutaneous nephrostomy - palliative management of obstructed ureters. *Urológiai Nephrológiai Szemle*. 1984. 11(4):225-227.
109. Sharer W, Grayhack JT, Graham J: Palliative urinary diversion for malignant ureteral obstruction. *Journal of Urology*. 1978. 120(2):162-4.
110. Donald JJ, Rickards D, Milroy EJ: Stricture disease: radiology of urethral stents. *Radiology*. 1991. 180(2):447-50.
111. Docimo SG, Dewolf WC: High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *Journal of Urology*. 1989. 142(2 Pt 1):277-9.
112. Chitale SV, Scott-Barrett S, Ho ETS, Burgess NA: The management of ureteric obstruction secondary to malignant pelvic disease. *Clinical Radiology*. 2002. 57(12):1118-21.
113. Lopez-Martinez RA, Singireddy S, Lang EK: The use of metallic stents to bypass ureteral strictures secondary to metastatic prostate cancer: experience with 8 patients. *Journal of Urology*. 1997. 158(1):50-3.
114. Egghart G, Schuster A, Hautmann R: Urological aspects of non-urological tumor in the lesser pelvis. *Der Urologe*. 1990. 29(5):265-71.
115. Sarkissian G, Fergelot P, Lamy PJ, Patard JJ, Culine S, Jouin P, Rioux-Leclercq N, Darbouret B: Identification of pro-MMP-7 as a serum marker for renal cell carcinoma by use of proteomic analysis. *Clinical Chemistry*. 2008. 54(3):574-81.
116. Ramankulov A, Lein M, Johannsen M, Schrader M, Miller K, Jung K: Plasma matrix metalloproteinase-7 as a metastatic marker and survival predictor in patients with renal cell carcinomas. *Cancer Science*. 2008. 99(6):1188-94.
117. Heck MM, Thaler MA, Schmid SC, Seitz AK, Tauber R, Kübler H, Maurer T, Thalgott M, Hatzichristodoulou G, Höppner M, Nawroth R, Lupp PB, Gschwend JE, Retz M.

- Chromogranin A and neurone-specific enolase serum levels as predictors of treatment outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing abiraterone therapy. *British Journal of Urology*. 2017. 119(1):30-37.
118. Fan L, Wang Y, Chi C, Pan J, Xun S, Xin Z, Hu J, Zhou L, Dong B, Xue W. Chromogranin A and neurone-specific enolase variations during the first 3 months of abiraterone therapy predict outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *British Journal of Urology*. 2017. 120(2):226-232
119. Conteduca V, Scarpi E, Salvi S, Casadio V, Lolli C, Gurioli G, Schepisi G, Wetterskog D, Farolfi A, Menna C, De Lisi D, Burgio SL, Beltran H, Attard G, De Giorgi U. Plasma androgen receptor and serum chromogranin A in advanced prostate cancer. *Scientific Reports*. 2018. 8(1):15442.
120. Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Masini C, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. *Prostate*. 2014. 74(16):1691-6.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Szendrői A, Szász AM, Kardos M, Tőkés AM, Idan R, **Szűcs M**, Kulka J, Nyirády P, Szendrői M, Szállási Z, Gyórfy B, Tímár J: Opposite prognostic roles of HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$  expressions in bone metastatic clear cell renal cell cancer. *Oncotarget*. 7:(27) pp. 42086–42098. IF: 5,008\*
2. Niedworok C, VomDorp F, Tschirdewahn S, Rubben H, Reis H, **Szűcs M**, Szarvas T: Validation of the diagnostic and prognostic relevance of serum MMP-7 levels in renal cell cancer by using a novel automated fluorescent immunoassay method. *International urology and nephrology*. 2016. 48:(3) pp. 355-361. IF: 1,292
3. Horváth A, **Szűcs M**, Nyirády P: Prostaták gyógyszeres kezelése - a legújabb terápia. *Onkológia (az oncology magyar kiadása)*. 2014. 4:(2) pp. 87-92.
4. Maráz A, **Szűcs M**: A veserákok gyógyszeres kezelése. *Klinikai Onkológia*. 2014. 1:(1) pp. 7-13.

