

Távlatok az urológiai daganatok kezelésében

Interjú Dr. Nyirády Péter professzorral

Az uroonkológiában végbement fejlődésnek köszönhetően egyre több új, biztató lehetőség nyílik az urológiai daganatok konzervatív és sebészi ellátása terén. A közelmúltban számos ezzel kapcsolatos, nagy jelentőségű klinikai vizsgálat zárult le, amelyek eredményeiről Dr. Nyirády Péter egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem (SE) Urológiai Klinikájának igazgatója, lapunk Urológiai Rovatának vezetője adott tájékoztatást.

– Hogyan bővült az urológiai daganatos megbetegedések kezelési eszköztára az utóbbi években?

Mi, urológusok nagyon szerencsésnek mondhatjuk magunkat abból a szempontból, hogy a jelenkorban az urológia és az uroonkológia szemmel láthatóan komoly fejlődésen megy keresztül. Ezt támasztja alá, hogy a közelmúltban a betegek számára igen kedvező, áttörő eredmények kerültek napvilágra. Ám mielőtt rátérnék ezek ismertetésére, érdemes néhány szót ejteni a megelőzésről is. Egyértelműen igazolódott ugyanis a testmozgás és az egészséges életmód jótékony hatása mind az urológiai és uroonkológiai megbetegedések kialakulását, mind pedig e betegségek specifikus túlélését tekintve. Minden kétséget kizáró módon beigazolódott, hogy a rendszeres fizikai aktivitást kifejtő férfiak esetében jóval alacsonyabb a prosztatarák kialakulásának veszélye, mint a passzív életmódot folytató egyéneknél. Ezen túlmenően nemcsak a betegség kialakulásának a kockázata kisebb. A prosztatarákban szenvedő férfiak körében végzett összehasonlító vizsgálatokból kiderült, hogy a rendszeres testmozgást végzők körében, akik hetente legalább három alkalommal testedzést folytatnak, negyven százalékkal nő a prosztata-specifikus túlélés esélye.

Nem csak a testmozgás, hanem az anyagcsere állapota, nevezetesen a metabolikus szindróma is befolyást gyakorol a férfiegészségre és közvetlenül a prosztata állapotára is. A metabolikus szindróma előidézhetheti a prosztata méretének növekedését, másrészt a prosztatarák előzőekben említett kialakulásában és lefolyásában is meghatározó szerepet tölt be. A Lancet tudományos folyóiratban napvilágot látott egy igen érdekes közlemény, amelyet egy hosszú távú kanadai vizsgálat eredményére alapoztak. Ezzel igazolták a korszerű táplálkozás terén egyébként már ismert, illetve sejtett megállapításokat, amelyek szerint nem feltétlenül a zsír és a zsiradékok, sokkal inkább a szénhidrátok túlzott fogyasztása befolyásolja negatívan az életkilátást.

– Milyen újfajta módszerek fejlődtek ki az urológiai sebészetben?

Az urológiában végzett műtéti eljárások tovább csiszolódtak, egyre modernebb módszereket ismerhettünk meg. Az eddigiéknél tisztábban látjuk a különböző típusú műtéti bea-

vatkozások helyét, vagyis egyre pontosabban behatárolódott, hogy az egyes műtéti technikákat milyen klinikai esetekben célszerű alkalmazni. Általánosságban ezen a területen nagy áttörés nem született, ugyanakkor egy örökérvényű megállapítás látszik megerősödni. Eszerint az uroonkológiai betegek műtéti ellátásában kevésbé a módszer, sokkal inkább az azt végző sebész jártassága befolyásolja elsősorban a beavatkozás eredményességét és a szövődmények előfordulását.

VESERÁK

– Az uroonkológia mely területén történt jelentős előrelépés?

A legnagyobb – mérföldkő jelentőségű – áttörés az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésében következett először be. A veserák volt az első urológiai daganattípus, amelynek célzott terápiájában a tirozin-kináz-inhibitor (TKI) gyógyszerek körülbelül egy évtizede történt megjelenése átütő eredményt hozott. Az ún. célzott kezelés annak révén vált lehetővé, hogy megismertük a vesedaganat kialakulásának és progressziójának molekuláris hátterét. Ezt követően egyre jobb gyógyszerek, hatékonyabb hatóanyagok jelentek meg, és az alkalmazási szekvenciák is egyre inkább kikristályosodtak. Nyilvánvalóan ezeknek a készítményeknek a kombinált adása is felvetődött már, ám ennek finanszírozását a magyarországi egészségbiztosító egyelőre nem tudja felvállalni. Ugyanakkor örömteli, hogy első és másodvonásban is egyre több modern gyógyszer érhető el a magyar betegek számára. Komoly jövőt jósolnak az immunterápiának is a veserák bizonyos típusaiban, megfelelő szekvenciákban.

