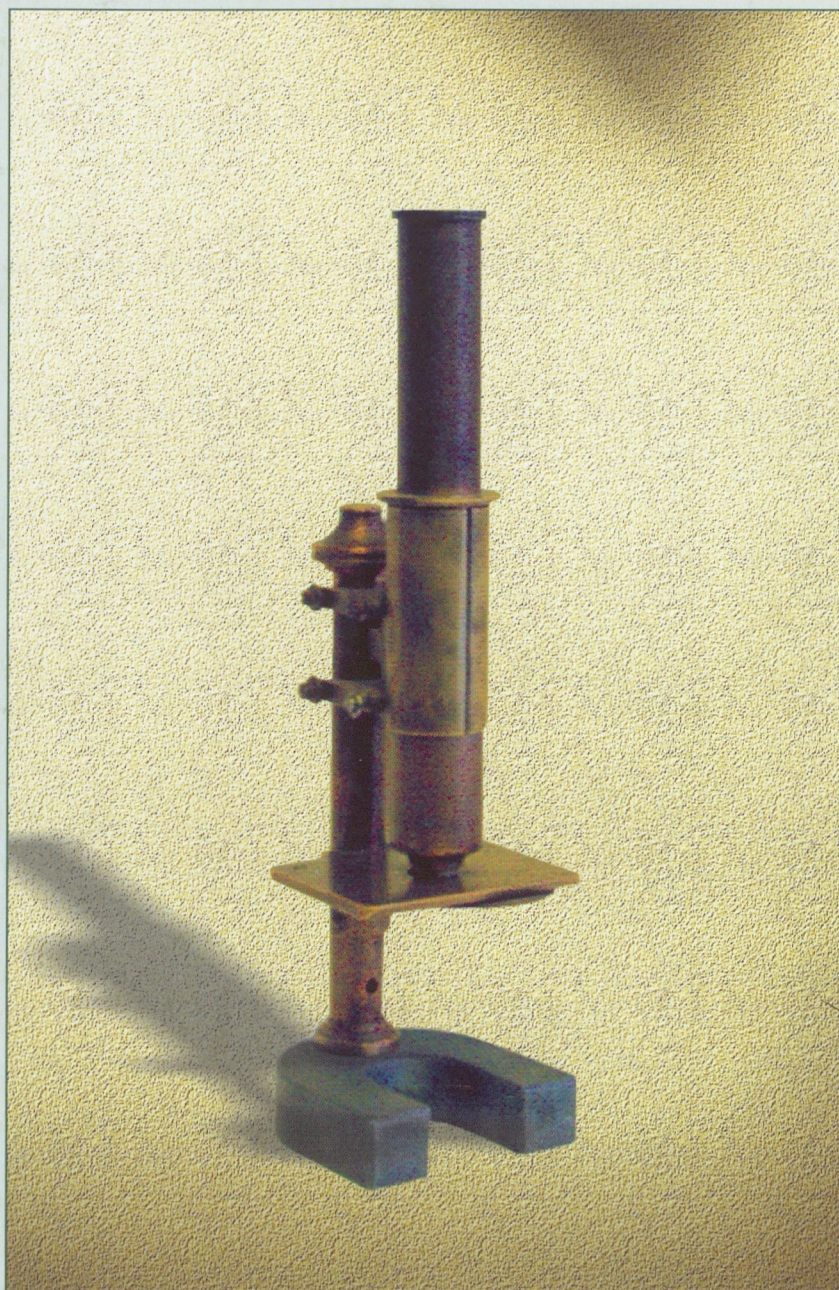


2004. szeptember • I. évfolyam / 2. szám

UROLOGIA

Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment



Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

bicalutamide **Calumid**®

kitartás, küzdelem, életerő



Előnyös terápiás lehetőség
a prosztatacarcinoma előrehaladott állapotának LH-RH analóg készítménnyel,
vagy műtéti kasztrációval kombinált kezelésére.



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Urológiai Program: 431-4394

www.richter.hu

További információért kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot, vagy forduljon az Urológiai Programunk munkatársaihoz!

UROLOGIA

Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment

FŐSZERKESZTŐ – EDITOR IN CHIEF
Romics Imre

FŐSZERKESZTŐ HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF
Szűcs Miklós

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

Genetika, molekuláris biológia
Falus András, Oláh Edit, Csuka Orsolya

Epidemiológia, statisztika
Gundy Sarolta, Józán Péter

Patológia
Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla

Kemoterápia
**Kásler Miklós, Bodrogi István,
Baki Márta, Géczi Lajos, Horti József,
Mavrogenis Stelios**

Urológia
**Farkas László, Pajor László, Tóth Csaba,
Szabó Zoltán**

Sugárterápia
Németh György, Mayer Árpád

Intenzív terápia
Pénesz István, Joós Lajos, Szabó Krisztina

Nukleáris medicina
Trón Lajos, Szilvási István

Nőgyógyászat
Papp Zoltán, Paulin Ferenc

Sebészet, ortopédia
Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László

Képkalkoló eljárások
Gődény Mária, Mester Ádám

Laboratórium
Ottó Szabolcs

Pszichológia
Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Rübben, H. (Essen, Németország),
Marberger, M. (Wien, Ausztria),
Altwein, J. (München, Németország),
Wirth, M. (Dresden, Németország),
Fitzpatrick, J. (Dublin, Írország),
Haas, G. (Syracuse, N.Y., USA),
Heidenreich, A. (Köln, Németország),
Hammerer, P. (Braunschweig, Németország),
Trombetta, C. (Trieste, Olaszország),

Pummer, K. (Graz, Ausztria),
Hoznek, A. (Paris, Franciaország),
Kirkali, Z. (Izmir, Törökország),
Jacqmin, D. (Strassbourg, Franciaország),
Debruyne, F. M. J. (Nijmegen, Hollandia),
Kurth, K. H. (Amsterdam, Hollandia),
Reijke, T. (Amsterdam, Hollandia),
Zlotta, A. (Brussels, Belgium),
Weidner, W. (Giessen, Németország).