5. Riesz P, **Szűcs M**, Székely E, Nyirády P, Lotz G: A hólyagdaganatok patológiai jellegzetességeinek értékelése az urológus szemszögéből. *Onkológia (Az Oncology magyar kiadása)*. 2014. 4:(4) pp. 198-202.
6. Mihály Zs, Sztupinszki Zs, Szendrői A, **Szűcs M**, Nyirády P, Gyórfy B: A metasztatizáló világossejtes veserák prognózisának előrejelzése microarray vizsgálatok alapján. *Uroonkológia*. 2013. 10:(4) pp. 78-84.
7. Blázovics A, Nyirády P, Romics I, **Szűcs M**, Horváth A, Szilvás Á, Székely E, Szentmihályi K, Bekő G, Sárdi É: How Can Cancer-Associated Anemia Be Moderated with Nutritional Factors and How Do Beta Vulgaris L. Ssp. Esculenta Var. Rubra Modify the Transmethylation Reaction in Erythrocytes in Cancerous Patients? In: Silverberg Donald S (szerk.) *Anemia*. Rijeka: InTech Open Access Publisher. 2012. pp. 93-114.
8. **Szűcs M\***, Keszthelyi A\*, Szendrői A, Dombóvári P, Majoros A, Mavrogenis S, Riesz P, Keszthelyi L, Asztalos I, Romics I: Investigation of anal sphincter function following Mainz pouch type II urinary diversion after radical cystectomy. *International Urology and Nephrology*. 2012. 44:(4) pp. 1013-1020. IF: 1,325 \*megosztott első szerzőség
9. Szász AM, Nyirády P, Majoros A, Szendrői A, **Szűcs M**, Székely E, Tókes AM, Romics I, Kulka J: Beta-catenin expression and claudin expression pattern as prognostic factors of prostatic cancer progression. *British Journal of Urology International* 2010. 105:(5) pp. 716-722. IF: 3,190
10. Szendrői A, Szendrői M, **Szűcs M**, Székely E, Romics I: 11-year survival of a renal cell cancer patient following multiple metastasectomy. *Canadian Journal of Urology*. 2010. 17:(6) pp. 5475-5477. IF: 0,822
11. **Szűcs M**, Telekes A, Nyirády P, Székely E, Romics I: Az emlődaganat húgyhólyag-metasztázisa. *Uroonkológia*. 2010. 7:(1) pp. 10-13.
12. Lantos B, Riesz P, Gulácsi A, Keszthelyi A, **Szűcs M**, Kaposi A, Romics I: Hólyagrák-diagnosztikai program klinikai felhasználása. *Uroonkológia*. 2009. 6:(2) pp. 51-56.
13. Szendrői A, Tabak A, Riesz P, **Szűcs M**, Nyirády P, Majoros A, Haas G, Romics I: Clinical symptoms related to renal cell carcinoma are independent prognostic factors for intraoperative complications and overall survival. *International Urology And Nephrology*. 2009. 41:(4) pp. 835-842. IF: 1,053

