

ÖSSZEFOGLALÓ A HAZAI ÉS NEMZETKÖZI KUTATÁSI IRÁNYZATOKRÓL: UROONKOLÓGIA

SUMMARY OF NATIONAL AND INTERNATIONAL RESEARCH TRENDS: URO-ONCOLOGY

Nyirády Péter

PhD, az MTA doktora, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest
nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az uroonkológia az urológiai szervek daganatos megbetegedéseivel foglalkozó tudomány. Magában foglalja a daganatos megbetegedések megelőzését, felismerését, differenciáldiagnosztikáját, sebészeti és sugárterápiás kezelését, valamint a gyógyszeres ellátás teljes palettáját. Az urológiai ellátás csaknem felét érinti, és minden urológusnak kötelessége az alapok ismerete. Az utóbbi időben az új, kevésbé megterhelő és pontosabb műtéti eljárások, valamint a kedvezőbb életminőség mellett hosszabb túlélést biztosító gyógyszeres kezelési lehetőségek megjelenésével egyre fontosabb a szubdiszciplína még pontosabb ismerete és gyakorlása. A jól képzett uroonkológus képes ebben a kezelési útvesztőben eligazodni, és utat mutatni. Legfontosabb célunk daganatos betegeinknek a legjobb kezelést nyújtani.

ABSTRACT

Uro-oncology is a science dealing with cancer of the urological organs. It includes the prevention, detection, differential diagnosis, surgical and radiotherapy treatment of cancer, as well as the entire range of pharmaceutical care. It affects almost half of urological care, and every urologist has a duty to know the basics. Recently, with the emergence of new, less burdensome, and more precise surgical procedures as well as drug treatment options that ensure longer survival in addition to a favorable quality of life, it is increasingly important to know and practice the subdiscipline even more precisely. A well-trained uro-oncologist is able to navigate this treatment maze and show the way. Our most important goal is to provide our cancer patients with the best treatment.

Kulcsszavak: uroonkológia, veserák, húgyhólyagrák, prosztatarák, hímvesszőrák, hererák

Keywords: uro-oncology, kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer

ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS

Az uroonkológia jelene

Hasonlóan az Amerikai Urológus Társasághoz (AUA), az Európai Urológus Társaság (EAU) is az uroonkológiát az urológia szerves részének, annak szubdiszciplínájának tartja. Az uroonkológia az urológiai daganatos megbetegedések epidemiológiájával, kórismézésével és teljes körű kezelésével foglalkozó szakterület, amely Európában az urológiai osztályok betegellátásának 50–60%-át teszi ki. Ezért az uroonkológia kiemelt szerepet játszik hazánkban is az urológiai betegellátásban. A diszciplína magas szintű művelése nagyon komoly hatással bír a betegek túlélésére, életminőségére és a kezelési költségekre.

Hazánkban az urológiából kiinduló uroonkológia megalapítása Romics Imre nevéhez fűződik. Vezetésével és Szűcs Miklós segédletével, 1999-ben történt az első kemoterápiás kezelés a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján. Két évvel később a Semmelweis Egyetem a részleget Uroonkológiai Centrummá minősítette. Ezt követően Romics professzor megalapította a Magyar Uroonkológiai Társaságot, majd útjára indította az *Uroonkológia* folyóiratot.

Európában számos társaság foglalkozik uroonkológiával, úgymint az ESMO (European Society of Medical Oncology), az ESO (European School of Oncology), az ESRO (European Society of Radiation Oncologist), az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), az ESSO (European Society of Surgical Oncology), az ESOU (European Section Oncology-Urology) és az ESU (European School of Urology). Az uroonkológiában a prosztaták (aktív megfigyelés, kasztrációrezisztens állapot), vagy vesesejtes rák (neoadjuváns és adjuváns kezelés) multidiszciplináris megközelítést igényel, de a betegségek diagnosztizálása és azok kuratív vagy késői, palliatív sebészeti kezelése urológiai osztályokon és urológus által történik. Az urológusok aktív szerepvállalása azért is rendkívül fontos, mert az urológiai sebészeti beavatkozások a legmeghatározóbbak a betegség progressziója és lefolyása tekintetében. Mindezt nagyon fontos, hogy a jövőben is uroonkológiában járatos, szakmailag felkészült urológusokat képezzenek, akik vezetni tudják az urológiai daganatok kezelését, és meg tudják határozni a kezelési stratégiát.

Az uroonkológiai kutatás jövője

A jövő egyértelműen a nagy fázis III-as klinikai vizsgálatokat (EORTC-Gu Group studies on Prostate cancer, Bladder cancer and RCC) felváltó, a tumor típusának és működésének pontosabb megértését célzó és sokkal specifikusabb, személyre szabottabb ellátás irányába mutat. A rendkívül költséges fázis III-as vizsgálatokban tesztelt, univerzálisan minden betegre és betegségre ható szerek

helyett egyre több fázis I-es és II-es kísérlet várható. Ezen vizsgálatok hivatottak lesznek biomolekulák, receptorexpressziók, gének analizésére és keringő tumorsejtek segítségével egyénre és daganatra szabottabb kezelést nyújtani.