Kiadja: Illyés Géza Alapítvány

Felelős kiadó: Romics Imre

Szerkesztőség: Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/B. Telefon/fax: (1) 210-0796 • E-mail: romimre@urol.sote.hu

Lapmenedzselés: Telefon: (1) 222-7761, 06-30/419-3273

Kivitelezés: Pharma Press Kft. • Telefon: (1) 210-4190

ISSN: 1785-864X

Megjelenik negyedévente 1000 példányban, a Magyar Urológiai Társaság és a Magyar Onkológusok Társasága tagjainak ingyenesen, címlista alapján, postai úton. Az egyes példányok megvásárolhatók vagy megrendelhetők a kiadóban 890 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetéseket és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és a kiadó által készített grafikai anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

TARTALOM

The treatment of penile cancer in Syracuse, New York: Limits of cure with surgery and chemotherapy <i>A. Shingh, M. G. Perlov, G. P. Haas</i>	35
Hírek	41
A húgyhólyagbetegségek szövettani diagnosztikája <i>Székely Eszter dr., Kulka Janina dr., Kardos Magdolna dr.</i>	42
Hírek – Újabb képző eljárások az urológiában – tudományos ülés (program)	45
Terhesség alatti vérvizelést, gyermekágyban szeptikus állapotot okozó vesetumor esete <i>Szendrői Attila dr., Rusz András dr., Riesz Péter dr., Székely Eszter dr., Kelemen Zsolt dr.</i>	46
Hírek	48
Az antibiotikum-kezelés jelentősége és szempontjai a daganatos betegek húgyúti fertőzésében <i>Romics Imre dr.</i>	49
A zoledronsav direkt hatása a daganatsejtekre <i>Szűcs Miklós dr.</i>	52
Urológiai betegségek fájdalomcsillapítása II. <i>Telekes András dr., Hegedűs Márta dr.</i>	55
Felhívás – Hírek	60

Casodex[®] 150mg

bicalutamide

...és elég idő jut mindenre



Alkalmazható:

- A Casodex 150 mg önmagában vagy más kuratív kezelés mellett adjuváns terápiaként lokális vagy lokálisan előrehaladott prosztatákban
- Monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztizáló prosztaták kezelésére
- Metasztizáló prosztaták második vonalbeli kezelésére

Felírás előtt kérjük tanulmányozza át a részletes alkalmazási előíratot

AstraZeneca
UROLOGY

Az Uroonkológia című folyóirat szerzőinek

Az Uroonkológia az urológiai daganatok etiológiájával, epidemiológiájával, patológiájával, a képpalkotó és egyéb diagnosztikai eljárásokkal foglalkozik.

Olyan orvosok érdeklődésére is számít, akik az onkológiai daganatok sebészeti, gyógyszeres és sugárterápiájában részt vesznek.

Fontosnak tartja továbbá a témakörhöz tartozó határterületek szakmai információinak közlését. A folyóirat a fenti célokat összefoglaló közlemények, eredeti tudományos munkák, esetismertetések közlésén keresztül kívánja teljesíteni.

A kéziratok tartalma

Felkérésre készült dolgozatok esetében elvárás, hogy azok tartalma a felkérésnek megfelelő legyen, annak érdekében, hogy az egyes felkért szerzők dolgozatai közt ne legyenek átfedések, és ne kelljen húzni a lap kötött terjedelme miatt.

Felkérés nélkül is elfogadunk cikkeket publikálásra, ezek közléséről a lektori vélemény alapján döntünk. A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

Formai elvárások

A szöveget Word dokumentum formátumban, míg az ábrákat ppt formátumban, a táblázatokat xls formátumban egy-egy fájlba szerkesztve kérjük leadni.

A közlésre beküldött kézirat tartalmazza:

1. A dolgozat címe, szerző(i), szerző(k) munkahelye
2. Magyar és angol nyelvű összefoglalás (megfogalmazása rövid, lényegre törő legyen, elolvasása után az olvasó értse az anyag lényegét). Az összefoglalás végén kulcsszavakat kérünk megadni.
3. Rövidítések jegyzéke (abban az esetben, ha a dolgozat nem szokásos, ismert rövidítéseket tartalmaz)
4. Szöveg:
 - Szerkesztése világos és következetes legyen!
 - A könnyebb áttekinthetőség érdekében használjon alcímeket!
 - Jelölje egyértelműen a képek, ábrák és táblázatok helyét!
 - Ne használjon „Bevezetés” alcímet!
5. Irodalmi hivatkozások:
 - Olyan irodalmi hivatkozásokat soroljon fel, melyekre a szövegben utalás történt!
 - A hivatkozásokat sorrendben kell megadni és számozással kell ellátni, minden hivatkozás új sorba kerüljön!

- A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék!
- Ne adjon meg 40-nél több hivatkozást!
- Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” vagy „és mtsa” szavak kerüljenek!

6. Táblázatok, ábrák külön fájlba legyenek szerkesztve (tartalmazza valamennyi táblázat és ábra címét, az alkalmazott rövidítések magyarázatát)!

7. Fotót lehetőleg jó minőségű papírképen vagy 1000 pixel széles digitális fotón kérünk leadni, egyúttal kérünk nyilatkozatot arról, hogy a kép nem jogsértő!

A közlemény terjedelme

A konkrét szöveges rész az összefoglaló dolgozatoknál a 25 000 karakter (szóközökkel), rövid közlemények és esetismertetések esetében a 10 000 karakter (szóközökkel) terjedelmet nem haladhatja meg.

Egyéb információk

1. A szerkesztőség fenntartja a stiláris javítás és a terjedelmi korrekció jogát, valamint hogy a tartalmi elvárásoknak és a témának nem megfelelő dolgozatokat – a lektori véleményt is figyelembe véve – nem közli.

2. Az orvosi szavak helyesírása az Akadémia állásfoglalása alapján kiadott Orvosi Helyesírási Szótárnak felel meg!

3. A cikkeket **kinyomtatott formában és számítógépes lemezen** is kérjük az Illyés Géza Alapítvány címére elküldeni.

4. A szerkesztőség az utolsó korrektúrafordulóval egyidejűleg felkéri a szerzőket, hogy dolgozatuk közlését véglegesen hagyják jóvá a szerkesztett formában (erre 48 órát tudunk biztosítani).

5. Késedelmes beérkezés esetén a dolgozatot akkor áll módunkban publikálni, ha a téma a következő lapszámok egyikéhez illeszthető, illetve a lap terjedelme lehetővé teszi.