14. Szendroi A, Majoros A, Székely E, Szűcs M, Romics I: Mucoepidermoidlung tumor appearing as an abscess on the scrotum. *Urologia Internationalis*. 2009. 82:(1) pp. 122-124. IF: 0,902
15. Keszthelyi A, **Szűcs M**, Majoros A, Horváth A, Romics I: Prostaták HIFU kezelése, első magyarországi tapasztalatok. *Bulletin Of Medical Sciences/Orvostudományi Értesítő*. 2008. 81:(1) pp. 31-33.
16. Riesz P, Mavrogenis S, Szűcs M, Romics I: Húgyhólyagrak [Urinary bladder cancer]. *Orvosi Hetilap*. 2008. 149:(13) pp. 613-615.
17. **Szűcs M**, Riesz P, Mavrogenis S, Romics I: A hererak diagnózisa és kezelése [Testicular cancer--diagnosis and treatment]. *Orvosi Hetilap*. 2008. 149:(19) pp. 894-896.
18. **Szűcs M**, Mavrogenis, Riesz P, Romics I: Más eredetű daganatok urológiai következményeinek ellátása. *Uroonkológia*. 2008. 5:(4) pp. 97-105.
19. **Szűcs M**, Székely E, Mavrogenis S, Szendrői A, Romics I: Daganatmetasztázisok urológiai szervekben. *Uroonkológia*. 2008. 5:(2) pp. 34-41.
20. Ágoston P, Somogyi A, Németh Gy, Kovács Gy, **Szűcs M**, Major T, Fodor J: Nagy dózisteljesítményű brachyterápia a prostaták sugárkezelésében. *Uroonkológia*. 2007. 4:(3) pp. 85-92.
21. Keszthelyi A, **Szűcs M**, Romics I: High-intensity focused ultrasound (HIFU) kezelés eredményei szervre lokalizált prostatadaganatos betegekben. *Uroonkológia*. 2007. 4:(4) pp. 114-117.
22. Riesz P, Nyirády P, **Szűcs M**, Szendrői A, Majoros A, Bánfi G, Kiss A, Lotz G, Törzsök P, Kelemen Z, Romics I: Hímvesző-daganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataink [Experiences in treatment and followup of 50 patients with penile cancer]. *Orvosi Hetilap*. 2007. 148:(37) pp. 1751-1756.
23. Romics I, **Szűcs M**: A vesesejtes carcinoma új terápiai lehetőségeiről. *Uroonkológia*. 2007. 4:(1) pp. 18-20.
24. **Szűcs M**, Mavrogenis S, Romics I: Komplex uroonkológiai ellátás: szisztémás kemoterápiás kezelések különálló részlegén a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján – 7 év tapasztalatai. *Magyar Urológia*. 2007. 19:(1) pp. 40-49.
25. Riesz P, Ruzs A, Walter Gy, Székely E, **Szűcs M**: Véletlenül felfedezett heredaganat. *Uroonkológia*. 2006. 3:(3) pp. 73-75.

26. **Szűcs M**, Székely E, Romics I:Az ismételt transurethralisresectiók szerepe a felületes hólyagdagantok kezelésében. 127 beteg követési adatai. Uroonkológia. 2006. 3:(1) pp. 9-13.
27. **Szűcs M**, Szendrői A, Romics I:A prosztatáról,Hippocrates (Bp).2006. 8:(1) pp. 14-17.
28. **Szűcs M**, Romics I:Az urológus szerepe az onkológiai kezeléseknél, Bulletin of MedicalSciences /Orvostudományi Értesítő. 2006.79:(2) pp. 175-178.
29. Agoston P, Major T, Somogyi A, **Szűcs M**,Danczig A, Lovey J, Polgar C, Fodor J, Nemeth G, Kasler M:Brachyterápiásboost besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztaták kezelésében: első hazai tapasztalatok [Brachytherapyboostirradiation in the treatment of highrisk, localisedprostatecancer. Initialnationalexperience in Hungary].Magyar Onkológia.2004. 48:(1) pp. 81-88.
30. **Szűcs M**, Mavrogenis S, Romics I:Szisztémás kemoterápia az urológus gyakorlatában. Az első 1500 kezelés tapasztalatai, Uroonkológia2004. 1:(1) pp. 4-8.
31. **Szűcs M**,Romics I:A prosztaták kezelése és gondozása. Családorvosi Fórum.2002. 5: pp. 3-5.
32. Gyurkovics E, Nagy Z, Pajor L, Sipos B, **Szűcs M**: Harsányi L, Intraperitoneális elhelyezkedésű uréter infiltrálóhaemangiopericytoma sikerrel operált esete. Magyar Sebészet. 2001. 54:(4) pp. 253-255.
33. Pajor László, Farkas G, **Szűcs M**, Péntes E:Ileumhólyagos betegek gyorsult digoxinürülése. Magyar Urológia. 1996. 8:(3) pp. 231-234.
34. Pajor László, Lipták J, **Szűcs M**:Intraoperativeinjuriesduringtransperitonealoperations.ActaChirurgica Hungarica.1991. 32:(1) pp. 17-24.
35. Pajor László, Kónya A, Engloner L, **Szűcs M**:Azarteriailiacainterna elzárása befolyásolhatatlan hólyagvérzés esetén.Magyar Urológia.1989. 1:(2) pp. 63-66.