A terápiás spektrum bővülése és az ezzel együtt járó, egyre komplexebb terápiás döntéshozatal szinte minden urológiai daganatra jellemző. Ezért sok kutatás a hisztopatológiai paraméterek mellett felhasználható különböző molekuláris eltérések terápiaprediktív vonatkozásaira (molekuláris alcsoportok hólyag- és prosztatatarákban, keringő DNS a kezeléseket monitorozására). Ezenkívül a képalkotók fejlődése is fontos irány (főleg PSMA PET- és radioligand terápia, de ehhez hasonlóan más PET- és célzott ligandterápiás irányok is vannak).

SZERVSPECIFIKUS UROONKOLÓGIAI KUTATÁSOK

VESE

A vesedaganat az összes rosszindulatú daganatos megbetegedés kb. 2-3%-át teszi ki, az utóbbi időben előfordulási gyakorisága növekszik, amiben jelentős szerepet játszik az ultrahangvizsgálat széles körű elterjedése, és ezáltal a betegség gyakoribb felfedezése. A korábbi stádiumban való felismerés arányának jelentős növekedése ellenére, sajnos a halálozási arány nem csökken számottevően. A vesetumorokat kórszövettanilag három nagy csoportba soroljuk, világos sejtes, papilláris és kromofób daganatokat különböztetünk meg. Patológiailag vizsgálni kell a sejtek differenciáltsági fokát, a szarkomatoid komponensek jelenlétét, az érinváziót, a tumorban lévő nekrozis mértékét, a gyűjtőcsatornák érintettségét, akárcsak a vese körüli zsír és a környező szövetek érintettségét.

Sebészeti kutatás

A szervre lokalizált veserák sebészeti kezelése nyújtja a legjobb hosszú távú túlélést. A veserák sebészetének kutatása a szervkíméletre és a minimálisan invazív megoldásra koncentrál. A képalkotásban bevezetett innovációk a tumor elhelyezkedését és a sebészi ellátás során kritikus vérrellátást egyre pontosabban ki tudják mutatni. A műtétek laparoszkópos vagy már hazánkban, a Semmelweis Egyetemen is elérhető robotasszisztált módon történnek. A laparoszkópos vagy robotasszisztált laparoszkópos beavatkozást vágás nélkül, kis lyukakon végezzük, a kamera nagyításának köszönhetően pontosabban és robot esetében sokkal precízebben kivitelezve. Egyedüli hátránya ezen módszereknek a nyílt sebészettel szemben, a hosszabb meleg iszkémiás idő, amikor a daganat kivágásáig és a vesekéreg zárásáig a vese érköteget átmenetileg lefogjuk.

A gyógyszeres kezelés legújabb kutatási irányai

Célzott és immunterápia

Az onkológiában a célzott kezelés egyik legkorábbi célszerve a veserák volt, és az utóbbi időben egyre szélesebb körben elterjedő immunterápia is hatékonyan minősül a veserák ellátásában. A két gyógyeljárás kombinációja ma már több irányelvben első vonalbeli kezelésként szerepel. A legújabb kutatások hivatottak annak eldöntésére, hogy mely veserákban szenvedők profitálnak leginkább a célzott terápiából, az immunterápiából vagy ezek különböző kombinációjából.

Neoadjuváns terápia

A műtét előtt célzott gyógyszerek alkalmazását is tanulmányozzák annak megállapítására, hogy csökkentik-e a nagy méretű daganatokat, hogy lehetővé tegyék a kevésbé kiterjesztett műtétet, illetve megakadályozzák-e a rák terjedését, és – remélhetőleg – javítják-e a gyógyulási arányt.

Adjuváns terápia

A műtét utáni célzott gyógyszerek alkalmazását is széles körben kutatják, annak érdekében, hogy csökkentsék a rák kiújulásának esélyét azoknál a betegeknél, akiknél nagy a kiújulás kockázata. Az új gyógyszerek felkutatása és a meglévő gyógyszerek kombinálásának és sorrendbe állításának legjobb módja mellett a kutatás egyik fő területe az, hogy jobb módszereket találjanak az egyes személyek számára a legmegfelelőbb kezelés kiválasztására. A kutatók azt keresik, hogy mely tényezők okozhatják az egyén rákos megbetegedését, hogy nagyobb valószínűséggel reagáljon egy bizonyos gyógyszerre. Ez növelheti annak esélyét, hogy egy terápia segítsen rajta, és csökkenti annak esélyét, hogy egy beteg olyan kezelésben részesüljön, amely valószínűleg nem segít (viszont mellékhatásai vannak).

A kezelésre adott válasz előrejelzése

A célzott terápia gyakori mellékhatása a magas vérnyomás. Több tanulmány kimutatta, hogy mind a célzott, mind az immunterápiában bizonyos mellékhatások azokban jelentek meg, akik jobban reagáltak a kezelésre. További kutatások zajlanak annak kiderítésére, hogy a terápiás kezelések során milyen egyéb tényezők segíthetnek előre megjósolni, hogy kinek a daganata reagál vagy nem reagál, így már a kezelés kezdeti stádiumában változtatni lehet a terápiás stratégián.

