A vesesejtes rák prognosztikai faktorai

Doktori tézisek

Dr. Szendrői Attila

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető:	Dr. Romics Imre egyetemi tanár az MTA doktora
Hivatalos bírálók:	Dr. Mády Ferenc, egyetemi docens, Ph.D. Dr. Bajory Zoltán, egyetemi adjunktus, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Kádár Anna egyetemi tanár az MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Merksz Miklós, osztályvezető főorvos, Ph.D. Dr. Várbíró Szabolcs, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest

2009.

Bevezetés

A vese parenchymából kiinduló leggyakoribb rosszindulatú daganat a vesesejtes rák, amely a vese proximális tubulusainak hámjából indul ki. A rosszindulatú daganatok 3%-át teszi ki, a harmadik leggyakoribb urogenitális daganat. Az Egyesült Államokban évente 50.000 új beteget fedeznek fel, és 12.000 halálesetért felelős. Magyarországon az incidencia a harmadik legmagasabb a föld összes országa közül, és a többi fejlett országtól eltérően a betegség gyakorisága nem csökken, hazánkban évente 2000 új eset kerül felismerésre, és 700 daganatos halált okoz. A képalkotó eljárások technikai fejlődésével és széles körű elterjedésével a tünetszegény vesedaganatok egyre korábbi stádiumban, gyakran véletlenszerűen kerülnek felismerésre. Egyre ritkábban tapasztaljuk a klasszikus triászt: a véres vizelet, a tapintható hasi terime és a hasi fájdalom együttes előfordulását. Az incidencia növekedésének hátterében azonban nem csak ez áll, hiszen az előrehaladott esetek száma és a betegségspecifikus mortalitás nem csökken látványosan.

Egészségügyi és gazdasági jelentőségük miatt a vesedaganatos betegek életkilátásait, betegségük lefolyását meghatározó klinikai tényezők a nemzetközi kutatások fókuszában állnak. Amennyiben a prognózis pontosabban meghatározható már a betegség felismerésekor, sok drága, és mellékhatásoktól, szövődményektől sem mentes vizsgálat és beavatkozás elkerülhetővé válik, illetve meghatározható lesz azon betegek csoportja, akik előnyt remélhetnek az adott diagnosztikus vagy terápiás módszerektől. Egyes szerzők felvetették, hogy a vesedaganatok által okozott tünet az eddig ismert jelentős, a prognózist befolyásoló klinikai tényezők mellett (stádium, Fuhrman grade, a beteg általános állapota, stb.) független prognosztikai tényező, amely negatívan befolyásolja a betegség specifikus túlélést. Értekezésünk első felében a daganat által okozott tünetek klinikai jelentőségét vettük górcső alá.

A vesedaganat első észlelésekor a betegek harmadánál már távoli áttétek mutathatók ki, a nephrectomiát követően további egyharmaduknál metasztázisok jelentkeznek. Az áttétek leggyakrabban a tüdőben (55%), májban, csontban (30-30%), és ritkábban a másik vesében, mellékvesékben, agyban és a retroperitonealis nyirokcsomókban fordulnak elő.

A csontáttétek jelentkezése rossz prognosztikai jelnek tekinthető, ekkor a betegek várható átlagos élettartama 12 hónap, egy részüknél azonban meglepően hosszú túlélést tapasztalunk. A vesesejtes rák szoliter tüdőáttétének első sikeres sebészi kezeléséről 1939-ben Barney számolt be, amely után 23 éves betegségmentes túlélést tapasztalt. Ezt követően került alkalmazásra, egyéb hatásos kezelési módszer hiányában (kemoterápia, sugárkezelés), a veserák csontáttétének is sebészi kezelése. A műtéti indikációval és technikával kapcsolatban azonban több ellentmondás figyelhető meg. Egyes szerzők a betegség gyakran disszeminált

volta (illetve azzá válása) és a várhatóan rossz életkilátások miatt a palliatív beavatkozásokat, míg mások némely betegek hosszú túlélésének okán, szűk indikációk mellett a radikális műtéteket részesítik előnyben. Értekezésünk második részében a csontáttétet adó vesedaganatos betegek túlélési esélyeit befolyásoló tényezőket vizsgáltuk, megkíséreltük meghatározni azon betegek körét, akiknél hosszabb várható életkilátásaik miatt a radikális sebészeti megoldásra kell törekedni az áttét kezelése kapcsán.

Célkitűzések

A vesesejtes rákkal foglalkozó munkacsoportunk vizsgálatait két különböző beteganyagon végzett kutatás alkotja. Az első kutatás során a primer vesedaganat által okozott tünetek és a beteg sorsát befolyásoló egyéb klinikai tényezők összefüggéseit vizsgáltuk. A második kutatás során csontáttétes betegeken vizsgáltuk a prognosztikai tényezőket. Az alapvetően különböző vizsgálati csoportok és vizsgálati felépítés miatt a továbbiakban mind a célkitűzések, mind a módszerek, mind az eredmények részben külön rendszerezve ismertetjük a kutatásokat.