The treatment of penile cancer in Syracuse, New York: Limits of cure with surgery and chemotherapy

A. Singh, M.G. Perlov, G.P. Haas

Department of Urology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA

Tárgy: A pénisztumor diagnosztikus és kezelési módszereinek áttekintése, különös tekintettel a nyirokcsomó-érintettséggel együttjáró esetekre.

Módszer: Sebészeti, kutatási és epidemiológiai áttekintés a nemzetközi irodalmi források alapján.

Eredmények: A péniszrák viszonylag ritka tumor. A daganat és különböző kezeléselei jelentős hatással vannak az érintett személy életére.

A primer tumor megfelelő staging-meghatározása és az áttétek kiterjedésének pontos ismerete alapvetően meghatározza a prognózist és a további kezelést.

A hímvesztő malignitásainak modern kezelése azon szervmegőrző eljárások kiterjesztését jelenti, amelyek nem veszélyeztetik a túlélési eredményeket.

Következtetés: A korai sebészeti beavatkozás és a nyirokcsomók állapotának gondos megítélése az eredményes kezelés meghatározója.

Az újabb kombinált kezeléseknél jelentős szerepük van a túlélés tekintetében. A lokalizált stádiumú megbetegedéseknél a különös gondossággal követett szervkímélő eljárások az életminőség megőrzéséhez vezethetnek.

Kulcsszavak: pénisztumor, osztályozás, kezelés

Objectives: To review the current methods of diagnosis and treatment of penile cancer with special attention to the management of lymphadenopathy associated with this malignancy.

Methods: Review of surgical, scientific and epidemiologic literature between 1996 and 2004 from American, European, and International sources.

Results: Penile cancer is a relatively infrequent neoplasm. This malignancy and its various available treatment options have significant impact on the lives of affected individuals. Appropriate staging of the primary tumor and an accurate establishment of the extent of metastatic spread are extremely important in determining the appropriate management strategy and the prognosis. The modern understanding of the penile malignancies calls for organ-sparing procedures increasingly without jeopardizing the recurrence and survival results.

Conclusions: Early surgical intervention and careful estimation of nodal status are critical to successful outcome. Improving survival is the major goal of the development of newer combination therapies. The organ-preserving methods require special attention in localized disease to preserve the quality of life.

Keywords: penile cancer; classification; treatment

Introduction

Penile malignancies represent approximately 0.3-0.5% of all male cancers and is responsible for up to 2% of all cancer deaths in the Western world (1, 2). The incidence of penile cancer is significantly higher in countries with warmer climates where circumcision is not very prevalent and its incidence may be up to 20% of all male malignancies. In addition to the medical implication, this malignancy and its management also have a great deal of psy-

chological, social, and cosmetic impact on patients suffering from penile cancer.

Both primary and secondary tumors of the penis have been described in literature. Secondary tumors, produced by dissemination of cancer cells from extra-penile sources, are extremely rare despite considerable blood and lymphatic flow through the organ. Squamous epithelium of skin and urethra, and the soft tissues of the penis may also become malignant. The latter give rise to sarcomas, which constitute about 5% of the total number of penile neo-

plasms (2). The urethral tumors in 80% of cases are squamous cell carcinoma (SCC), but transitional cell carcinoma (TCC), basal cell carcinoma (BCC, from stratified squamous epithelium), and melanoma as well as other epithelial tumors have also been described (2).

Both in situ carcinomas and invasive forms of cancer exist among penile malignancies. In situ carcinomas include Bowen's disease, erythroplasia of Queyrat, bowenoid papulosis and extramammary Paget's disease. Invasive forms include SCC, BCC, TCC, and verrucose carcinoma. SCC, the most common malignancy, is localized on the glans penis in about 48-56%, on prepuce in 21-27%, and both, the glans and the prepuce, in about 9-11% of cases. The coronal sulcus and the penile shaft may also be involved in up to 6% of cases (2, 3). We present the recent advances in diagnosis and treatment of penile cancer, and our approach in Syracuse, New York.

Discussion

Pathogenesis and risk factors

The precise etiology of penile cancers is unknown. However, some risk and negative prognosis factors have been clearly established. Circumcision is the best protective factor and this is evident from several studies showing that the groups that practice pre-pubertal circumcision on regular basis have significantly lower incidence of penile cancers (2, 4). The protective effect has been attributed to the better hygiene of a circumcised penis. The current hypothesis is that the smegma that accumulates in coronal sulcus may acquire carcinogenic properties as evidenced by observation that phimosis and the length of the foreskin alter the risk of developing penile cancer (1, 5). All of the patients seen with penile cancer in our clinic in the last eight years have been uncircumcised.

Another risk factor identified with less certainty is the infection with HPV, especially serotypes 16 and 18 (1, 6, 7). HPV DNA is detected in 30% to 80% of tumors (8). The role of the HPV is not clear because a significant number of cancers test negative for HPV DNA (9). This suggests existence of additional pathways independent of viral infection (6, 9). Mutations of p53, c-rasHa and other genes have also been implicated in the pathogenesis of penile cancer (7, 10, 11). Immunosuppression also plays a key role by facilitating malignant transformation and developing penile cancer.

Diagnosis and prognosis

The diagnosis of a penile cancer is made by biopsy. The role of biopsy in diagnosis and management is very important because it is the histological diagnosis that helps to differentiate the pre-cancerous conditions from the actively

malignant tumors. In addition, it also establishes the grade and stage of the tumor that further influences the treatment choice, that may vary from, the minimally invasive external application of 5-FU to the radical surgery involving the penis and the perineum for a given tumor (12). We find other diagnostic modalities, such as the CT scan may be of limited use since they often fail to detect the smaller secondary seedings of penile tumors (12). The reliability of MRI and penile lymphography has also not been established in detecting small tumor foci (13, 14).

In addition to the diagnosis of the tumor at the local site, the evaluation of the regional lymph nodes is also of great clinical significance. Penile cancers metastasize initially into the inguinal lymphatic nodes, followed by the iliac nodes, and eventually into the periaortic lymphatic system. Inguinal lymphatic nodes are the most accessible and evaluated most readily for penile cancers. Fine-needle aspiration biopsy is considered a reliable method when palpable nodes are present (13, 15). Sentinel node biopsy is under increased scrutiny. Some reports of high number of false negative results (10-25%), question the reliability of this method, we believe that the use of sentinel node biopsy reliably improves survival by at least 10% (13, 16-18). Recent studies have also shown an increased accuracy of the procedure with use of gamma-probe method (14), but we have no personal experience with this.