## **II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:**

1. Maraz A, Bodoky G, Dank M, Geczi L, Kahan Z, Mangel L, Revesz J, **Szűcs M**:Áttétes vesedaganatos betegek everolimusterápiájával szerzett hazai tapasztalatok.Magyar Onkológia. 2014.58:(1) pp. 4-9.



2. Maráz A, Bodrogi I, Csejtei A, Dank M, Géczi L, Küronya Z, Mangel L, Petrányi A, **Szűcs M**, Bodoky G:Áttétes vesedaganatos betegek pazopanibterápiájával szerzett első hazai tapasztalatok [First Hungarian experience with pazopanib therapy for patients with metastatic renal cancer]. Magyar Onkológia. 2013.57:(3) pp. 173-176.
3. Mavrogenis S, Beliczay B, Filkor G, Dombóvári P, **Szűcs M**, Keszthelyi A, Szabó JF:A húgyhólyag ritka daganata: Az inflammatorikus myofibroblastos tumor. Magyar Urológia. 2013. 25:(1) pp. 27-29.
4. Szabó B, Szendrői A, **Szűcs M**, Romics I: Bulky nyirokcsomó áttétet okozó veserákos beteg 10 éves túlélése. Uroonkológia. 2013. 10:(4) pp. 85-86.
5. Beliczay B, Mavrogenis S, Majoros A, Keszthelyi A, **Szűcs M**, Laki A, Romics I: A here részleges iszkémiás infarktusos elhalása. Magyar Urológia. 2012. 24:(2) pp. 78-81.
6. **Szűcs M**: Az antiandrogének szerepe a prosztaták kezelésében. Uroonkológia. (2012)9:(1) pp. 9-11.
7. Blázovics A, Nyirády P, Bekő G, Székely E, Szilvás Á, Kovács- Nagy E, Horváth A, **Szűcs M**, Romics I, Sárdi É: Changes in erythrocyte transmethylation ability are predictive factors for tumor prognosis in prostate cancer. Croatica Chemica Acta. 2011. 84:(2) pp. 127-131. IF: 0,763
8. Melcher B, Pánovics J, Szűcs M, Glasz T, Romics I: Pecsétgyűrűsejtes gyomorrák húgyhólyagmetasztázis metachron recidív húgyhólyagrakkal. Uroonkológia. 2011 8:(3) pp. 66-68.
10. Nagy Z, Panovics J, Harsanyi L, Szendroi A, **Szűcs M**, Romics I: Vese tumor és venacavainferior tumor thrombus kezelése [Treatment of renal cell carcinoma associated with venainferior cava tumor thrombus]. Magyar Sebészet. 2011.64:(6) pp. 283-288.
11. Szendrői A, Szendrői M, **Szűcs M**, Mavrogenis S, Riesz P, Székely E, Romics I: Csont, vese és mellékvese áttétet adó vesesejtes rákban szenvedő beteg 20 éves túlélése. Uroonkológia. (2011). 8:(1) pp. 4-6.
12. Nyirády P, Sárdi É, Bekő G, **Szűcs M**, Horváth A, Székely E, Szentmihályi K, Romics I, Blázovics A: A *Betavulgaris L. ssp. esculenta* var. *rubra* bioaktív vegyületeinek hatása metasztatikus prosztatákban [Effects of bioactive molecules of *Betavulgaris L. ssp.*