HÚGYHÓLYAGRÁK

A hólyagrák a leggyakoribb húgyúti daganat. A férfiakban gyakoribb, 100 ezer férfi közül 27-ben, míg 100 ezer nő közül 6-ban alakul ki. A daganat legfontosabb kiváltó tényezője a dohányzás, mely az esetek felében felelős a betegség kialakulásáért. A húgyhólyag rosszindulatú daganatai változatosak, szövettani megjelenésük, illetve kiterjedésük szerint csoportosítjuk őket. Legújabbban terápiás konzekvenciát mutató alcsoportokat állapítottak meg. Kiterjedés szerint megkülönböztetünk felületes és izominvazív (izomrétegbe terjedő) daganatokat. A kezelés első lépése minden esetben a húgycsövön keresztül végzett endoszkópos daganatkimetszés.

Sebészeti kutatások

A húgyhólyagrák sebészi kezelése nyújtja a legjobb hosszú távú eredményt. Felületes hólyagrákban az endoszkópos beavatkozások tökéletesítése és a tumor egyben (en bloc) és teljes eltávolítása áll a kutatások kereszttüzében. Cél a legáltalánosabb, minimálisan invazív transzuretrális (húgycsövön keresztül) eszköz és energiaforrás megtalálása.

Az izominvazív hólyagrák esetében neoadjuváns (sebészi kezelést megelőző) kemoterápiát követően a hólyag teljes radikális eltávolítása és a nyirokcsomók szisztematikus kiirtása végzendő. A magas morbiditású műtéti beavatkozás laparoszkópos vagy robotasszisztált laparoszkópos elvégzése nem tekinthető napjainkban sem *gold standard*nak, mert az eszközök precizitása és a kisebb műtéti megterhelés ellenére a hosszabb műtéti idő, valamint az esetlegesen a hasüregben, a hashártyán szétszóródó tumorsejtek növelik a műtét kockázatát. Prospektív vizsgálatok folynak a módszer közép- és hosszú távú onkológiai eredményességének eldöntésére.

A kutatások további kulcsfontosságú területe annak kimutatása, hogyan lehet a legjobban alkalmazni más kezeléseket a műtét mellett, hogy a hólyag minél nagyobb részét megmentjük. A kutatások vizsgálják a kemoterápia, a sugárzás és az immunterápia különböző kombinációit a hólyag megőrzésére.

Gyógyszeres kutatások

Általánosságban a húgyhólyagrák gyógyszeres kezelésében az elmúlt harminc évben átütő siker nem történt. Csak a legutóbbi időben nyújt vigaszt az immunterápia megjelenése az onkoterápiára szoruló hólyagrákos betegeknek. A hólyagrák kutatásában minden évben többet tudnak meg arról, hogy mi okozza a betegséget, hogyan lehet a lehető leghamarabb felismerni, és hogyan lehet jobban kezelni.

A húgyhólyagrák genetikai változásainak megértése

A tudósok vizsgálják a normál sejtek és a húgyhólyagráksejtek közötti különbségeket, mert ezek az eltérések segíthetnek a rákos sejtek, szövetek növekedésének és terjedésének megértésében.

Fontos célterület olyan tesztek felfedezése, amelyek felismerik a genetikai változásokat a húgyhólyagrák sejtjeiben, hogy segítsenek megjósolni egy személy onkológiai prognózisát. Ezek a génelterések lehetnek segítségünkre a legjobb kezelés kiválasztásában, vagy hasznosak lehetnek a kezelés után visszatérő húgyhólyagrák kimutatásában.

Vizeletvizsgálatok a húgyhólyagrák korai felismerésében

Számos új vizeletvizsgálat keres vizeletben lévő markert, amely segíthet kimutatni, hogy egy személynek van-e hólyagrákja vagy nincs. Ezek a tesztek egyaránt szolgálhatnak a húgyhólyagrák diagnosztizálására vagy a kiújult rák felkutatására is. Vizsgálatok kutatják azt is, hogy ezek a tesztek hasznosak-e a hólyagrák korai kiszűrésére.

Intravezikális (instillációs) terápia

Tudósok számos új gyógyszert vizsgálnak annak kiderítésére, hogy a műtét után a hólyagba fecskendezve (intravezikális terápia) csökkentik-e a rák kiújulásának kockázatát. A remény az, hogy találunk olyanokat, amelyek jobbak és/vagy biztonságosabbak, mint a jelenleg használt gyógyszerek. Új gyógyszerekre van szükség a BCG-terápiára nem reagáló húgyhólyagrák kezelésére is. A jelenlegi tanulmányok különböző kemoterápiás gyógyszerek intravezikális alkalmazását, valamint a kezelések különböző módjait is vizsgálják.

Fotodinamiás terápia

Világszerte próbálják kideríteni, hogy a fotodinamiás terápia (PDT) hasznos lehet-e a korai stádiumú hólyagrák kezelésében. A PDT során fényérzékeny gyógyszert fecskendeznek a vérbe, amely néhány nap alatt összegyűlik a rákos sejtekben. Ezután egy speciális típusú lézertípust a hólyag belső felszínére fókuszálnak egy cisztoszkópon keresztül. A fény a rákos sejtekben lévő gyógyszert olyan új vegyi anyaggá változtatja, amely megöli őket.

Céltott terápia

Más daganatos betegségben már használt, céltott terápiás gyógyszerek hatása is célkeresztben van, olyan esetekben működhetnek, amikor a kemoterápia nem hatékony.