Pathology and grading of the tumors

The staging of penile cancers is also of immense importance in determining the extent of the therapeutic intervention required for obtaining improved treatment outcomes. Currently we use two classifications for describing the stage of penile cancer: Jackson (*Table 1*) and the TNM

Table 1:
Jackson classification of SCC of penis stages

Stage	Description
I	Tumor is confined to glans or prepuce
II	Tumor invades into shaft or corpora with no nodal or distal metastases
III	Tumor is confined to penis; inguinal nodes are affected, but are operable
IV	Tumor involves adjacent structures; nodal and/or distal metastases are present and inoperable

(*Table 2*) classification systems (2). The TNM classification of 1997 for SCC is more detailed and allows for better tailoring of treatment to the condition. Clinical staging (*Table 3*) (19) is often used in addition to TNM determine the appropriate sequence of therapy. Tumors are graded according to Broders classification into well, modera-

Table 2:
TNM classification of stages of penile SCC

Stage	Description	Stage	Description	Stage	Description
Tumor		Node		Metastasis	
Tx	Tumor not defined	Nx	Nodes not defined	M0	No evidence of distant metastasis
T0	No evidence of primary tumor	N0	No evidence of regional node involvement	M1	Distant metastasis present
Tis	Carcinoma in situ	N1	Involvement of single regional node, mobile node	M1a	Occult metastasis (determined biochemically and/or by other tests)
Ta	Non-invasive verrucose carcinoma	N2	Involvement of single regional node bilaterally or of multiple unilateral nodes, nodes remain mobile	M1b	Single metastasis in a single organ
T1	Tumor invading subepithelial connective tissue	N3	Fixation of regional nodes or involvement of pelvic nodes	M1c	Multiple metastasis in a single organ
T2	Tumor invading corpora cavernosa	N4	Involvement of juxtaregional nodes	M1d	Metastasis in multiple organ sites
T3	Tumor invading urethra or prostate				
T4	Tumor invading other adjacent structures				

tely and poorly differentiated groups (18). This classification predicts metastasis and prognosis.

Treatment and management

We take into account many factors when approaching a patient with penile cancer. Stage and grade of the tumor, and lymph node involvement impact the invasive nature of the desired cancer treatment (12). Some of the available

treatments, although proven to be effective are highly morbid. Minimally invasive procedures are also gaining popularity due to their advantages in terms of cosmesis and diminished morbidity long-term, but their effect on cure rates and/or recurrence are yet to be established.

Minimally invasive tumors (Tis, T1)

Surgical treatment

Superficial penile cancer is amenable to penis-sparing procedures, including Mohs micrographic surgery, wide excisions for superficial cancers, and partial penectomy. We perform wide circumcisions for distally located tumors of the foreskin (2). The least invasive of the current surgical methods, Mohs micrographic surgery allows for good cosmetic and functional restoration with good oncological outcome in appropriately selected patients (20). This approach with the aid of meticulous frozen-section has showed recurrence rate of only 8% over 60 months of follow-up in larger studies (12). The limitation of this method is the size of the tumor and the best results are achieved with tumors with the largest dimension less than 1 cm. (20). If applied to tumors exceeding 3 cm in size, the recurrence rate is very high (12).

Table 3:
Clinical staging of penile SCC tumors

Stage 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T0	N1	M0
	T1	N0, N1	M0
Stage III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
	Any T	Any N	M1

Laser treatment

Laser ablation of penile tumors, initially thought to be not radical enough to manage more invasive tumors, is proving to be almost as effective as partial penectomy on tumors up to T2 stage. While this approach has shown recurrence rate of 6.9% over 46.7 months of follow up in some studies, others have reported recurrence rates of 11.4% and 16.6% for Tis, T1, and T2 tumors (12, 21-23). The recurrence-free survival was close to 90% at 5 years post-treatment, and 70% at 10 years following laser surgery (23, 24). Some of the recurrences following laser ablation of penile tumors have been also successfully treated with repeated laser ablation. Laser treatment is not indicated for T3 tumors because the recurrence rate approaches 100% (21).

Radiation treatment

While alluring in its non-invasive nature, external beam radiation proves to have multiple complications. Penile cancers are relatively radiation insensitive (12). Local complications, including urethral fistulae, strictures of urethra, and penile necrosis are common (12, 25). A more localized version of radiotherapy using implanted isotopes of radium, iridium, and cesium is more promising than the external beam radiation in terms of complication rate (12). The newer brachytherapy methods using iridium-192 have also shown survival and recurrence rates similar to partial penectomy with a 5-year survival of 75% (26). Penile conservation can be successfully achieved in about 78% cases (26).

Invasive tumors (T2-3)

Surgical treatment

We recommend partial penectomy for invasive cancers involving corpora cavernosa or glans. It was shown to produce better results than more conservative treatments in management of T1 tumors (12, 27). The recommended 2-cm surgical margin for this approach is coming under scrutiny in light of pathological findings of much smaller extent of tumor spread even for invasive grade tumors (12). However, 17.5% incidence of positive margin after partial penectomies of less than 2 cm margin (28) has led towards a reevaluation of this approach, and we do not condone this option in Syracuse. It is of utmost import to consider the local spread of the tumor in evaluating the extent of surgical correction. In proximal tumors of penis, where a safe surgical margin is unattainable, we perform a radical total penectomy. We reserve this procedure for large invasive tumors where it is impossible to preserve the capacity to void while standing. The recurrence rates for this procedure are lower than with the partial penectomy (0-3% vs 0-8% over 60 months) (12), but the complication rates and morbidity of radical penectomy are significantly higher.

Conservative treatment

Although some studies have reported successful treatment of T2 tumors using laser therapy, laser is generally considered not radical enough to penetrate the whole thickness of the tumor (23, 24). External beam radiation is also not a method of choice due to poor local recurrence control with failure rates up to 66% (12). Brachytherapy is not recommended with the larger tumors because rate of complications is going up and effectiveness of tumor-control is going down. Chemotherapy may be quite effective with tumors of these stages, being used solely, or as part of a combination treatment and will be discussed further.