A: Célunk volt **a *primer vesedaganat által okozott tünet és a beteg sorsát befolyásoló egyéb klinikai tényezők*** összehasonlító vizsgálata. Ennek során az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

1. A vesedaganat által okozott tünet az egyéb prognosztikai tényezőktől függetlenül is befolyásolja a túlélést?
2. a betegek milyen tünettel fordultak orvoshoz, és melyeket negligáltak?
3. a tünet jellege, lokális vagy szisztémás volta mutat-e összefüggést a beteg túlélésével?
4. a tünetek megléte mutat-e összefüggést a műtéti szövődményekkel?

A fenti kérdéseinkkel egy mindenki számára elérhető paraméter, a betegség által okozott tünet és a kórlefolyás közötti fontosabb összefüggésekre kerestünk választ. Ennek jelentőségét az adja, hogy Magyarországon a vesedaganatos betegek tünetességéről átfogó vizsgálat még nem történt. Azon tünetekről, amelyekkel a betegek nem fordultak orvoshoz, valamint a tünetek és a műtéti szövődmények kapcsolatáról a nemzetközi adatok is hiányosak.

B: Vizsgáltuk továbbá ***csontáttétek esetén a betegre, a primer vesedaganatra és a csontáttétekre jellemző prognosztikai faktorokat.*** Az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. A csontáttétes betegek **életkora**, **neme** szerepet játszik-e a túlélésükben?

A vesedaganat kétszer olyan gyakran fordul elő férfiakban, mint nőkben. Ennek okai lehetnek az eltérő életmódból, dohányzási szokásokból eredő környezeti hatások, de lehet oka az eltérő genetikai állomány is. Vajon a nem a betegség kimenetelét is befolyásolja?

2. A primer vesedaganatok ismert prognosztikai faktorai (**stádium**, **grade**) mennyiben befolyásolják a betegek túlélését abban az esetben, ha már csontáttétek mutathatóak ki? A vesedaganatok prognózisát leginkább befolyásoló tényezőként tartják számon a stádiumot és a grade-et. De befolyásolják-e a már csontáttétes betegek túlélését, vagy ekkor a betegség kimenetelét elsősorban már az áttét jellemzői szabják meg?

3. A primer vesedaganatok **Fuhrman grade-je** milyen összefüggést mutat az áttét Fuhrman grade-ével**?**

4. A csontáttétek alábbi klinikai és hisztopatológiai jellemzői mennyiben befolyásolják a túlélést?

- az áttét jelentkezésének ideje a nephrectomiához képest,
- az áttét által okozott tünetek megléte vagy hiánya,
- az áttét észlelésének módja,
- az áttét lokalizációja a csontrendszerben,
- az áttét mérete,
- az áttét lágyrészre terjedése,
- az áttét Fuhrman grade-je,
- az áttét szoliter vagy multiplex volta,
- a patológiás csonttörés megléte vagy hiánya,
- egyéb szervrendszerek daganatos érintettsége.

5. A sebészi kezelés módja, a **műtéti radikalitás** meghatározza-e a betegek túlélését?

A fentiek jelentőségét nem csak az adja, hogy a felsorolt tényezők közül több prognosztikai szerepe az irodalomban ellentmondásos (például lágyrészre terjedés, patológiás törés), hanem az is, hogy multivariancia analízissel lehetőségünk nyílt a sok, egymással gyakran szorosan összefüggő változó közül kiválasztani azokat, amelyek független változóként befolyásolták a túlélést.

Módszerek

Célkitűzéseink megvalósításához két klinikai vizsgálatot végeztünk el. A vizsgálatokban résztvevő vesedaganatos betegek onkológiai kezelése és veseműtétei a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján, és az annak keretein belül működő Uroonkológiai Centrumban, míg a csontáttétes betegek sebészi és konzervatív ellátása a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján történt. A kórszövettani vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetében végeztük.

A *primer vesedaganat által okozott tünet és a beteg sorsát befolyásoló klinikai tényezők összehasonlításának módszerei*

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájára 1997 és 2002 között 363 beteget vettünk fel vesesejtes rák sebészi kezelése céljából, közülük 226 férfi és 137 nő volt, átlagéletkoruk 61 év (27-87 év).

A vizsgálat során az orvosi dokumentáció alapján a betegséggel összefüggésbe hozható anamnesztikus és felvételi tüneteket, műtéti leírásokat, a labor- és vizsgálati leleteket kivonatoltuk.

A betegeket három csoportba soroltuk panaszaik szerint. Az X csoportba (200 beteg, 55,3%) a tünetmentes betegek tartoztak. A Y csoportba (59 beteg, 16,1%) azok kerültek, akiknél bár egyéb irányú kivizsgálás során, véletlenszerűen vették észre betegségüket, de felvételük során olyan tünetet exploráltunk, ami veserákkal volt összefüggésbe hozható. A Z csoportba (104 beteg, 28,6%) tartoztak azok, akiket a daganatukkal kapcsolatos panaszaik vittek az orvoshoz.

A veserákra jellemző tüneteket szintén 3 csoportra osztottuk:

- lokális tünetek (vérvizelés, tapintható hasi terime, hasi illetve derékfájdalom, azonos oldali varicokele, alsó végtagi duzzanat) (31,8%),
- szisztémás tünetek (láz, fogyás, paraneopláziás bőrjelenségek, anémia, polyglobulia, hypercalcaemia, thrombocytosis, neuromyopathia, gyorsult süllyedés, emelkedett májenzim értékek) (7,7%) és
- áttétek által okozott tünetek (vérköpés, csontfájdalom, patológiás csonttörések, epilepszia) (6%).