FELSŐ HÚGYÚTI DAGANATOK

– Hogyan alakultak az egyéb urológiai daganatok kezelési lehetőségei?

A vesétől kiindulva, fentről lefelé haladva a következő terület a felső húgyúti daganatok kezelése, amely – valamilyen oknál fogva – egyelőre az uroonkológia „fekete báránya”. Attól függetlenül, hogy a felső húgyúti rendszerbe a vese és az uréter tartozik, ezek daganatai inkább a húgyhólyagéval mutatnak hasonlóságot. Tudni kell, hogy a húgyhólyagdaganat és a felső üregrendszeri daganatok patológiailag és epidemiológiailag hasonló megjelenésűek, azaz átmeneti sejtes karcinómák (TCC), ám kezelésüket tekintve mégis eltérőek. Ellátásuk során mindig gondolni kell arra, hogy a húgyhólyagdaganatos betegek húsz százalékában tumor alakulhat ki a felső üregrendszerben vagy az uréterben is. Ezért nagyon fontos, hogy a betegek nyomon követése során ne feledkezzünk meg a felső üregrendszer monitorozásáról.

Az endoszkópia fejlődésével egyre inkább teret nyert a felső üregrendszer endoszkópos, szervmegtartó műtéti ellátása. Ennek során, a megszokottól eltérve, nem az egész vesét és a hozzá tartozó urétert távolítjuk el nyílt, vagy laparoszkópos módszerrel, hanem endoszkóposan – a húgycsővön keresztül ureteroszkóppal, esetleg a vesét megszuva, transzrenális úton lézer segítségével – távolítjuk el a daganatot. A módszer óriási előnye, hogy szervmegtartással jár, így imperatív indikáció esetén elsődlegesen választandó terápiaként jön szóba. Imperatív indikációnak minősül az egyoldali vese, illetve a másik oldali vesén is előforduló daganat. Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet ennek az eljárásnak a nehézségeire is. Egyrészt a mintanyerés precizitása nem egyértelmű, mivel viszonylag nehezen kivitelezhető a beavatkozás. Másrészt komoly problémát jelent a flexibilis endoszkópok magyarországi elterjedésének a hiánya. Ezeknek az orvosi eszközöknek ugyanis feltétlenül rendelkezésre kell állniuk az ily módon operált betegek nyomon követésében is. Ne felejtjük el: a három hónapos követés a műtétrel együtt betegenként összesen négy, műtéti körülmények között végzendő transzrenális betekintést igényel. Figyelembe véve a flexibilis endoszkópok hazai hiányát, illetve a műtői kapacitások szűkösségét és a finanszírozás megoldatlan voltát, ez a fajta műtéti beavatkozás igen megfontolandó, és semmiképpen sem vállalható nagy számban.

A HÚGYHÓLYAG DAGANATAI

– Történt-e a veserák kezelésében tapasztalt fejlődéshez hasonlítható előrelépés a húgyhólyagdaganatok terápiájában?

A húgyhólyagdaganat sebészi kezelésében a technika finomodásának lehetünk tanúi. Ennek folytán a radikális eltávolítás során szervmegtartó műtét végezhető férfiaknál a prosztata, illetve az ondóhólyagok megtartásával, a műtétet követő jobb nemi élet elérésével. Mivel a beavatkozás során megkíméljük azon idegeket, amelyek a merevedésért felelősek, a műtétet követően a férfibetegek egészséges házasságot élhetnek. Nőknél az adnexumok, illetve a méh megtartása révén szintén egészségesebb nemi élet várható az operációt követően. Ennek a műtéti eljárásnak meglehetősen szűk az indikációs köre, illetve a kivitelezése magas szintű sebészi felkészültséget igényel. A robotasszisztált műtétek egyértelmű uroonkológiai előnyeit egyelőre nem tudták kimutatni. Felhívják ugyanakkor a figyelmet arra, hogy a laparoszkóposan, illetve a robotasszisztált módon végzett hólyageltávolítás során fokozottan ügyelni kell a húgyúti rendszer zártságának megőrzésére. Ellenkező esetben ugyanis az inszufflált hasüregben szétszóródhat a daganat, és az egész peritoneumot érintő tumor alakulhat ki. A beavatkozás magas ára, illetve Magyarországon a robot hiánya nem teszi lehetővé ennek a módszernek a hazai alkalmazását.