Advanced tumors (T4)

When the tumor involves adjacent organs, no radical surgical approach is sufficient alone. Radiation therapy, mostly external beam, and chemotherapy are used to shrink (downgrade) the tumor to a resectable size. When resection is possible, radical penectomy and en bloc wide excision of abdominal wall and pelvic organs with bilateral lymphadenectomy should be performed. Chemotherapeutic approach is discussed in detail later in this article.

Lymph node management

Studies clearly indicated that the tumor stage and lymph node involvement are the two most decisive criteria in determining the prognosis of the disease (12). Five and ten year survival rates decrease significantly with an increasing lymph node involvement as illustrated by the survival in N0 and N3 disease being 56.2% and 19.4% respectively (29).

The evaluation and management of the lymph nodes in penile cancer is controversial. Some researchers have recommended prophylactic lymphadenectomy in the absence of clinical evidence of nodal involvement citing greatly improved 5-year survival of patients: 83% versus 36% for patients with microscopic metastasis (16). There is a 39-88% (30, 31) morbidity associates with inguinal node dissections. These complications include but are not limited to phlebitis, pulmonary embolism, wound infection, flap necrosis, and permanent lymphoedema. This procedure also carries up to 3% mortality rate (16). Since, nearly 70% of the prophylactic excisions fail to demonstrate any lymph node involvement, many authors consider them an unnecessary risk (16).

Our current strategy with clinically palpable mobile inguinal nodes is antimicrobial therapy for 4 weeks since penile cancers are frequently accompanied by concomitant infections resulting in lymphadenopathy (3, 12). If antibiotic therapy does not eliminate the lymph nodes, we perform a superficial inguinal lymph node dissection. If metastatic cells are found in the superficial inguinal lymph

nodes, the deep inguinal lymph nodes are to be investigated. We do not advocate pelvic lymph node dissection, because if they are negative, there is no survival advantage having done the procedure; if they are positive, removing them will not improve the prognosis. Regardless of the status of the pelvic lymph nodes, chemotherapy is indicated for positive inguinal nodes!

Many researchers note that dissection of inguinal lymph nodes is accompanied by significant risks of complications, reaching 57% of all groin dissections performed (32). Sentinel node biopsy (18) can lead to the detection of metastasis through targeting specific nodes that are the first to receive lymphatic drainage from the penile tissue. The nodes are identified by injecting either a dye or a gamma probe prior to surgery into the penile tissue surrounding the lesion, the marked nodes are extracted and dissected. Some authors argue that the sentinel node biopsy may have positive influence on the long-term survival in patients with the clinically negative lymph nodes and have shown that 23% of their patients had occult metastasis in sentinel nodes not revealed clinically (14, 18). However, a high proportion of false negative results continue to limit wide acceptance of the sentinel lymph node biopsy (12); and we use it very cautiously.

Chemotherapy

Penile cancers are chemosensitive (12). The major agents used for treatment of penile cancers are bleomycin, methotrexate, cisplatin and vincristin. These agents are either used as a single agent or in combination with other agents and mode of therapy as a part of polychemotherapy regimens. As monochemotherapy bleomycin, methotrexate and cisplatin are the most common agents used. The most efficient of these is a 30-40 mg/m²/wk methotrexate regimen with reported response rate of 61% (33). However, the median duration of response was only 3 months. Other sources report reduction of tumor size in 15% to 62% of cases (34). Bleomycin and cisplatin regimens have also shown 15%-27% response rates (33, 34).

We reported the most successful chemotherapy combination to date, cisplatin, methotrexate and bleomycin (33). Unfortunately, the regimen had significant toxicity. There were 5 treatment related deaths due to infection in 1 patient, pulmonary complications in 2 and treatment related pneumonitis in 2. Grade 4 toxicity in 14 cases involved leukopenia in 3, lymphopenia, thrombocytopenia and pulmonary embolism in 2 each, and anemia, granulocytopenia, prothrombin time of 100, elevated serum creatinine and infection in 1 each. The most common toxicities were gastrointestinal (33 cases), hematological (27 cases) and mucosal (14 cases). Polychemotherapy combinations include vincristine with bleomycin, and methotrexate, or cisplatin with 5-fluorouracil (5-FU). While the rate of

objective responses is usually between 30% and 60%, increased toxicity has limited wider use and acceptability of these regimens (2, 35). Adjuvant therapy (vincristine, bleomycin, and methotrexate), directed to enhance the effects of surgical removal of lymph nodes and prevent metastatic spread seems to have better results with considerable reduction of toxicity (2). Neoadjuvant chemotherapy is used preceding the surgical intervention on larger locally-invasive tumors (T3-4) in order to downstage the mass (2) to allow for more conservative surgery with improved oncological outcome.

Several studies have indicated improved results with application of combined therapies (2, 12, 36). The combinations of chemotherapy using peplomycin, a bleomycin-related anti-tumor agent, with laser ablation and external radiation has shown very promising results in animal studies. The results in several cases in humans in terms of penile preservation and retained sexual function along with greater than seven years cancer-free survival rates (36). More evidence is necessary before fully accepting this treatment regiment. Other researchers have also shown a higher 5- and 10-year survival for combination of radiotherapy and chemotherapy over the component therapies applied separately (30). While the organ preservation rates using this approach is higher, the recurrence rate has also been shown to be elevated and has been found to be 19% for combination, 15.3% for radiation, and 9% for chemotherapy alone (30).

Consequences of treatment

Surgeries for penile cancer have many consequences in terms of functioning and well-being of the individual. While after small cancer removal, the function may not be affected in any significant way, partial or radical penectomies bear significant impact on patients' quality of life. Both urinary and sexual functions are often affected and may lead to psychological impact on patients' self image. Some sources report depression in almost 25% people who underwent partial or radical penectomy (30, 37). About 80% of people who underwent partial penectomy and 100% of radical penectomy patients reported significant decrease or absence of sexual activity (30). About 20% of patients may also be unable to have intercourse after a partial penectomy (35).

Voiding dysfunctions are common following penectomy and radiation therapy (2, 12). These complications include urethral strictures, urethral fistulas, and incontinence. The aggressive lymphatic surgery also has associated complications. Removal of inguinal lymph nodes may cause a significant disruption of lymph drainage and result in permanent lymphoedema which negatively influences the healing processes in the area and also results in chronic pain syndromes (38).