Az eltávolított daganatok szövettani eredményeit a 2004-es WHO felosztás szerint értékeltük. A stádium meghatározásakor a 2002-es TNM beosztást alkalmaztuk. A patológus által meghatározott legnagyobb átmérőt vettük a tumor méretének. A sejtek grade-ét Fuhrman szerint jellemeztük.

Intraoperatív szövődményként értékeltük a 200 ml-t meghaladó vérzést, a környező szervek (pl.: máj, lép) sérülését, és minden egyéb nem várt eseményt a műtét során. Posztoperatív szövődménynek tekintettük a 200 ml-t meghaladó vérzés mellett minden eltérést, ami a műtétet követő 1 hónapban lépett fel (pl.: láz, sebgyógyulási zavar, azotaemia).

Amennyiben technikailag kivihető volt, áttétek esetén is elvégeztük palliatív jelleggel a daganatos vese eltávolítását. Ha a metasztázis szoliter és reszekálható, sebészi társszakmák bevonásával azokat is eltávolítottuk.

A betegek nyomon követését és onkológiai kezelését a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának uroonkológiai részlege végezte az európai irányelvek szerint. A követés teljességének biztosítására a túlélési adatok számolásakor ambuláns nyilvántartásunk mellett a Belügyminisztérium Központi Adatfeldolgozójának segítségét is igénybe vettük.

A leíró statisztikák során a folyamatos változókat általában átlag ± standard deviáció (SD), a kategorikus változókat százalékok formájában adtuk meg. Első lépésként az Y és Z csoportot hasonlítottuk össze kétmintás t-próba és khi2 próba segítségével, mivel feltételeztük, hogy a két betegcsoport viselkedése hasonló. A későbbiekben a két csoportot összevontuk, mivel érdemi különbséget köztük nem találtunk. A következőkben a tünetes (Y+Z csoport) adatait hasonlítottuk univariációs tesztekkel (t-próba és khi^2 próba) össze. A daganat által okozott tünetektől független összefüggést mutató paraméterek meghatározására többszörös logisztikus regressziót használtunk a korábbi analízis során $P<0,1$ összefüggést változók felhasználásával (kimeneteli mutató – tünetek jelenléte). A folyamatos változók egy részét szükség szerint log-transzfomáltuk. A tünetek és a túlélés összefüggését Kaplan-Meier szerinti túlélési görbe segítségével (log-rank teszt) elemeztük. Az eredményeket esélyhányadosok és 95%-es konfidencia intervallumok formájában ismertetjük. Általában szignifikánsnak tekintettük a $P<0,05$ értéket. A statisztikai kiértékelést SPSS 13.0 for Windows program segítségével végeztük.

Csontáttétet adó vesedaganatos betegek prognosztikai vizsgálatának módszerei

A Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján 1990 és 2008 januárja között világossejtes veserák csontáttéte miatt kezelt 65 beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív vizsgálatunk során. A betegek veseműtéte többségében a Semmelweis Egyetem Urológiai

Klinikáján történt, onkológiai kezelésüket és utánkövetésüket az Urológiai Klinika keretein belül működő Uroonkológiai Centrum végezte. A felmérésből kizártuk a csigolya áttétes betegeket. A betegek átlagéletkora a műtét időpontjában 61,1 év (34-79), a nemek aránya: 50 férfi és 15 nő.

A nephrectomiát követően szoliter áttét radikális eltávolítását végeztük 33 betegnél (50,8%, A betegcsoport). Az áttét 7 esetben (10,8%) nem volt helyileg maradéktalanul eltávolítható, ekkor intralézionális reszekciót illetve excochleatiot végeztünk csontcement alkalmazásával (B betegcsoport). További 10 esetben (15,4%) helyileg ugyan radikálisan kimetszettük a metasztázist, de a műtét időpontjában már máshol is távoli áttét volt kimutatható (C betegcsoport). A csontáttétet 15 esetben (23,0%) az előrehaladott betegség illetve a beteg általános állapota miatt nem távolítottuk el, csak szövettani mintavételt valamint fájdalomcsillapítás, mobilizálhatóság céljából a daganatos csont rögzítését (transzfokális fixációját) végeztük el (D betegcsoport).

A szövettani diagnózist, a primer és áttéti vesetumorok Fuhrman grade-ét és stádiumát független patológus ellenőrizte retrospektíven. A klinikai adatokat a beteg dokumentáció illetve a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján gyűjtöttük össze. Amennyiben a túlélési adatok az ambuláns nyilvántartás alapján nem voltak elérhetőek, a betegeket illetve hozzátartozóikat telefonon és levélben kerestük fel, illetve a Belügyminisztérium Központi Adatfeldolgozójának adatait vettük segítségül. A túlélési adatokat mind a vese, mind a csontműtéthez viszonyítva elemeztük. Kutatásunkat a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB) jóváhagyta (TUKEB szám: 185/2007).