Mindezzel együtt elmondható, hogy az elmúlt harminc évben nem történt igazi előrelépés a húgyhólyagdaganat kezelésében. Felismerve ezt a tényt, a daganat progresszióját, valamint a betegség magas morbiditását és mortalitását,

néhány éve komoly kutatás indult meg a húgyhólyagrak kezelésével kapcsolatban, amiben igazi áttörést az immunterápia hozott. Mindaddig a műtéti ellátáson kívül csupán az a lehetőség állt rendelkezésünkre, hogy a daganat endoszkóppal történő eltávolítását követően radiokemoterápiát végezhetünk. Bár ez a kezelés a műtéti terápia alternatívájának tekinthető, ezt követően a már előrehaladott húgyhólyagdaganat terápiájában a ciszplatin alapú kezelésen kívül más módszerrel nem rendelkezünk. A ciszplatinnal kezelt betegek másodvonalbeli kezelésében indultak meg első lépésben azok a vizsgálatok, amelyek igen biztató eredményt mutattak az immunterápia előnyére.

– Ez azt jelenti, hogy az immunterápia hatékonyak bizonyult a kemoterápián túlesett, előrehaladott húgyhólyagdaganatban szenvedő betegeknél?

Igen, ezekben a vizsgálatokban a ciszplatin-kezelés után kialakult progressziót követő immunterápia hatékonyak bizonyult. Ezzel párhuzamosan megindultak, és biztató eredményeket hoztak azok a vizsgálatok is, amelyek azt célozzák, hogy a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek első vonalbeli hatékony kezelési módszere lehessen a kevesebb mellékhatással járó immunterápia.

PROSZTATARÁK

– Mennyire egységes ma a szakma álláspontja a prosztataszűrés hasznosságát illetően?

Világszerte számos vizsgálat történt annak felderítésére, hogy van-e jelentősége a prosztatarák szűrésének. Az Egyesült Államokban a „Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial” elnevezésű vizsgálat csaknem 30 ezer beteget követett több mint tíz éven keresztül. A központilag szervezett szűrést PSA vizsgálattal végezték, míg a kontroll csoportban nem történt szervezett szűrési vizsgálat. A PLCO vizsgálat korábban azt állapította meg, hogy a túlélés tekintetében nem volt szignifikáns különbség a szűrt és a nem szűrt csoport között. Ezért az Amerikai Urológus Társaság arra a következtetésre jutott, hogy a prosztatarák szűrésének nincs jelentősége. Az alcsoportokat újra átvizsgálva derült fény arra, hogy a kontrollcsoporton belül a PSA vizsgálatok száma magasabb volt, mint a két évente szűrésen átesettek csoportjában. Ennek hátterében az a körülmény állhat, hogy az 1990-es évek végére az amerikai férfiak körében már olyan szintre emelkedett az egészségtudatosság, hogy a kontrollcsoport tagjai – akik nem kerültek be a szűrőprogramba – önállóan, saját jogaik mérették meg a PSA szintjüket. Emiatt a PLCO vizsgálat teljes mértékben félrevezető volt.

A legnagyobb, skandináv országokban végzett vizsgálat (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) arra jutott, hogy van értelme a prosztatarák korai felfedezésének, és a prosztata radikális eltávolítása tízéves utókövetésben számos előnnyel jár a betegek számára. Igen jó eredményeket hozott az említettetknél kisebb, ugyanakkor rendkívüli jelentőségű osztrák vizsgálat, amelynek keretében minden Innsbruck környékén élő, 50 évnél

idősebb férfi PSA szintjét megmérték. Összevetve más oszt-rák régiók eredményeivel, kiemelkedően magasnak mutatkozott a prosztatarák korai felfedezésének aránya, és jelentősen csökkent a prosztatarák halálozása. Ezzel kapcsolatban egy új fejleményről is be tudunk számolni: a közelmúltban jelent meg az *Annals of Internal Medicine* című folyóiratban Tsodikov és munkatársai közleménye arról a vizsgálatról, amelyben összevetették az imént említett amerikai (PLCO) és európai (ERSPC) tanulmányok eredményeit. Ennek alapján bebizonyosodott, hogy a prosztatarák szűrése 25-32 százalékkal csökkenti a prosztatarák specifikus halálozást.

– Történt előrelépés a prosztatarák kezelését illetően is?

Az Amerikai Onkológus Társaság (ASCO) ez év júniusában megrendezett kongresszusán tett lényeges bejelentések közé tartozik két, az előrehaladott prosztatarák kezelését vizsgáló tanulmány is, amelyek eredménye a jelenleginél lényegesen jobb túlélési mutatókat jelenthet majd a betegek számára.