Génterápia

A génterápia – a tényleges gének hozzáadása vagy megváltoztatása a rákos sejtekben vagy a szervezet más sejtjeiben – egy új kezelési módszer, amelyet a hólyagrák gyógyításában is vizsgálnak. A génterápia egyik megközelítése speciális vírusokat használ, melyeket laboratóriumban módosítottak. A vírus a hólyagba kerül, és megfertőzi a rákos sejteket. Amikor a fertőzés bekövetkezik, a vírus egy gént injektál a sejtekbe, amely segíti az immunrendszer sejtjeinek küzdelmét a rák legyőzésében.

PROSZTATARÁK

Prosztatárak centrum

A prosztatarák kezelésének komplexitása miatt Európában és világszerte központok felállítását szorgalmazzák, amelyek minden feltételnek megfelelnek, és a multidiszciplináris kezelés mindegyik alfaját magukban foglalják, továbbá kiváló lehetőséget biztosítanak a prosztatarák kutatására.

A prosztatarák centrum minimum feltételének az a központ felel meg, ahol adott az epidemiológiai és klinikai adatgyűjtés, egyaránt alkalmas az újonnan diagnosztizált és az előrehaladott prosztatarákos betegek teljes körű ellátására, klinikai és alap kutatás végzésére, graduális és posztgraduális képzés nyújtására, és saját költségvetéssel rendelkezik.

Ezek az Európai Prosztatárak Központok nagyméretű kórházakban és egyetemi klinikákon jöhetnek létre, legalább háromezres ellátó körzettel, ahol legalább évi száz prosztatarákos beteget kezelnek. Minden kezelést, megfigyelést és protokollt a központ orvosi csapata végez. A diagnózist, patológiai eredményt, sebészi ellátást, radioterápiát, brahiterápiát, hormonkezelést, aktív megfigyelést és követést gondosan dokumentálni kell úgy, hogy az ellenőrzéskor bármikor rendelkezésre bocsátható legyen. Minden évben önauditot kell végezni, ahol igazolni kell, hogy a terápiás döntést a meglévő protokollok szerint a csapat jóváhagyta.

Az Európai Prosztatárak Egységek alapfeltétele, hogy a radiológusnak specialistának kell lennie a prosztatarák diagnosztikájában, ismernie kell és járatosnak kell lennie mindegyik vizsgálómódszerben, továbbá folyamatosan képeznie kell magát. Mindenkinek részt kell vennie a radiológiai esetbemutatáson. A csapat klinikai vezetője, aki bármely érintett szakma képviselője lehet, koordinálja a működést. Az urológusoknak prosztatarák-specialistának kell lenniük, idejük kb. 50%-át kell a prosztatarák vizsgálatával tölteni, és az osztályon legalább évi ötven radikális prosztataeltávolítást kell végezniük.

A radioterapeutának is felkészültnek kell lennie a területen, idejének felét a prosztaták kezelésével kell töltenie, és legalább évi ötven radioterápiát és tizenöt brahiterápiát kell végeznie. A specializálódott klinikai onkológus idejének legalább 30%-át kell prosztatákos betegek ellátásával töltenie. Az uropathológusnak ismernie kell az európai prosztaták-gyógyítás irányelveit, legalább százötven biopátumot kell évente értékelnie, és idejének 30%-át prosztatákos szövetminták vizsgálatával kell töltenie. Legalább egy szakavatott nővérnek, informatikusnak, radioterapeutának, fizioterapeutának, palliatív kezelés specialistának és adminisztrátornak kell lennie a csapatban. Nem feltétlenül szükséges a csapatba, de indokolt esetben elérhetőnek kell lennie pszichológus, andrológus, szexológus, geriáter szakembernek és betegjogi képviselőnek. Minden esetet a munkacsoport minden résztvevőjével meg kell vitatni, és meg kell határozni a lehetséges kezelési lehetőségeket, amelyek közül végül a beteg a saját preferenciája szerint választ. A jövőben várható, hogy az uniformizált ellátás helyét a személyre és daganatra specifikus kezelés veszi át, melyet a transzlációs kutatások egyre gyorsabban és hatékonyabban tudnak segíteni. A fentiekben leírt multidiszciplináris kezelés Európa minden országában remélhetőleg elindul, és mindenütt jól felkészült urológus vezeti a csapatot.

Genetika

A prosztatákhoz kapcsolódó génváltozásokkal kapcsolatos új kutatások segítenek abban, hogy jobban megértsük, hogyan alakul ki a prosztaták. Ez lehetővé teheti olyan gyógyszerek tervezését, amelyek megcélazzák ezeket a változásokat. A kóros prosztaták géneinek vizsgálata segít azoknak a magas kockázatú férfiaknak az azonosításában, akik számára előnyös a szűrés vagy a kemoprevenációs klinikai vizsgálatok, amelyek gyógyszerekkel próbálják megakadályozni bennük a rák kialakulását.

Egy legújabb vizsgálatban, húszéves követés során 1915 prosztatát és 166 halálos kimenetelű prosztaták eseményt figyeltek meg. A PRS (Polygenic Risk Score) felső negyedébe tartozó, prostata- vagy mellrákos családba tartozó férfiaknál volt a legmagasabb mind a prostata, mind a prostata-specifikus halálozás. Összehasonlították a legalacsonyabb genetikai kockázatú férfiakkal (alsó PRS-kvartilis és nincs családi anamnézis), és a kockázati arányt 6,95-nek (95% CI 5,57–8,66) találták prosztatákban és 4,84-nek (95% CI 2,59–9,03) a prostatakos halálozás esetében.