A folyamatos változók esetén az eredményeket a leíró statisztikai rész során az elemszámmal, az átlaggal és a standard deviációval jellemeztük, az eredményeinket Leven vizsgálattal ellenőriztük. A statisztikai értékelés során egyváltozós variancia vizsgálatra az ANOVA tesztet, nem parametrikus változók esetében a Kuskal-Wallis ANOVA vizsgálatot végeztük Tukey teszttel kiegészítve. Amennyiben az átlagértékek szignifikáns eltérést mutattak, azok többváltozós összehasonlító vizsgálatát is elvégeztük. Kategorikus változók esetén kontingencia vizsgálatot és ML khi^2 próbát, kis elemszám esetén Fisher tesztet végeztünk a kölcsönhatások vizsgálatára. A túlélési időket Life table segítségével elemeztük. A kumulatív túlélési görbéket Kaplan-Meier módszerrel vizsgáltuk, statisztikai elemzésükre pedig (páros összehasonlításra és trend analízisre) log-rank tesztet alkalmaztunk. Cox analízis segítségével határoztuk meg a független prognosztikai faktorokat. A különbségeket $P<0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai értékelést a SAS (SAS/STAT, Software Release 9.1.3., SAS Institute Inc., Cary , North Carolina 27513, USA) program segítségével végeztük.

Eredmények

A primer vesedaganat által okozott tünet prognosztikai jelentősége

Az Y betegcsoport (akiknek daganata egyéb irányú kivizsgálás során vált ismertté, de felvételükkor mégis veserákra jellemző tüneteket említettek) és a Z betegcsoport (akik tüneteik miatt jelentkeztek) összehasonlító vizsgálata igazolta, hogy a fogyás szignifikánsan ($p<0,0001$), és a deréktáji fájdalom csaknem szignifikánsan ($p=0,063$) gyakrabban fordult elő a Y, míg az áttétek által okozott tünetek szignifikánsan ($p=0,001$) gyakrabban fordultak elő a Z betegcsoportban. A többi vizsgált paraméter tekintetében nem volt különbség a két betegcsoport között, ezért azokat összevontuk. A továbbiakban tehát tünetes (Y+Z) és tünetmentes (X) betegcsoportokat említünk.

A tünettel, mint vizsgált paraméterrel nem mutatott összefüggést a beteg neme, életkora, az, hogy a daganat jobb vagy bal oldali veséből indult ki, a vese melyik pólusán helyezkedett el, milyen műtéti behatolást választottunk és milyen szövettani csoportba tartozott az eltávolított tumor. A tünetes csoportban azonban szignifikánsan ritkábban végeztünk szervmegtartó műtétet, gyakrabban fordult elő a műtét alatt szövődmény, magasabb volt a stage és a grade érték, nagyobb volt a daganatok átmérője, több volt az áttétes beteg, és kedvezőtlenebb volt a betegek posztoperatív túlélése is.

A daganat által okozott tünet logisztikus regresszió alapján független összefüggést mutatott a metasztázis jelenlétével ($p=0,002$), a daganat stádiumával ($p=0,001$) és az intraoperatív szövődményekkel ($p=0,046$).

A mortalitás kockázata a legkisebb a tünetmentes csoportban (24,7%), nagyobb helyi tünetek esetén (30,6%), még nagyobb szisztémás tünetek jelenlétekor (36,0%), és a legnagyobb az áttétek által okozott panaszok esetén. (70,0%; trend $p<0,0001$).

Csontáttétet adó vesedaganatos betegek túlélését befolyásoló tényezők

A Kaplan-Meier vizsgálatok eredményei alapján az alábbi összefüggéseket kaptuk:

- A **betegre jellemző változók** közül sem az **életkor**, sem a **nem** nem befolyásolták sem a vese műtét utáni össztúlélést ($p=0,9430$; $p=0,3592$) sem a csont műtét utáni túlélést ($p=0,6162$; $p=0,6913$)
- A **primer vesedaganatok stádiuma és Fuhrman grade-je** nem befolyásolta sem a csont, sem a veseműtét utáni túlélést. (Veseműtét utáni össztúlélés vizsgálata esetén a vese stage 1/2: $p=0,2110$, 1/3: $p=0,7468$, 2/3: $p=0,1988$; csontműtét utáni túlélés

vizsgálata esetén vese stage 1/2: p=0,0988, 1/3: p=0,6964, 2/3: p=0,1422; Fuhrman grade 1+2/3+4 veseműtét után: p= 0,8984és csontműtét után: p= 0,5634).