These complications of treatment for penile cancer may be minimized by giving special attention to the penis-preserving techniques. Synchronous penile lengthening procedure at the time of radical tumor excision may help avoid perineal urethrostomy and associated significant negative psychological effects (39). Laser treatment, minimally invasive surgeries, local chemotherapy, and brachytherapy must be considered where appropriate since these therapies yield good prognosis in terms of cancer outcome while also preserving penile functions. New more conservative risk-assessment based approaches to the evaluation and management of lymphatic involvement helps to reduce the number of cases requiring an extensive lymphadenectomy and associated morbidity. The multimodality approach to penile cancer is a major advancement in this area that may allow clinicians to achieve excellent tumor control while maintaining adequate penile conservation.

Irodalom:

1. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M et al: Results of 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol. Int.* 62:238-244, 1999
2. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR et al: Squamous cell carcinoma of the penis. *J. Am. Acad. Derm.* 35:432-451, 1996
3. Carver BS, Mata JA, Venable DD et al: Squamous cell carcinoma of penis: a retrospective review of forty-five patients in Northwest Louisiana. *S. Med. J.* 95:822-825, 2002
4. Moses S, Bailey RC, Ronald AR: Male circumcision: assessment of health benefits and risks. *Sex. Transm. Inf.* 74:368-373, 1998
5. Velazquez EF, Bock A, Soskin A et al: Preputial variability and preferential association of long phimotic foreskins with penile cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 27:994-998, 2003
6. Rubin MA, Kleter B, Zhou M et al: Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. *Am. J. Pathol.* 159:1211-1218, 2001
7. Leis PF, Stevens KR, Baer SC et al: A c-rasHa mutation in the metastasis of a human papillomavirus (HPV)-18 positive penile squamous cell carcinoma suggests a cooperative effect between HPV-18 and c-rasHa activation in malignant progression. *Cancer* 83:122-129, 1998
8. Bezzerra ALR, Lopes A, Santiago GH et al: Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinomas of the penis. *Cancer* 91:2315-2321, 2001
9. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S et al: Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J. Pathol.* 201:109-118, 2003
10. Levi JE, Rahal P, Sarkis AS et al: Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. *Int. J. Cancer* 76:779-783, 1998
11. Martins ACP, Faria SM, Cologna AJ et al: Immunorexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinomas. *J. Urol.* 167:89-93, 2002
12. Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA: Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. *Urol. Clin. N. Am.* 30:853-867, 2003
13. Kumar MPS, Ananthkrishnan N, Prema V: Predicting regional lymph node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. *Br. J. Urol.* 81:453-457, 1998
14. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L et al: Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urol.* 58:65-68, 2001

Conclusion

Early intervention and careful estimation of nodal status are critical to the successful outcome of any treatment regimen for penile cancer. Sentinel node biopsy continues to be controversial. A better basic understanding of the relationship between the tumor histology, stage, metastatic potential, and ultimately, patient survival is likely to help improve outcomes.

The organ-preserving methods require special attention in localized disease to preserve the quality of life. Among them, laser surgery and brachytherapy come to prominence. Chemotherapy enjoys significant success in the management of penile cancer alone and also as an adjuvant to the other treatment modalities. Reducing toxicities of chemotherapeutic agent continues to remain a significant challenge.

15. Skoog L, Collins BT, Tani E et al: Fine needle aspiration cytology of penile tumors. *Acta Cytol.* 42:1336-1340, 1998
16. Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA: The role of lymphadenectomy in penile cancer. *Urol. Oncol.* 22:236-245, 2004
17. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A: Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J. Urol.* 154:1999-2003, 1995
18. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ et al: Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J. Urol.* 170:783-786, 2003
19. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC: Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol.* 5:240-247, 2004
20. Hakenberg O, Wirth MP: Issues in the treatment of penile carcinoma. *Urol. Int.* 62:229-233, 1999
21. Tietjen DN, Malek RS: Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urol.* 52:559-565, 1998
22. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D et al: Penile carcinoma. Is ND:YAG laser therapy radical enough? *J. Urol.* 168:2418-2421, 2002
23. van Bezooijen BPJ, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DWW: Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J. Urol.* 166:1670-1671, 2001
24. Windahl T, Andersson SO: Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow-up. *J. Urol.* 169:2118-2121, 2003
25. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE et al: Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J. Urol.* 169:500-502, 2003
26. Crook J, Grimard L, Tsihlias J et al: Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. *J. Urol.* 167:506-511, 2002
27. Ficarra V, D'Amico A, Cavalleri S et al: Surgical treatment of penile carcinoma: our experience from 1976 to 1997. *Urol. Int.* 62:234-237, 1999
28. Velazquez EF, Soskin A, Bock A et al: Positive resection margins in partial penectomies. *Am. J. Surg. Pathol.* 28:384-389, 2004
29. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP et al: Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J. Urol.* 156:1637-1642, 1996
30. Mobilio G, Ficarra V: Genital treatment of penile carcinoma. *Curr. Op. Urol.* 11:299-304, 2001
31. D'Ancona CAL, de Lucena RG, de Oliveira Querne FA, Martins MHT, Denardi F, Netto NR Jr: Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J. Urol.* 172:498-501, 2004
32. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA: Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D.

- Anderson Cancer Center Experience. *J. Urol.* 167:1638-1642, 2002
33. Culkun DJ, Beer TM: Advanced penile carcinoma. *J. Urol.* 170:359-365, 2003
34. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG et al: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest oncology group study. *J. Urol.* 161:1823-1825, 1999
35. Arturo C, D'Ancona L, Botega NJ et al: Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urol.* 50:593-596, 1997
36. Shirahama T, Takemoto M, Nishiyama K et al: A new treatment for penile conservation in penile carcinoma: a preliminary study of combined

- laser hyperthermia, radiation and chemotherapy. *Br. J. Urol.* 82:687-693, 1998
37. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A et al: General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. *Urol. Int.* 65:130-134, 2000
38. Okeke AA, Bates DO, Gillatt DA: Lymphoedema in urological cancer. *Eur. Urol.* 45:18-25, 2004
39. Donnellan SM, Webb DR: Management of invasive penile cancer by synchronous penile lengthening and radical tumour excision to avoid perineal urethrostomy. *Aust. NZ J. Surg.* 68:369-370, 1998

Hírek

A Pfizer Inc. által a 2003-2004 évre meghirdetett Cardura Competitive Awards Programban a számos pályázat közül az egymástól független 3 urológus szakértő véleménye alapján összesen 5 urológiai díjat adtak ki, 1 egyesült államokbeli, 1 kínai, 1 lengyel, 1 spanyol és 1 magyar pályázatot díjaztak egyenként 15 000 dollárral, mely utóbbit dr. Lovász Sándor (Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika) nyerte el „Az alfa-1-blokkoló doxazosin felső húgyutak motilitására kifejtett hatásának vizsgálata” című pályázatával.