- esculenta var. subraonmetastaticprostatecancer].Orvosi Hetilap.2010. 151:(37) pp. 1495-1503.
13. Romics I, **Szűcs M**, Riesz P, Mavrogenis S: A prosztatatarák diagnosztikája, sebészi és hormonkezelése. In: Pajor László (szerk.) A magyar urológia irányelvei. Budapest: Promenade Publishing House, 2010. pp. 58-71.
  14. Szász A M, Szendrői A, **Szűcs M**, Roni I, Tőkés A, Kardos M, Székely B, Szabó Gy, Kulka J, Szendrői M, Romics I, Tímár J: A hypoxia hatása a gének kifejeződésére és azok prognosztikus szerepe veserákban. Uroonkológia. 2010. 7:(3) pp. 74-81.
  15. Szendrői A, **Szűcs M**, Mavrogenis S, Riesz P, Szendrői M, Romics I: Csontáttétet adó vesedaganat komplex kezelése. Uroonkológia. 2010. 7:(2) pp. 50-56.
  16. **Szűcs M**: A bevacizumab szerepe az előrehaladott vesesejtes daganat kezelésében. Uroonkológia. 2010. 7:(2) pp. 42-48.
  17. Szendrői A, Speer G, Tabák Á, Kósa JP, Horváth H, **Szűcs M**, Riesz P, Romics I, Lakatos P: A D vitamin, ösztrogén és calciumsensing receptor genotípusainak, valamint a szérumban lévő kalciumnak a prosztatatarák kialakulásában betöltött szerepe. Uroonkológia. 2009. 6:(2) pp. 40-46.
  18. Romics I, **Szűcs M**, A sunitinib első vonalbeli vizsgálata metasztatikus vesesejtes karcinómában. Uroonkológia. 2007. 4:(2) pp. 64-66.
  19. Szendrői A, Nagy Z, Pánovics J, Harsányi L, **Szűcs M**, Hamvas A, Romics I: Vesetumor miatt végzett radikális nephrectomia és cavainferior thrombectomia. Magyar Urológia. 2007. 19:(1) pp. 19-24.
  20. Szendrői A, Hamvas A, Székely E, **Szűcs M**, Romics I: Jóindulatú daganat-e a vese-angiomyolipoma? Uroonkológia. 2005. 2:(3) pp. 76-80.
  21. **Szűcs M**: A Zoledronsav direkt hatása a daganatsejtekre. Uroonkológia. 2004. 1:(2) pp. 52-54.
  22. **Szűcs M**, Romics I: A prosztatatarák szűréséről. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2003. 8:(8) pp. 628-632.
  23. Romics I, **Szűcs M**: A prosztatatarák kezelése és gondozása. Orvosképzés. 2001/76: (3) pp. 173-177.
  24. **Szűcs M**: A heredaganatok és kezelésük, Családorvosi Fórum. 2000. 1: (11) pp. 24-27.

25. Frang D, Hamvas A, Kalman J, Panovics J, Hegedus M, **Szűcs M**, Hoznek A: Experience with the Direx Tripter X-1 shock-wave lithotripter. *International Urology and Nephrology*. 1992. 24:(5) pp. 481-490.
26. Tanko A, Hamvas A, Nadas G, Kelemen Z, **Szűcs M**, Kalman J, Balogh F, Frang D: [Percutaneous removal of kidney and ureteral calculi]. *Orvosi Hetilap*. 1987. 128:(25) pp. 1307-1310.
27. Nadas G, Tanko A, Hamvas A, Galamb L, Kelemen Z, **Szűcs M**: [Interventional ultrasound in percutaneous kidney surgery]. *Orvosi Hetilap*. 1987. 128:(26) pp. 1345-1348.
28. Hamvas A, Tankó A, Nádás Gy, **Szűcs M**: Percutaneous nephrostomy. *Urológiai Nephrológiai Szemle*. 1988. 15:(3) pp. 145-7.
29. Tankó A, **Szűcs M**, Hamvas A, Nagy F: Double kidney and ureterocele associated with kidney calculi: Kővelszövődtettős vese ureterokelével. *Orvosi Hetilap*. 1990. 131:(14) pp. 753-755.
30. Hegedus M, Hamvas A, **Szűcs M**, Panovics J, Frang D: Ultrasonography in the diagnosis of residual stones after ESWL and PCNL. (Az ultrahangvizsgálat szerepe az ESWL és PCNL utáni maradványkövek és következményeik felderítésében) *Magyar Urológia*. 1991.3:(1) pp. 53-57.
31. Hamvas A, Kalman J, Panovics J, Hegedus M, **Szűcs M**, Hoznek A, Frang D: Direx Tripter X-1 lökéshullám közúzóval szerzett tapasztalataink [Experience with the Direx Tripter X-1]. *Orvosi Hetilap*. 1992. 133:(33) pp. 2093-2099.
32. **Szűcs M**, Hamvas A, Panovics J, Kalman J, KopaZs: Open surgery of renal and ureteric stones between 1989-1991. (Vese- és ureterkövek miatt végzett nyílt műtéteink 1989-1991. *Magyar Urológia*. 1992. 4:(3) pp. 271-274.
33. Panovics J, Hamvas A, **Szűcs M**, Kalman J, KopaZs: The fate of ureteric stones at our clinic between 1986-1991. (Az ureterkövek sorsa klinikánk anyagában 1986-1991 között) *Magyar Urológia*. 1992. 4:(3) pp. 275-278.
34. KopaZs, Hamvas A, **Szűcs M**, Kalman J, Panovics J: Treatment of urinary bladder stones having new techniques. (A hólyagkövesség kezelése az új technikai lehetőségek birtokában), *Magyar Urológia*. 1992. 4:(3) pp. 279-281.