- **A csontáttét vizsgált jellemzői** közül **a nephrectomiától a csontáttét felismeréséig eltelt idő és a túlélés összefüggése:** A csontáttét az esetek kétharmadában (43 eset, 66,1%) a vesedaganattal egy időben (fél éven belül) került felismerésre, 22 betegben (33,9%) utána, átlagosan 2,1±4,5 évvel (0,5-19 év). Amennyiben a beteg túlélését a veseműtéthez viszonyítjuk, a késői metachron (4 éven túl jelentkező) áttétes betegek esetén szignifikánsan hosszabb túlélést tapasztaltunk, mint a synchron (a veseműtéttel egy időben vagy utána fél éven belül jelentkező) áttétes (p=0,0001) és a korai metachron (a féléven túl, de 4 éven belül jelentkező) áttétes betegek esetén (p=0,0213). Az utóbbi két betegcsoport túlélése között nem volt kimutatható különbség (p=0,2453). Ha a betegek túlélését a csontmetasztázis műtéti idejétől számítjuk, nincs szignifikáns különbség az egyes csoportok között. (p=0,5001; p=0,0949; p=0,2161) A fenti összefüggéseket egy homogénebb betegcsoportnak tekinthető, szoliter csontáttét radikális eltávolításán átesett betegeken is megvizsgáltuk azért, hogy a túlélést jelentősen befolyásoló egyéb tényezőket, mint multiplicitást, műtéti radikalitást kizárjuk. Ebben az esetben szintén a fenti összefüggéseket kaptuk.
- Az **áttét által okozott tünetek** 85,7%-ban helyiek voltak, és 14,3%-ban szisztémásak. Bár a szisztémás tünetek esetén rövidebb túlélést tapasztaltunk, de a szisztémás tünetes betegek kis létszáma miatt következtetést ebből érdemben levonni nem lehet.
- **Patológiás törés** 40 esetben (61,5%) következett be, míg a csontáttét 7 esetben (10,7%) **terjedt a lágyrészekre**. Sem a patológiás törés, sem a lágyrészre terjedő daganat nem befolyásolta sem az ortopédiai műtéthez képest számított túlélést (p=0,6518; p=0,2282), sem a nephrectomiához képest számított túlélést (p=0,5170; p=0,9981) Amennyiben a fenti összehasonlítást csak a szoliter csontáttét radikális eltávolításán átesett betegeken végezzük el, szintén a fenti összefüggéseket kapjuk.
- A csontáttétek átlagos átmérője 9,3±7,4 cm (3-20cm) volt a patológiai leírás alapján. Sem a csont-, sem a veseműtét utáni túlélés nem mutatott összefüggést a **metasztázis méretével.** (p=0,8777; p=0,7967) Amennyiben a fenti összehasonlítást csak a szoliter csontáttét radikális eltávolításán átesett betegeken végezzük el, szintén a fenti összefüggéseket kapjuk. (p=0,6583; p=0,8620)
- Az ortopédiai műtét időpontjában 40 betegnek (61,6%) volt szoliter és 25-nek (38,4%) multiplex az áttéte. A **szoliter áttétek** esetén a **multiplex áttétekhez** képest hosszabb túlélést tapasztaltunk mind a csontműtétek után (szoliter/multiplex csont: p=0,0462; szoliter/multiplex extraossealis: p=0,0028; multiplex csont/multiplex extraossealis:

p=0,4429), mind a veseműtétet követően (szoliter/ multiplex csont: p=0,0452; szoliter/ multiplex extraossealis: p=0,0191; multiplex csont/ multiplex extraossealis: p=0,1125). Az viszont egyik esetben sem befolyásolta a túlélést, hogy a multiplex áttét extraossealis (multiorganicus) vagy csak ossealis lokalizációjú.

- Elhelyezkedésüket tekintve a metasztázisok 10 esetben (15,4%-ban) keletkeztek axiálisan, vállöv, medence csontjain (csigolyák, sacrum kizárva!), 55 esetben (84,6%-ban) pedig a végtagokon, elsősorban a hosszú csöves csontokban jelentkeztek, és csak 1-1 esetben érintették a kéz metacarpusát illetve a talust. A **csontrendszeren belüli elhelyezkedés** nem mutatott összefüggést sem a vese- (p=0,1787), sem a csontműtét utáni túléléssel (p=0,4786). Ha a homogénebb szoliter csontáttét radikális műtétjén átesett betegeket vizsgáltuk, szintén nem észleltünk összefüggést a lokalizáció és a túlélés között. (p=0,5294; p=0,4836)
- Az ortopédiai **műtéteket radikalitásuk** szerint az alábbi csoportokra osztottuk: A: szoliter áttét radikális reszekciója, B: szoliter áttét intralaesionalis eltávolítása, C: multiplex áttétek esetén végzett lokálisan radikális reszekció, D: multiplex áttét esetén végzett transzfokális fixáció illetve csak biopszia. A fenti beosztás alapján a csontműtét időpontjához képest a szoliter áttétek radikális műtéteit követően (A betegcsoport) szignifikánsan hosszabb túlélést tapasztaltunk, míg az egyéb műtéti beavatkozásokat követően (B,C,D betegcsoportok) nem különbözött a betegek túlélése szignifikánsan. (D/A: p:0,0017; B/A: p=0,0479; C/A: p=0,0459; D/B: p=0,3288; D/C: p=0,0251; B/C: p=0,0395). Amennyiben a veseműtét időpontja utáni túlélést vizsgáljuk, a távoli áttét esetén végzett lokálisan radikális beavatkozáson átesett betegek (C betegcsoport) túlélése javul, a szignifikáns különbség eltűnik az A betegcsoportéhoz viszonyítva. (D/A: p:0,0010; B/A: p=0,0275; C/A: p=0,4712; D/B: p=0,3134; D/C: p=0,0107; B/C: p=0,4003)
- Mind a vese (p=0,0475) mind a csontműtétek (p=0,0336) után a betegek túlélése a primer daganatok esetén tapasztaltakkal ellentétben szoros összefüggést mutat **az áttét Fuhrman grade**-ével.
- Amennyiben a primer daganat és az általa adott csontáttét Fuhrman grade-jét hasonlítottuk össze, a metasztázisban 29,5%-ban alacsonyabb, 44,0%-ban magasabb, míg 26,5%-ban azonos grade-et találtunk, mint az elsődleges vesedaganatban.
- **Cox regressziót** alkalmazva az alábbi vizsgált változók (nem, kor, tünet, a csontáttét lokalizációja, mérete, multiplicitása, felismerésének ideje, patológiás törés illetve lágyrészre terjedés jelenléte, az alkalmazott műtét típusa, a primer vesetumor stádiuma és Fuhrman grade-je, a csontáttét Fuhrman grade-je) közül az **áttét multiplicitása** és