A legkomolyabb áttörést – és fogalmazhatunk úgy, hogy az elmúlt évtizedekben a legnagyobb, a betegek életkilátását legjobban befolyásoló vizsgálat – az ún. LATITUDE tanulmány volt, amelyben nagy büszkeségünkre hazánk több vizsgálóhelye is részt vett. A vizsgálat arra kereste a választ, hogy újonnan diagnosztizált, hormon-naiv metasztatizáló prosztatarákban a standardnak számító androgén deprivációs terápia (ADT) kiegészítése abirateron-acetáttal jelent-e valamilyen előnyt a túlélés tekintetében. A már kasztráció rezisztens betegségben szenvedőknél korábban igazolták, hogy az extragonadális androgénszintézist gátló gyógyszer szignifikánsan javítja a teljes túlélést; joggal merült fel tehát az igény, hogy megismerjük az abirateron hatását a kasztráció-rezisztencia kialakulása előtt. A vizsgálatba, amelyben – mint említettem – hat munkacsoporttal Magyarország is részt vett, 1200 hormon-naiv, magas rizikójú, metasztatizáló prosztatarákban szenvedő beteget vontak be. A 30 hónapos utánkövetés szignifikáns, nagyon jelentős előnyt igazolt mind az elsődleges végpontok (teljes túlélés, radiológiai progressziómentes túlélés), mind a másodlagos végpontok tekintetében is.

A másik jelentős tanulmány a STAMPEDE vizsgálat volt, amelynek első eredményeit a 2015. évi ASCO kongresszuson mutatták be először. Az idei ASCO-n a STAMIDE vizsgálat abirateron-karának eredményeiről számoltak be, amelyek a LATITUDE vizsgálatához hasonlóan a gyógyszer nyújtotta jelentős klinikai előnyről tanúskodnak. Ezek alapján, amennyiben a metasztatizáló vagy lokálisan előrehaladott prosztatarákban szenvedő páciensek standard androgén deprivációs terápiáját abirateronnal, illetve prednisolonnal egészítjük ki, az a teljes túlélés tekintetében, a progressziómentes túlélés tekintetében és a tünetes, szkeletális folyamatok megjelenésében is javulást tudott kimutatni.

– Mekkora jelentőséggel bírnak ezek a tanulmányok az uroonkológiában?

Úgy gondolom, hogy a prosztatarák hormonkezeléséért több mint fél évszázada kiosztott Nobel díjakat követően talán a LATITUDE vizsgálat tekinthető a legnagyobb horde-rejű fejleménynek. A prosztatarákban ismeretes a csontokba adott áttét, amely nagymértékben befolyásolja az érintett betegek életminőségét. A csontmetasztázisok kezelésében egyre szélesebb körben terjed el egyrésről az alfaradin kezelés, amely nem csak az életminőséget javítja és a fájdalmat csökkenti, hanem az életkilátást is meghosszabbítja. Hasonló módon egyre inkább előtérbe kerül a denosumab is, amely a hormonkezelt áttétes prosztatarákos betegek egészséges csontképződését segíti.

– A felsorolt vizsgálati eredmények tükrében hogyan látja az uroonkológia jelenlegi helyzetét?

Ebben az évben olyan vizsgálatok eredményeivel gazdagodtunk, amelyek az általunk kezelt betegek életkilátását és életminőségét jelentős mértékben javítani tudják. Bizakodóak vagyunk abban a tekintetben, hogy ezek az újfajta kezelési módok mihamarabb a magyar betegek számára is elérhetőek lesznek, és bekerülnek az egészségbiztosító által finanszírozott terápiák körébe. Összességében elmondhatjuk, hogy mindezek a korszerű terápiák az urológiai daganatos betegségek egyre korábbi stádiumában jelennek meg, egyre jobb életkilátást biztosítva a betegek számára.

Boromisza Pirooska

NÉVJEGY



Prof. Dr. Nyirády Péter általános orvosi diplomáját 1995-ben szerezte a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi karán. A végzést követően 2000-ig a Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermek-kórház Urológiai Osztályán dolgozott, majd egy éves londoni ösztöndíjat követően, 2001-től a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján, mely egyben jelenlegi munkahelye is. Szakvizsgái: urológus szakvizsga (2001), EBU (Európai Urológus Bizottság szakvizsgája) Part I. (2003), EBU Part II., FEBU (Fellow of European Board of Urology) (2006), andrológus szakvizsga (2008). Tudományos fokozatai: PhD (2003)

és habilitáció (2009) a Semmelweis Egyetemen (SE), az MTA doktora (2011). A Szakmai Kollégium Urológiai Tagozatának elnöke, a SE Urológiai Grémiumának elnöke, a SE Klinikai Központjának elnökségi tagja, a Magyar Urológusok Társasága és a Magyar Szexológiai Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Uroonkológiai Társaság elnöke, valamint számos hazai és nemzetközi tudományos társaság tagja. Az Országos Igazságügyi Orvostani Intézet szakértő-szaktanácsadója. A Semmelweis Egyetem Klinikai Központ elnökségi tagja, a Semmelweis Egyetem Baráti Kör vezetőségi tagja. Számos tudományos közlemény és könyvfejezet szerzője. Az IME–Interdiszciplináris Magyar Egészségügy tudományos folyóirat Urológia rovat vezetője.