Ez azt is jelenti, hogy azoknál a férfiaknál, akiknél már diagnosztizáltak prosztatát, bizonyos génváltozások vizsgálata jobb képet ad mind az érintetteknek, mind az orvosainak arról, hogy mekkora valószínűséggel nő és terjed a rák, és mekkora eséllyel lesz végzetes számukra. Mindez jelentősen befolyásolja a kezelési lehetőségeket.

Megelőzés

A kutatások folyamatosan olyan élelmiszereket (vagy a bennük lévő anyagokat) keresnek, amelyek csökkenthetik a prosztatatarák kialakulásának kockázatát, ilyenek a paradicsomban talált likopének, vagy a szójában lévő izoflavon, amelyek segíthetnek bizonyos prosztatatarák megelőzésében.

A kutatások olyan rokon vegyületeket is próbálnak kifejleszteni, amelyek még erősebbek, és étrend-kiegészítőként is használhatók. Eddig azonban a legtöbb kutatás azt sugallja, hogy az ezeket az élelmiszereket, valamint más gyümölcsöket és zöldségeket magában foglaló kiegyensúlyozott étrend valószínűleg nagyobb hasznot hoz, mint bizonyos anyagok étrend-kiegészítőként történő bevitel.

Az egyik vitamin, amely fontos lehet a megelőzésben, a D-vitamin. Egyes tanulmányok kimutatták, hogy a magas D-vitamin-szinttel rendelkező férfiaknál kisebb a kockázata a prosztatatarák halálosabb formái kialakulásának. Összességében azonban a vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a D-vitamin védene a prosztatatarák ellen.

További kutatások azt sugallják, hogy azoknál a férfiaknál, akik rendszeresen, hosszú ideig szednek bizonyos gyógyszereket (például aszpirint vagy koleszterinszint-csökkentő sztatínokat), kisebb a kockázata annak, hogy prosztatatarákot kapjanak vagy abba belehaljanak. Régóta tartó vizsgálat követi az 5-alfa-reduktáz gátlókat szedőket azért, hogy a gyógyszer csökkenti-e a prosztatatarák kockázatát.

Egyértelmű vizsgálatok igazolják, hogy a rendszeres testmozgás, az ideális testsúly csökkentik a prosztatatarák kialakulásának kockázatát, és javítják a már diagnosztizált rák prognózisát és az áttétes rák kezelésének hatékonyságát. Legújabban a megfelelő tesztoszteronszint jótékony hatását is széles körben kutadják, mely természetes módon az egészséges életmóddal befolyásolható legkönnyebben.

Korai felfedezés (prosztatatarákszűrés?)

Az urológusok körében teljes az egyetértés abban, hogy a prostataspecifikus antigén (PSA) vérvizsgálata nem tökéletes teszt a prosztatatarák korai felismerésére. Bizonyos esetekben nem tudja kimutatni a rák jelenlétét, máskor pedig olyan rákot talál, amelyet valószínűleg soha nem kell vagy kellene kezelni. Ugyanakkor a PSA továbbra is az egyik legjobb tumormarker, amely kiválóan alkalmazható nemcsak a korai rák felismerésére, hanem a prosztatatarák-kezelés monitorozására is. Kutatások zajlanak a PSA és annak más formái hatékonyabb felhasználására, míg ezzel párhuzamosan új tesztek kidolgozásán is dolgoznak.

A prostata egészségi index (PHI) a teljes PSA, a szabad PSA és a proPSA eredményeit egyesíti. Ez hatékonyabb annak megállapításában, hogy mekkora valószínűséggel szenved egy férfi prosztatatarákban, amely kezelésre szorulhat.

A 4Kscore teszt, egyesíti a teljes PSA, a szabad PSA, az érintetlen PSA és a humán kallikrein 2 (hK2) eredményeit, valamint néhány más tényezőt, hogy segítsen meghatározni a kezelésre szoruló prosztatatarákosokat.

A ProgenSA vagy más néven PCA3, a vizeletből, rektális digitális tapintás után vizsgálja a PCA3 szintjét. A PCA3 értéke, a PSA-val szemben, független a prosztata méretétől vagy a jelen lévő gyulladástól, de sajnos nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Széles körű, univerzális felhasználása nem javasolt, nagyon szűk indikációban nyújthat csak segítséget. A sokat kritizált PSA sokkal pontosabb és hatékonyabb módszer nála.

Egy másik, rektális vizsgálat után vizeletből végzett vizsgálat a TMPRSS2:ERG, amely kóros génváltozást keres a prosztatasejtekben. Ez a génváltozás megtalálható néhány, de közel sem mindegyik prosztatatarákban, viszont ritkán található meg a prosztatatarák nélküli férfiak sejteiben. Univerzális alkalmazása nem lehetséges.

Az ExoDx Prostate (IntelliScore) vagy EPI, egy olyan teszt, amely három biomarker szintjét vizsgálja a vizeletmintában, hogy segítsen meghatározni az agresszív prosztatatarák kockázatát.