Fuhrman grade-je, az alkalmazott **műtét típusa** bizonyult a csontműtét utáni túlélést szignifikánsan befolyásoló tényezőnek. Amennyiben a vesemű̈tét utáni túlélést vizsgáltuk, a csontáttét **multiplicitása**, **Fuhrman grade**-je és **felismerési ideje** bizonyultak a többi változótól függetlenül a túlélést befolyásoló tényezőknek.

- Amennyiben szoliter áttét radikális eltávolítása történt, a betegek **35,5%-a** élte meg az 5. postoperatív évet. Ha az áttét többszörös volt, vagy nem volt a műtét radikális, az 5. postoperatív évet egy beteg sem élte meg.

Az egyes vizsgáló módszerek eredményeinek összefoglalása

(Az egyes módszerek alatt a túlélést szignifikánsan befolyásoló tényezőket tüntettük fel, alattuk zárójelben azt, hogy a csont vagy a vesemű̈téthez képest befolyásolták a túlélést)

Kaplan-Meier	**Cox regresszió**
Késői metachron áttét (vesemű̈tét után)	Késői metachron áttét (vesemű̈tét után)
Multiplicitás (csont- és vesemű̈tét után)	Multiplicitás (csont- és vesemű̈tét után)
Műtéti radikalitás (csont- és vesemű̈tét után)	Műtéti radikalitás (csontműtét után)
Csontmet. grade (csont- és vesemű̈tét után)	Csontmet. grade (csont- és vesemű̈tét után)

Következtetések

- A primer vesesejtes rák által okozott tüneteket, elsősorban a fogyást, a derékfájdalmat és hasi fájdalmat a betegek ritkábban értékelik betegség, rosszindulatú daganat jeleként, mint az áttét által okozott tüneteket.
- A vesesejtes rák által okozott tünet, bár összefüggést mutat a daganat méretével, stádiumával és grade-ével, de a fenti prognosztikai faktoroktól függetlenül is negatívan befolyásolja a betegek túlélését.
- A tünet jellege (lokális, szisztémás illetve áttétek által okozott) alapvetően összefügg a túléléssel.
- A műtéti szövődmények gyakoriságát a vesesejtes rák által okozott tünet a daganat méretétől, stádiumától, grade-étől, és a többi vizsgált prognosztikai tényezőtől függetlenül is befolyásolta. Ezt az összefüggést tudomásunk szerint korábban mások még nem vizsgálták.
- Csontáttétet adó vesesejtes rák esetén a betegség kimenetele nem függ a **betegre jellemző** vizsgált tényezőktől, az életkortól és a nemtől.
- Csontáttétet adó vesesejtes rák esetén a betegség kimenetele nem függ a **primer daganatra jellemző** vizsgált tényezőktől, annak stádiumától és Fuhrman grade-étől
- Csontáttétet adó vesesejtes rák esetén a prognózist nem befolyásolják az **áttétre jellemző klinikai** tényezők közül a metasztázis által okozott tünetek, az áttét mérete, a csontrendszeren belüli elhelyezkedése (csigolya és sacrum áttétes betegeket nem vizsgáltunk!), lágyrészre terjedése, patológiás törés kialakulása. Többszörös áttétek esetén a csonton kívüli áttétek jelentkezése nem ront a túlélésen.
- Csontáttétet adó vesesejtes rák esetén a prognózis az **áttétre jellemző klinikai** tényezők közül elsősorban az áttétek számától, a **hisztopatológiai** faktorok közül a csontmetasztázis **Fuhrman grade**-jétől függ. Ezen utóbbi összefüggést tudomásunk szerint mi ismertük fel először.
- A **műtéti radikalitás** szintén a prognózist befolyásoló, (a daganat stádiumától és a többi vizsgált tényezőtől is független!) tényezőnek bizonyult
- A primer daganat Fuhrman grade és a csontáttét Fuhrman grade 73,5%-ban eltérnek egymástól. A fent említett tényezők (multiplicitás, radikalitás és az áttét Fuhrman grade), bár hatással vannak egymásra, egymástól független prognosztikai tényezőknek tekinthetőek.

- Amennyiben a beteg állapota megengedi, és áttéte sebészileg maradéktalanul eltávolítható, célszerű a radikális műtétet választani, mert ettől a betegek jobb életminősége és esetlegesen hosszabb túlélése várható.
- Ha a beteg áttéte annak elhelyezkedése, mérete miatt sebésztechnikailag nem távolítható el radikálisan, javasolt a feltárás helyett minimál invazív módszerrel stabilizációt végezni, és elkerülni a nyílt műtéttel járó fokozott megterhelést és kockázatot.

Saját közlemények jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. **Szendrői A,** Rusz A, Riesz P, Székely E, Kelemen Zs. (2003) Renal tumor causing haematuria and sepsis. Pathol Oncol Res, 9(4):246-248.