35. Mako J, Koves S, Hegedus M, **Szűcs M**: Non-oliguric renal failure caused by partial obstruction of the ureter (Részleges ureter elzáródás következtében kialakult polyurias veseelégtelenség) Magyar Urológia. 1992. 4:(3) pp. 337-340.
36. Corradi Gy, **Szűcs M**, Kopa Zs: New methods in the diagnosis of haemospermia. (Új lehetőségek a haemospermia diagnosztikájában). Magyar Urológia. 1993. 5:(1) pp. 55-61.
37. Kalman J, Panovics J, Hamvas A, **Szűcs M**: [Successful shock wave monotherapy of coral-shaped calculi in the kidney calyx]. Orvosi Hetilap. 1993. 134:(11) pp. 583-585.
38. Nagy F, Hamvas A, **Szűcs M**, Romics I: Transurethral sphincterotomy with eléré eredményeink "spasticus hólyag" esetében, Magyar Urológia. 1999. 11:(1) pp. 35-39.
39. Szendi L, Nagy F, Hamvas A, **Szűcs M**, Szentmárai I, Tankó A, Balogh F: Non-Surgical Treatment of Stress Incontinence in the Female. In: Practical Aspects of Gynaecology, ed.: Tankó A., Berbik I., Petri E. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1986.
40. **Szűcs M**: Heredaganatok, „Uro-onkológiai daganatok gyógyszeres kezelése” Pharmindex Zsebkönyv, Gyógyszeres terápia az urológiában MediMedia Információs Kft. Budapest, T-91-97. 2003.
41. **Szűcs M**: A penis daganatai, Pharmindex Zsebkönyv, Gyógyszeres terápia az urológiában MediMedia Információs Kft. Budapest, T-98-102. 2003.
42. **Szűcs M**: A penis daganatai, „Uro-onkológiai daganatok gyógyszeres kezelése” Pharmindex Zsebkönyv. Onkológia MediMedia Információs Kft. Budapest, T-62-66. 2003.
43. **Szűcs M**: Heredaganatok. In. DOCINDEX. Urológia 2004. Documed Kft. Bp. 94-97. 2004.
44. **Szűcs M**: Penisrák. In. DOCINDEX. Urológia. 2004. Documed Kft. Bp. 98-100. 2004.
45. **Szűcs M**: Heredaganatok. In.: Romics I. (szerk.): Az urológia tankönyve. Semmelweis Kiadó. Budapest, 158-164. 2004.
46. **Szűcs M**: Heredaganatok. A penis daganatai, „Uro-onkológiai daganatok” In.: Pharmindex. Urológia – 2004. CMP Medica Információs Kft. Budapest, 495-501. 2004.
47. **Szűcs M**: A prosztaták kemoterápiája. In. Romics I. (szerk.): A prostata betegségei. White Golden Book. Budapest, 55-66. 2005.
48. **Szűcs M**: Testicular tumors. In: Nyirády P, Romics I. (szerk.): Textbook of Urology (egyetemi tankönyv) Semmelweis Publ. Budapest, 137-144. 2009.