A ConfirmMDx olyan teszt, amely a prosztata biopsziás mintájából származó sejtekben lévő bizonyos géneket vizsgál.

Ezekről a tesztekéről elmondható, hogy a közeljövőben nem váltják fel a PSA-tesztet, de bizonyos helyzetekben hasznosak lehetnek.

Képpalkotó diagnosztika

A prosztatabiopszia során használt transzrektális ultrahang (Transrectal Ultrasound, TRUS) magas szenzitivitással, de alacsony specificitással bír, folyamatos fejlesztések és kutatások zajlanak a specificitás szignifikáns javítására. Ilyen kutatások például a színes Doppler-ultrahangtechnikával vagy speciális mikroborékok használatával kapcsolatban zajlanak, melyeket vizsgálat előtt kontrasztanyagként fecskendeznek be.

Egyre pontosabb és napjainkban egyre szélesebb körben elterjedő módszer a multiparametriás MRI- (mpMRI) vizsgálat, mely korszerű gép, speciális beállítás és leginkább szakképzett és tapasztalt uroradiológus esetén alkalmas a prosztatatarák kimutatására. A két fenti módszer (TRUS+mpMRI) számítógépes egyesítése, fuzionálása óriási segítséget nyújt, és lehetőséget teremt a gyanús területek célzott biopsziájára.

A prosztatatarák stádiumának meghatározásában a CT- és az MRI-készülékek korszerűsödése kulcsszerepet játszik. A multiparametriás MRI segít a rák agresszivitásának meghatározásában, a továbbfejlesztett MRI az esetleges áttétes nyirokcsomók kimutatásában.

A PET-vizsgálat a legújabb radioaktív nyomjelzőkkel – mint a PSMA – kiegészítve sokkal specifikusabban tudja kimutatni a rák vagy az áttét jelenlétét. A PSMA a prostataspecifikus membránantigénhez kötődik, ami egy olyan anyag, amely gyakran és nagy mennyiségben található meg a prosztatatarák sejteiben.

Sebészeti kezelés

A sebészeti technika mindegyik formája óriási fejlődésen ment át az elmúlt évszázadban. Általános cél a rák maradéktalan eltávolítása csökkentett mûtéti szövôdmény és mellékhatás-kockázat mellett. A prosztatatarák sebészi kezelése a nyílt mûtéti megoldásból indult, amely rengeteg finomításon és fejlesztésen ment keresztül. Ezt követôen a laparoszkópos beavatkozások terjedtek el, ezek a mûtét minimális invazivitását hivatottak képviselni, de a nyílt módszernél nem tudtak jobb eredményt felmutatni. A prosztatatarák sebészi kezelésének legújabb módszere a robotsebészet, amelynek a legújabb generációhoz tartozó készüléke hazánkban a Semmelweis Egyetemen is elérhetô Da Vinci robotsebészeti rendszer. A módszer a konzolban ülé, a robottal való munkára kiképzett sebész mozdulatait hét szabadságfokkal bíró robotkarnak továbbítja. A robot a nagyfokú nagyításnak és az eszközök finomságának köszönhetôen precízebb preparálást, hatékonyabb idegkíméletet biztosít. A rendszer folyamatos fejlesztés alatt áll, jelenleg a negyedik generációs készülékek mûködnek. A robot hátránya a rendkívül magas bekerülési és fenntartási költségen túl az, hogy az eszközök korlátozott számú felhasználhatóságuk miatt eldobandók, ami jelentôs környezetszennyezéssel jár.

Sugárkezelés

A prosztatatarák sugárterápiájában folyamatos fejlődést és széles körû kutatási területet figyelhetünk meg. Általános cél a minél hatékonyabb célzott kezelés mellett a környezô szövetek minimális sugárterhelése. A jelenlegi módszerek, mint például a konformális sugárterápia (CRT), az intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT), a proton-sugár-terápia segítik az orvosokat abban, hogy a lehető legnagyobb mértékben kerüljék el a normál szövetek sugárzását. Ezek a módszerek várhatóan növelik a sugárterápia hatékonyságát, miközben csökkentik a mellékhatásokat. A technológia a sugárterápia más formáit is hatékonyabbá teszi. Az új számítógépes programok lehetővé teszik az orvosok számára, hogy jobban megtervezzék a sugárdózisokat és megközelítéseket mind a külsô sugárterápia, mind a brahiterápia esetében. A brahiterápia megtervezése ma már akár az eljárás során (intraoperatív) is elvégezhetô.

Hormonterápia

A hormonterápia az elôrehaladott, áttétes prosztatatarák kezelésének alapja, folyamatos kutatások folynak hatékonyabb, kisebb mellékhatású, újabb generációs hormonkészítmények feltalálására. A legújabb, második generációs férfi hormonmegvonó gyógyszerek a kezelés egyre korábbi stádiumában, egyre jobb

életminőség mellett, egyre hosszabb túlélést biztosítanak. Fontos kutatási terület az androgénmegvonás következtében nagyobb valószínűséggel kialakult kardiovaszkuláris mellékhatások korai felismerése és kezelése is.