2. **Szendrői A,** Székely E, Riesz P, Romics I. (2003) Vesedaganat kezelése klinikánkon. M Urol, 15(4):224-232.

3. **Szendrői A,** Rusz A, Riesz P, Székely E, Kelemen Zs. (2004) Terhesség alatti vérvizelést, gyermekágyban szeptikus állapotot okozó vesetumor esete. Uroonkológia, 1(2):46-48.

4. **Szendrői** A, Antal I, Riesz P, Szendrői M, Romics I. (2004) Vesedaganat csontáttétjének műtéti kezelése. Magy Urol, 16(1):9-17.

5. **Szendrői A**, Nagy Z, Pánovics J, Harsányi L, Szűcs M, Hamvas A, Romics I. (2007) Vesetumor miatt végzett radikális nephrectomia és cava inferior thrombectomia. Magy Urol, 19(1):19-25.

6. **Szendrői A,** Tabák A, Riesz P, Szűcs M, Nyirády P, Majoros A, Haas G, Romics I (2009) Clinical symptoms related to renal cell carcinoma are independent prognostic factors for intraoperative complications and overall survival.
   Int Urol Nephrol. DOI: 10.1007/s11255-009-9539-8
   IF: 0,912

7. **Szendrői A.**, Dinya E., Kardos M., Szász AM., Németh Z., Ats K., Kiss J., Antal I., Romics I., Szendrői M. (2009) Prognostic Factors and Survival of Renal Clear Cell Carcinoma Patients with Bone Metastases.
   Pathol Oncol Res, DOI: 10.1007/s12253-009-9184-7
   IF: 1,260

Az értekezés témájában megjelent idézhető abstractok:

1. **Szendrői A**, Riesz P, Romics I. (2000) Veserákos betegek klinikánk anyagában. Uro-onkológiai Továbbképző Szeminárium, Tihany, 2000 jún. 1-3.

2. **Szendrői A.** (2003) Terhesség alatti vérvizelés differenciáldiagnosztikája. Magyar Urológusok Társaságának XII. Kongresszusa, Szeged, 2003 szept. 11-13.

3. **Szendrői A**, Szűcs M, Székely E, Kelemen Zs, Romics I. (2004) Renal tumor causing haematuria during pregnancy and sepsis in puerperium.
   EAU: 4th Central European Meeting 2004 október 21-22 Bukarest: (Poster session 4: Renal cancer, abstract number 54)

4. **Szendrői A,** Szendrői M, Szűcs M, Székely E, Romics I. (2005) Csont, vese és mellékvese áttétet adó vesesejtes rákos beteg 20 éves túlélése. Füvészkerti Urológus Napok 2005 február 18-19: (Poszter szekció, 22-es poszter)

5. **SzendrőA,** Nagy Z, Pánovics J, Harsányi L, Szűcs M, Romics I. (2005) Radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy in our renal cell cancer cases. (poszter session abstract nr.:118) EAU: 5th Central European Meeting 2005 október 7-8.

6. **Szendrői A**, Nagy Z, Pánovics J, Romics I, Harsányi L, Szűcs M. (2005) Vesetumor miatt végzett radikális nephrectomia és véna cava inferior thrombectomia**.** Budapest Magyar Onkológus Társaság XXVI. Kongresszusa, Budapest, Kongresszusi Központ 2005 november 10-13.

7. **Szendrői A,** Hamvas A, Szűcs M, Romics I. (2006) Nephron sparing surgery for renal cell cancer 65 consecutive cases. Eur Urol Meetings, 1(1):113 (poszter session abstract nr.:118)

8. **Szendrői A,** Hamvas A, Szűcs M, Romics I. (2006) Vesedaganatok szervmegtartó sebészi kezelése. Magy Urol, 18(3):162. Magyar Urológus Társaság XIII. Kongresszusa, Siófok, 2006. november 02-04

9. **Szendrői A**, Tabák Á. (2007) A vesesejtes rák által okozott tünet, mint prognosztikai tényező. Magy Onk, 51(4):400. Magyar Onkológus Társaság XXVII. Kongresszusa, Budapest, Kongresszusi Központ 2007 november 8-10.

10. **Szendrői** A, Tabák Á, Riesz P, Romics I: A vesesejtes rák által okozott tünet, mint független prognosztikai tényező. Füvészkerti Urológus Napok 2009 február 20-21, Budapest: (Idézhető: Uroonkológia VI. évf./1 2009 18.old.)

11. **Szendrői A**, Kardos M, Szász M: Role of HIF1a in renal cell carcinoma and consequtive bone metastases. 22nd European Congress of Pathology 2009 szeptember 4-9, Firenze (Florence) Poster number: (Poster Category: Nephropathology P4-139) Idézhető: Virchows Archiv 2009; 455 (1): P4.139 S410 DOI: 10.1007/s00428-009-0805-z
IF=2,029

12. **Szendrői A**.,. Kardos M, Tőkés AM, Idan R, Tímár J, Szendrői M, Kulka J, Szász AM, Riesz P, Romics I: A HIF 1 alfa gén szerepe csontáttétet adó vesesejtes daganatokban. Magyar Urológus Társaság XIV. Kongresszusa, Keszthely, 2009 október 1-3 (idézhető: M.Urol., XXI. Évf/3 2009, 146-147.old; daganatok szekció legjobb poszter díja)