49. **Szűcs M**: Heredaganatok. In: Romics I. (szerk.): Urológiai tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 149-155. 2010.
50. Romics I, **Szűcs M**, Riesz P, Mavrogenis S: A prosztatatarák diagnosztikája, sebészi és hormonkezelése (Pajor L. szerk.). A magyar urológiai irányelvei. The Promenade kiadó, Budapest, 58-70 2010 ISBN: 96385825 5 3
51. **Szűcs M**: Heredaganatok. E-learningbook, Semmelweis Kiadó 2011.
52. **Szűcs M**: Heredaganatok, prosztatatarák kemoterápiája, az urothel daganatok gyógyszeres kezelés, Onkológiai tankönyve, Semmelweis Kiadó 2011.
53. **Szűcs M**: A prosztatatarák kemoterápiája, az urothel daganatok gyógyszeres kezelés. Onkológiai tankönyve, Semmelweis Kiadó 2011.
54. **Szűcs M**: Az urothel daganatok gyógyszeres kezelése. Onkológiai tankönyve, Semmelweis Kiadó 2011.
55. Blázovics A, Nyirády P, Romics I, **Szűcs M**, Horváth A, Szilvás A, Székely E, Szentmihályi K, Bekő G, Sárdi É: How can Cancer Associated Anaemia be moderated with Nutritional Factors and how can do Betavulgaris L, Ssp Esculenta Var. Rubramodify the transmethylation reaction in erythrocytes in cancerous patient?  
In: Donald Silevrberg (szerk.) Anaemia.
56. Szendrői A, **Szűcs M**: Renal tumors. Textbook of Urology (egyetemi tankönyv), Semmlweis Kiadó 2016.
57. **Szűcs M**, Pusztai Cs, Szántó Á: Testicular tumours. Textbook of Urology (egyetemi tankönyv), Semmlweis Kiadó 2016.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Tudományos munka végén mindig kell helyet hagyni a köszönetnyilvánításnak. Nemcsak szóvirág az, hogy a fenti eredmények felmutatása sokak aktív segítségével nélkül nem jöhetett volna létre.

Elsőként köszönet illeti Romics Imre professzort az Urológiai Klinika legutóbbi igazgatóját, aki felkeltette figyelmemet az uroonkológia iránt, és alkalmasnak talált arra, hogy az intézmény új profiljának kialakításában részt vehessek. Közös eredményként alakulhatott ki a hazánkban jelenleg egyedüli különálló onkológiai urológiai részleg. Romics professzor vezetésével valósult meg az onkológus szakmával folytatott együttműködés, amely közös eredmények felmutatásához vezetett. Az Ő iránymutatása tette lehetővé azt, hogy további társszakmákkal közösen (patológia, radiológia, sugárterápia) a folyamat hazai elterjedése előtt létrehozassunk egy onkoteam-et, amely egységes kezelési és betegkövetési rendszert adhat.

Nemzetközi és hazai kapcsolatok felhasználásával együtt jöhetett létre az „Uroonkológia” című szaklap, amely minden urológushoz és onkológushoz eljutott, és amelynek alapító szerkesztésében segédkezhettem. A főszerkesztő Romics Imre professzor mellett főszerkesztő helyettesi munkára kaptam felkérést. Közös erővel 2010-ben alapíthattuk meg a Magyar Uroonkológiai Társaságot.

Őszinte köszönet illeti Nyirády Péter Professzor Urat, a klinika jelenlegi igazgatóját, aki minden lehetőséget megadott az Uroonkológiai Centrum további működéséhez. Nagyon szerencsésnek érezhetem magam, hogy közös tevékenységünk a klinika egyik vezető profilját képviseli. Ösztönzése nélkül ez a munka nem született volna meg.