Kemoterápia

Már lassan két évtizede ismert a kemoterápiás gyógyszerek pozitív hatása a prosztatatarákra. A docetaxel mellett az újabb generációs cabazitaxel is segít a prosztatatarákos betegeknek hosszabb ideig élni. A későn felfedezett, metasztatikus prosztatatarákban szenvedő férfiak korai kemoterápiája is rendkívül hatékonynak minősült. Legújabb kutatások a második generációs hormonkészítmények és kemoterápiás gyógyszerek kombinált kezelésének előnyeit vizsgálják.

Immunterápia

Az immunterápia célja a szervezet immunrendszerének erősítése, hogy az képes legyen leküzdeni vagy elpusztítani a rákos sejteket. Az urológiában széles körben, leginkább húgyhólyag- és veserákban jó hatékonysággal alkalmazott immunterápia még keresi helyét a prosztatatarák ellátásában. Leginkább kombinációban adva kutatják az eredményességét.

Immunellenőrzőpont-inhibitorok

Az immunrendszer fontos része az a képessége, hogy megvédi magát attól, hogy megtámadja a test normális sejtjeit. Ehhez „ellenőrző pontokat” használ – az immunsejteken lévő fehérjéket, amelyeket be vagy ki kell kapcsolni az immunválasz elindításához. A rákos sejtek néha arra használják ezeket az ellenőrző pontokat, hogy elkerüljék az immunrendszer támadásait. De onkológiai kutatásoknak köszönhetően az újabb gyógyszerek ezeket az ellenőrző pontokat célozzák. Az ilyen típusú gyógyszerekről kimutatták, hogy hasznosak számos ráktípus kezelésében, beleértve néhány olyan prosztatatarákot, ahol DNS-hibát javító (MMR) génelváltozások vannak.

Védőoltások

Ellentétben a fertőzések ellen használt vakcinákkal, a prosztatatarák elleni védőoltásokat a prosztatatarák kezelésére, nem pedig megelőzésére tervezik. Az ilyen típusú kezelések legfőbb előnye, hogy nagyon enyhe a mellékhatásuk. Ilyen típusú vakcina például a sipuleucel-T (Provenge), melynek hatása nem egyértelműen meggyőző, és Európában nem befogadott eljárás. Számos új, prosztatatarákban alkalmazható vakcinával folynak kutatások.

Célzott terápiás gyógyszerek

Olyan újabb gyógyszereket fejlesztenek, amelyek a rákos sejtek meghatározott részeit vagy a környezetüket célozzák. A célzott terápia minden típusa eltérően működik, de mindegyik megváltoztatja a rákos sejtek növekedését, osztódását, helyreállítását vagy más sejtekkel való interakcióját.

PARP-inhibitorok

Egyes prosztatatarákos férfiakban DNS-javító gének (például a BRCA2) mutációit figyelték meg, amelyek megnehezítik a rákos sejtek számára a sérült DNS rögzítését. A poli-adenozin-difoszfát-ribóz polimeráz- (PARP) inhibitoroknak nevezett gyógyszerek egy másik DNS-javító útvonal blokkolásával fejtik ki hatásukat. Ezek a gyógyszerek nagyobb valószínűséggel érintik a rákos, mint a normál sejteket.

Monoklonális antitestek

Ezek az immunfehérjék ember által alkotott változatai, amelyeket úgy lehet megtervezni, hogy a rákos sejtek nagyon specifikus célpontjaihoz kapcsolódjanak (például a prosztatatarákszekten lévő PSMA-fehérjéhez). A prosztatatarák esetében a vizsgált monoklonális antitestek többsége kemoterápiás gyógyszerekhez vagy kis radioaktív molekulákhoz kapcsolódik. A cél az, hogy a szervezetbe való befecskendezést követően az antitest úgy működjön, mint egy „bejuttató” eszköz, amely közvetlenül a rákos sejtekhez irányítja a gyógyszert vagy a radioaktív molekulát. Jelenleg számos monoklonális antitest alap- és klinikai kutatása zajlik.

HÍMVESSZŐRÁK

A péniszrák világszerte és hazánkban is viszonylag ritka megbetegedés. Éppen ezért a nagy esetszámon végzett kutatások rendkívül korlátozottan kivitelezhetők. Az Egyesült Királyságban ezt felismerve tízmillió lakosonként centrumokat alakítottak ki, ahol mind a kezelés, mind a kutatás magas színvonalon zajlik. Az egészségügyi és betegszervezetek legfontosabb üzenete, hogy a hímvesszőn észlelt elváltozás esetén azonnal forduljanak urológushoz.

Sebészi kezelés

A hímvesszőrák kezelhetősége az orvoshoz fordulás idejétől függ. A kis kiterjedésű tumorok lokálisan szervmegtartó sebészettel gyógyíthatók. Számos kutatás

keresi a szervmegtartó sebészet helyét és korlátját, a sebészi szél ideális nagyságát és a helyreállítás legmegfelelőbb módját. A rekonstrukció széles körű plasztikai sebészeti módszerek alkalmazását indította el. Cél a minél esztétikusabb, normálishoz leginkább hasonlító és jó funkcionális eredményt biztosító eljárások kifejlesztése.

A hímvesszőrák prognózisát a sentinel nyirokcsomók érintettsége határozza meg. A kiterjesztett limfadenektómia (nyirokcsomó-eltávolítás) egy nagyon magas morbiditású, nagyon hosszú és nehéz gyógyulást eredményező műtét. Kutatások keresik a legkevésbé iatrogén beavatkozásokat. Ilyen lehet a laparoszkópia vagy a robotsebészet. Más kutatások a metasztatikus nyirokcsomók pontosabb kimutatását és csak az érintettek eltávolítását kutatják.