13. **Szendrői A**., Dinya E, Szász AM, Németh Zs, Kardos M, Kiss J, Antal I, Riesz P, Romics I, Szendrői M.: Csontáttétet adó világossejtes veserákos betegek túlélését befolyásoló tényezők Magyar Urológus Társaság XIV. Kongresszusa, Keszthely, 2009 október 1-3: (idézhető: M.Urol., XXI. Évf/3, 121.old)

14. **Szendrői A**, Dinya E, Kardos M, Szász AM, Németh Z, Ats K, Kiss J, Antal I, Romics I, Szendrői M: Prognostic Factors and Survival of Renal Clear Cell Carcinoma Patients with Bone Metastases. EAU: 9th Central European Meeting 2009 október 23-24 Ljubjana: (poster session 4, abstract Nr:C52) Idézhető: European Urology Meetings 2009;

Nem az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. **Szendrői A,** Riesz P. (2002) A preputium bőrének epidermális cystája. Magy Urol, 14(4):340-342.

2. **Szendrői A**, Hamvas A, Székely E, Szűcs M, Romics I. (2005) Jóindulatú daganat-e az angiomyolipoma? Uroonkológia, 2(3):76-80.

3. **Szendrői A,** Hakan S, **,** Romics I, Nagy B. (2008) Gene network and canonical pathway analysis in prostate cancer: a microarray study. Exp Mol Med, 40(2):176-185.
   IF: 2,376, megosztott első szerzős cikk

4. **Szendrői A,** Székely E, Romics I. (2008) Húgyhólyagból kiinduló pecsétgyűrűsejtes rák. LAM, 18(5):379-383.

5. **Szendrői A**, Majoros A, Székely E, Szűcs M, Romics I. (2009) Mucoepidermoid lung tumor appearing as scrotal abscess. Urol Int, 82:122-124. **IF: 0,891**

6. **Szendrői A.** , Speer G [.], Tabák Á., Kósa P. J. , Horváth H., Szűcs M., Riesz P., Romics I [.], Lakatos P.: A D vitamin, ösztrogén és calcium sensing receptor genotípusainak valamint a szérum kalciumnak a prosztatarák kialakulásában betöltött szerepe. Uroonkológia. 6(2):40-47. 2009.

7. **Szendrői A**: Húgyúti kövesség. Magyar Családorvosok Lapja 2009/6, 3-7.

Nem az értekezés témájában megjelent idézhető abstractok

1. **Szendrői A**, Hamvas A, Székely E, Romics I. (2004) Életet veszélyeztető vérzés képében jelentkező angiomyolipoma.
   Füvészkerti Urológus Napok 2004 február 13-14

2. **Szendrői A**, Szűcs M, Székely E, Romics I. (2004) Hólyagdaganat pénisz metasztázisa. Füvészkerti Urológus Napok 2004 február 13-14

3. **Szendrői A,** Majoros A, Székely E, Süttő Z, Szűcs M. (2007) Scrotalis bőrmetasztázis formájában manifesztálódó tüdődaganat ritka esete. Uroonkológia, 4(1):28.
   Poszter szekció 8.poszter, idézhető Uroonkológia IV. évf./1 2007 28.old.) Füvészkerti Urológus Napok 2007 február 23-24, Budapest

4. **Szendrői A**, Majoros A, Székely E, Kiss A, Szűcs M. (2007) Herezacskó tályog képében jelentkező mucoepidermoid tüdődaganat. Magyar Onkológia, 51(4):400.
   Magyar Onkológus Társaság XXVII. Kongresszusa, Budapest, Kongresszusi Központ 2007 november 8-10

5. **Szendrői A,** Székely E, Romics I. (2008) Húgyhólyagból kiinduló pecsétgyűrűsejtes rák. Uroonkológia, 5(1):16.
   Füvészkerti Urológus Napok 2008 február 22-23, Budapest

6. **Szendrői A,** Bata P, Lovasz S, Tóth G, Berczi V, Romics I. (2008) A new diagnostic method int he detection of renal pelvis tumors: early results with virtual pyeloscopy Eur Urol Meetings 3(10):115 (poster session 7, abstract Nr:115) 8th Central European Meeting 2008 október 24-25 Varsó

Könyvrészletek:

1. **Szendrői A.** A prosztatarák patogenezise, incidenciája és epidemiológiája. In: Romics I. (szerk), A prosztata betegségei. White Golden Book, Budapest, 2005: 18-26.

2. **Szendrői A.** Milyen gyakori betegség a prosztatarák? In: Romics I. (szerk), 66 kérdés a prosztata betegségeiről. White Golden Book, Budapest, 2005: 17-19.

3. **Szendrői A.** Mitől lesz valakinek prosztatarákja?. In: Romics I. (szerk), 66 kérdés a prosztata betegségeiről. White Golden Book, Budapest, 2005: 19-25.

4. **Szendrői A.** Renal tumours. In: Nyírády P és Romics I (szerk) Textbook of Urology. Semmelweis Publisher, Budapest, 2009: 65-71.

5. **Szendrői A:** Enoszkópos vesekősebészet. In: Urológia (szerk: Romics Imre, 2009, Semmelweis Kiadó, Budapest) megjelenés alatt