További köszönet illeti Prof. Dr. Kásler Miklós tanszékvezető egyetemi tanárt, aki az Országos Onkológiai Intézetben végzett munkámhoz zavartalan feltételeket nyújtott. Az Ő, illetve az Intézmény dolgozóinak együttműködése tette lehetővé a bensőségesnek mondható együttműködést. Felsorolni is lehetetlen e helyen azoknak az Onkológiai Intézetben dolgozók áldozatos önzetlen segítségét, akik a mindennapi munkában együttműködtek.

Köszönet a közülünk már elbúcsúzott Prof. Dr. Eckhardt Sándor akadémikusnak, aki bölcs tanácsaival dolgozataim javításait elvégezte. Nagy büszkeség volt számomra alkalmankénti udvarias dícsérete.

Hálás szívvel gondolok az ugyancsakközülünk távozott Prof. Dr. Németh György egyetemi tanárra, aki kezdettől fogva felbecsülhetetlenül értékes iránymutatásaival segített. Vonatkozott ez a Sugárterápiás Osztállyal folytatott munkára, valamint a nemzetközi kapcsolatok kiépítésére. Az Ő segítségével vehettünk részt tanulmányúton Ágoston Péter Tanár Úrral a Kieletti Orvosegyetem Sugárterápiás Osztályán a brachyterápiás kezelések elsajátítására. Köszönet Prof. Dr. Kovács Gábor egyetemi tanárnak az itt nyújtott segítségért. Közös eredményünk, hogy 2001-ben Közép Európában elsőként végeztünk prosztata brachyterápiát az Országos Onkológiai Intézetben.

Külön köszönettel gondolok az Intézet „C” Belosztályának orvosaira Bodrogi István egyetemi magántanárra, Géczi Lajos PhD osztályvezető főorvosra, és egyben jó barátomra az 10 éve tragikus hirtelenséggel elhunyt Horti József PhD főorvosra. Jó volt tudni, hogy a bonyolultabb kemoterápiás kezelések elvégzésénél bármikor hatékony segítségre számíthatok.

Ugyancsak köszönettel gondolok a Semmelweis Egyetem II. Patológiai Intézetének orvosaira, így Dr. Székely Eszter és Borka Katalin docens Asszonyra, aki a klinikopatológiai megbeszélések állandó résztvevője volt, és aki segített a bonyolultabb vagy ritka kórképek igazolásában.

A mindennapi munka egyre nagyobb kihívást jelentő apró és nagyobb buktatóinak megoldásában és fáradhatatlan szorgalmukért nem lehet eléggé hangsúlyozni az Urológiai Klinikai dolgozónak szerepét. Köszönet illeti Szendrői Attila PhD egyetemi adjunktust, aki az értékes tudományos közlemények megjelenítésében vállalt vezető szerepet. Szeretettel és őszinte hálával gondok Keszthelyi Attila PhD docens és Majoros Attila PhD adjunktusra, akik közös publikációnk révén lehetővé tették a tudományos minősítés feltételeinek elérését.

Köszönöm Kelemen Zsolt professzor Úrnak munkám stilisztikai kifinomításában végzett segítségét.

Szavakban nehezen kifejezhető az a köszönet, amelyet Szarvas Tibor PhD, med. habil. kollégám és munkatársai iránt érzek, akik a dolgozat végeleges formájának kialakítását végezték.

Köszönet Mavrogenis Stelios PhD főorvosnak és Riesz Péter és Horváth András PhD adjunktusoknak a kemoterápiás kezelések kivitelezésében és Sabján Lászlóné és Fazekas Tünde onkológiai szakasszisztensnek a terápia végrehajtásában végzett fáradhatatlan munkájukért. Köszönöm Bognár Krisztina Intézetvezető Főnővér és Márti mindennapi segítségét is.

Köszönöm Magyaródi Ágnes és Sirály Júlia, klinikánk könyvtárosainak közreműködését a publikációs lista teljességének kidolgozásáért.

Végezetül nem személyre lebontva köszönöm meg mindenkinek azt az áldozatos hozzájárulást, amely a fenti eredmények elérését lehetővé tették.

Különös elismerés illeti meg családomat, akik türelemmel viselték a távolmaradás közös megpróbáltatásait.