Gyógyszeres kezelés

A hímvesszőrákban különböző kemoterápiás gyógyszerek hatékonyságát vizsgálják, különösen a későbbi stádiumú rákok kezelésére, valamint azokra az esetekre, amelyek nem reagálnak a kezelésre, vagy visszatérnek a kezelés után. A célzott terápia pontos helye és hatása még nem feltérképezett hímvesszőrákban, de kutatják ezeket.

A nyirokcsomók kezelése

Jelenleg nem ismert hatékony kezelés a regionális nyirokcsomókba áttérjett péniszrák kezelésére. Nemzetközi tanulmányok azt vizsgálják, hogyan lehet a legjobban kombinálni a műtétet, a besugárzást és a kemoterápiát, valamint azt, hogy miként alkalmazzák ezeket a kezeléseket.

Egy másik kutatási terület azt célozza, hogy olyan módszert fejlesszenek ki, amely kimutatja a nyirokcsomókban lévő mikrometasztázisokat is. A tanulmányok olyan képalkotó vizsgálatokon dolgoznak, mint a PET-CT vagy PET-MRI.

HERERÁK

A fiatal férfiakban (25–35 éves életkor) leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganatos megbetegedés a hererák. Legnagyobb jelentőséggel a korai felfedezés bír, ezért nem lehet eléggé hangsúlyozni az önvizsgálat fontosságát. Bármilyen, a herében tapintható, általában nem fájdalmas, tömött elváltozás felveti a hererák alapos gyanúját, és azonnali urológiai vizsgálatot igényel.

Genetika

A legújabb vizsgálatok azt találták, hogy bizonyos gének, például a PLAP-, NANOG- és REX1-változásai összefüggést mutatnak a hererák kialakulásának valószínűségével. Ezek az eredmények segítségünkre lesznek a nagyobb kockázatnak kitett férfiak azonosításában. Genetikai kutatások a hereráksejtek génjeinek változásait is tanulmányozzák, hogy többet tudjanak meg a betegség okairól. Ezek megismerése és a folyamatok pontosabb megértése reményt nyújthat a jobb és célzottabb kezelés megtalálásához. A hereráksejtekben talált bizonyos génmutációk összefüggésbe hozhatók a kemoterápiával szembeni rezisztenciával, és rossz prognózist jósolnak. Ezek az eredmények segíthetnek a kezelés személyre szabásában. A genetikai változások pontosabb megértése abban is segít az urológusoknak, hogy eldöntsék, mely betegeknek van szükségük további kezelésre, és melyek azok, akik biztonságosan kezelhetők kizárólag műtéttel, majd gondos követéssel.

Műtéti kezelés

A felismert hererák az esetek döntő többségében magas lágyéki metszésből végzett radikális hereeltávolítást igényel. Kis méretű, jól körülhatárolt, incidentálisan, leginkább andrológiai ultrahangvizsgálat során felfedezett, sokszor jóindulatú daganat esetén mikrosebészeti tumorreszekció végezhető erre felkészült központokban. Amennyiben a gyorsfagyasztás malignitást igazol, a here teljes eltávolítása szükséges. A prospektív vizsgálatok hosszú távú onkológiai eredményessége fogja tudni megmondani, hogy a módszer mennyire hatékony és biztonságos. Sok kutatás során olyan tényezőket találtak, amelyek segítenek megjósolni, hogy mely betegeknek különösen jó a prognózisuk, és nincs szükségük nyirokcsomó-eltávolításra vagy sugárkezelésre. A tanulmányok olyan kedvezőtlen prognosztikai tényezőket is detektáltak, amelyek arra utalnak, hogy bizonyos betegek számára előnyös lehet az intenzívebb és invazívabb kezelés.

Számos hererákközpontban új gyógyszereket és új gyógyszer-kombinációkat tesztelnek olyan hererákos betegeken, akiknél a rák kiújult, vagy nem reagál a kezelésre. A nagy dózisos kemoterápia hatékonyságát, majd az összejt-transzplantációt pedig olyan férfiak esetében vizsgálják, akiknek rossz prognózisú daganataik vannak.

A sentinel nyirokcsomó-biopsziát más típusú rák esetén alkalmazzák az eltávolítandó csomók számának korlátozására, ami csökkentheti a hosszú távú mellékhatások kockázatát. A kutatók azt vizsgálják, hogyan alkalmazható ez az eljárás hererák esetén.

Sebészeti vizsgálatok a robotasszisztált műtét előnyét kutatják a módszer hosszú távú onkológiai eredményességére, valamint a műtéti beavatkozás megter-

helésére és morbiditására. Úgy tűnik, hogy ez egy biztonságos módszer a nyílt műtét helyett, de további kutatásokra és azok eredményeire van szükség ennek megállapításához.

IRODALOM

European Association of Urology (2022): *EAU Guidelines*. European Association of Urology 2022 Edition

Nyirády P. (2019): *Urológia*. Budapest: Semmelweis Kiadó

Wein, A. J. et al. (ed.) (2012): *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Elsevier