A díjnyertes vizsgálat során 15, nephrostomiás katétert viselő beteg felső húgyúti urodinamiás paramétereinek mérését, majd ezek doxazosin hatására bekövetkező változásának rögzítését végzik egy prospektív klinikai vizsgálatban.

A Magyar Egészségügyi Társaság, az Amerikai Magyar Orvosszövetség, a Kárpátjai Magyar Egészségügyi Dolgozók Társasága, valamint a németországi Semmelweis Társaság 2004. augusztus 25-29. között közös nemzetközi konferenciát szervezett, amelynek magyarországi helyszíne Érd-Ófalu volt.

A megnyitón jelen volt és beszédet mondott Vizi E. Szilveszter, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke, George Herbert Walker III, az Amerikai Egyesült Államok nagykövete, Németh Zsolt, a Magyar Országgyűlés Külügyi Bizottságának elnöke, Haas P. Gábor, az Amerikai Magyar Orvosszövetség elnöke és Mikola István, a Magyar Egészségügyi Társaság elnöke.

A konferencia egyik fő témája az urológiai betegségek kezelése, a daganatos betegségek szűrése volt. Az első szekcióban ezzel kapcsolatban Romics Imre pro-

fesszor az urológiai sürgősségi ellátásról tartott előadást. Ezt követte Haas professzor (Syracuse, NY) videóval kiegészített prezentációja a prosztaták epidemiológiájáról és kezelésének legújabb lehetőségeiről. A következő előadó Szutrétty Péter (Solingen, Németország) volt, aki a prosztatacarcinoma szűréséről és a németországi ambuláns ellátási viszonyokról beszélt.

Az urológiai szekciót Szűcs Miklós összefoglalója zárta, aki az onkológus szerepét foglalta össze az urológiai és egyéb daganatok és ezek következményeinek ellátásában.

A következő napokban a cardiovascularis betegségekről is szóló előadásorozat a kárpátjai Munkácson, Nagydobronyban és Aknaszlatinán folytatódott.

A hólyagműködés zavarainak gyógyszeres és fizioterápiás kezelése
Semmelweis Egyetem,
ÁOK Urológiai Klinika
2004. december 6-7.
Tanfolyamszervező: dr. Hamvas Antal

December 6. hétfő

- 9.00 A kismedence anatómiája, a hólyag működése, neurokémiaja
(Dr. Hamvas Antal)
- 10.00 A hólyag anatómiai okok miatt létrejött működési zavarainak patofiziológiája, tünetek, vizsgálati lehetőségek
(Dr. Majoros Attila)
- 11.00 Neurogén hólyagműködési zavarok, tünetek, vizsgálati lehetőségek
(Dr. Simon Zsolt)
- 13.00 Hólyagműködési zavarok gyermekkorban
(Dr. Szabó László)
- 14.00 Az urodinamiás vizsgálatok jelentősége a funkciózavarok felderítésében
(Dr. Majoros Attila)

15.00 Az urodinamiás vizsgálat – gyakorlati bemutató

December 7. kedd

- 9.00 A stressz inkontinencia gyógyszeres kezelése
(Dr. Simon Zsolt)
- 10.00 A neurogén hólyag kezelési lehetőségei
(Dr. Nagy Félix)
- 11.00 Az elektrostimuláció lehetőségei, határai
(Dr. Hamvas Antal)
- 13.00 A kismedencei izomgyakorlatok jelentősége, eredmények
- 14.00 Gyakorlati bemutató
- 15.00 Vizsga

2004. szeptember 3-4-én „International Congress on the History of Urology” konferenciát szervezett az EAU Historical Committee. Hazánkat a Bizottság tagja, Romics Imre professzor képviselte, aki a „The guestbook of the Urology Department of the Semmelweis University in Budapest: a mirror of international contacts” címmel tartott előadást. Ebben beszámolt arról, hogy a két világháború között az USA-ból 106 urológus látogatta meg a klinikát, többen, mint a környező 30 országból összesen. A társ-szerző R. Engel, az AUA – Didusch Múzeum kurátora, segítségével átvizsgálták a látogatók neveit, és közöttük számos olyat találtak, akik később Amerikában karriert futottak be. Példaként Charles Mayo szerepelt.

J. Corcos, E. Schick: Textbook of the Neurogenic Bladder most Kanadában kiadott könyvében Romics Imre, Hamvas Antal és Majoros Attila külön fejezetet írt, melynek címe: Complications related to neurogenic bladder dysfunction – II. Reflux and renal insufficiency.

A húgyhólyagbetegségek szövettani diagnosztikája

Székely Eszter dr., Kulka Janina dr., Kardos Magdolna dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Patológiai Intézet

A különböző, tüneteket, panaszokat okozó húgyhólyagbetegségek diagnosztikájában a laboratóriumi, UH, cystoscopos vizsgálatok mellett kiemelkedő szerepe van a szövettani diagnosztikának is. Annak ellenére, hogy a labor-, az UH-leletek, a cystoscopos kép birtokában az urológus nagy biztonsággal megbecsülheti az elváltozásokat okozó betegséget, a szövettani vizsgálatok eredménye olykor igen komoly meglepetéseket okozhat. A következő bekezdésekben a patológus munkájáról, a daganat-grading, -staging kapcsán felmerülő kérdésekről, a szövettani minták elemzésének különböző diagnosztikus nehézségeiről szeretnénk szólni.

Kulcsszavak: szövettani vizsgálatok, daganat-grading, -staging

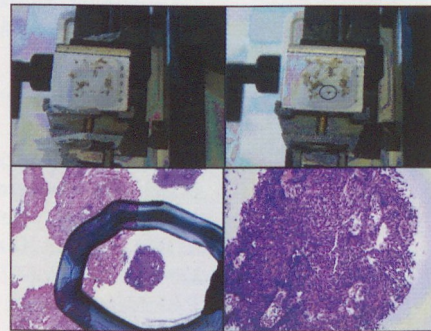
Histological diagnosis of urinary bladder diseases
Beside other methods in the diagnosis of diverse urological diseases the pathohistological examination also has a very important role. In spite of the fact, that, based on the US findings, laboratory data and cystoscopic picture, urologists can estimate the nature of the disease with high accuracy, the results of the pathohistological examinations might cause major surprises. In the followings authors try to underline the most important difficulties in the everyday work of a pathologist.

Keywords: pathohistological examinations, tumour-grading, -staging

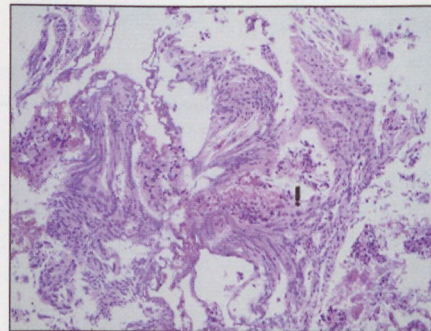
A sokféle, tüneteket, panaszokat okozó húgyhólyagbetegség diagnosztikájában a laboratóriumi, UH-, cystoscopos vizsgálatok mellett kiemelkedő szerep jut a szövettani vizsgálatoknak. Annak ellenére, hogy a labor-, UH-leletek, a cystoscopos kép birtokában az urológus nagy biztonsággal megbecsülheti az elváltozásokat okozó betegséget, a szövettani vizsgálatok eredménye olykor igen komoly meglepetéseket okozhat.

A mintákat az urológus transurethralis resectio (TUR) során nyeri, s formalinba téve adja át a kórszövettani osztálynak. A szövetdarabokból a beágyazási folyamat végén metszetek készülnek, melyeket a kórszövettani vizsgálatot végző orvos (patológus) elemez. Ez sokszor igen fáradtságos munka, ugyanis a TUR során nyert minta valamennyi darabkája blokkokba kerül, melyekből adott esetben akár 10-15 metszet is készülhet, és valamennyit gondosan meg kell vizsgálni, hogy a megfelelő diagnózis megállapítható legyen. Igen gyakran előfordul, hogy sorozatmetszetek végzésére van szükség a végleges diagnózis, grade, stage megállapításához, ugyanis a paraffinba beágyazott szövetdarabok más és más szintben helyezkednek el, és a blokkokat „mélyebbre faragva” kerülnek elő a végleges diagnózist megadó szövetrészek (1. ábra).

A diagnózis megállapításának egyik komoly nehézsége lehet a *technikai károsodás*. A mintavétel során a szövetek kinyújtása, esetleg elektrokauterrel történő meg-

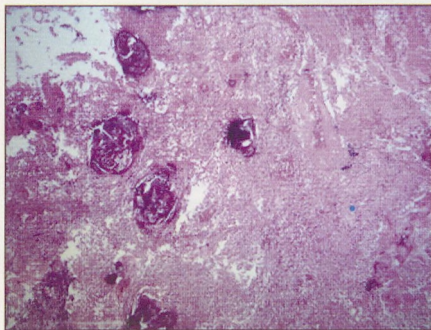


1. ábra – A bal felső sarokban egy felületesen lemet-szett blokk látható. A jobb felső blokkban bekarikázott, egyetlen kis tumorrészlet csak továbbmetszés, „mélyebbre faragás” során került a felszínre.



2. ábra Tumormentes hólyagbiopszia széli, károsodott részlete. A szövetrészet hasonló mikroszkópos képet ad, mint egy valódi transitionális sejt tumor részlete.

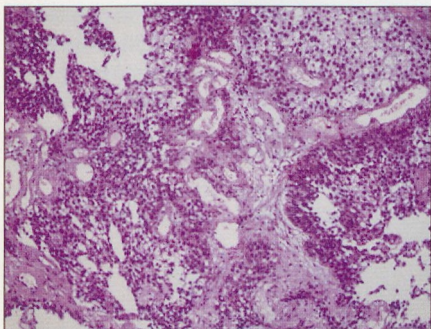
égetése miatt a szövetrészek vizsgálhatatlanná válnak. Aki ilyen mintából próbál diagnózist mondani, a fals pozitív diagnózis kockázatát vállalja (2. ábra). Nagyobb tumormassza esetén a tumor necrosist szenvedhet, mely



3. ábra
Idős nőbeteg
hólyagot kitöltő,
90%-ban az ábrán
látható necrosist
szenvedett TCC-
jának részlete.

miatt a szövettani típus, grade megállapítása lehetetlenné válhat (3. ábra).

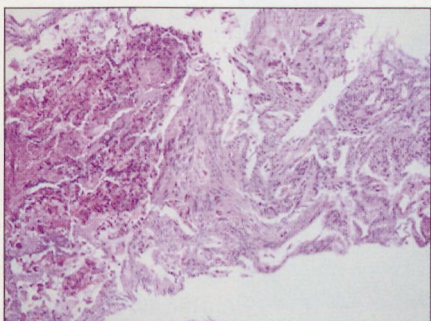
A grade megállapítását nehezíti a gyakran változó, uropatológusok által „előírt” nómenklátúra, mely mire az uro-



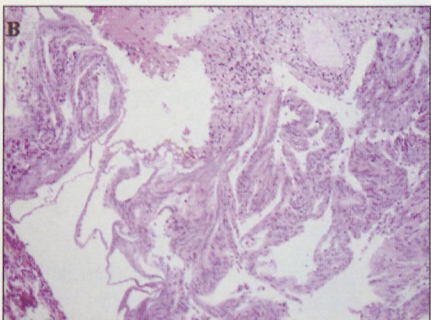
4. ábra
A károsodott,
megnyújtott, frag-
mentálódott
szövetrészekben
az invázió megál-
lapítása igen
nehézséges.

lógiában-onkológiában dolgozó szakemberek körében elterjed, már újabb nevezéktan lép életbe.

A staging vizsgálat a sok kis apró szövetdarab alapján olykor igen problémás. Nehéz megállapítani, hogy adott esetben a hámszövet infiltrációját vagy csak túl-



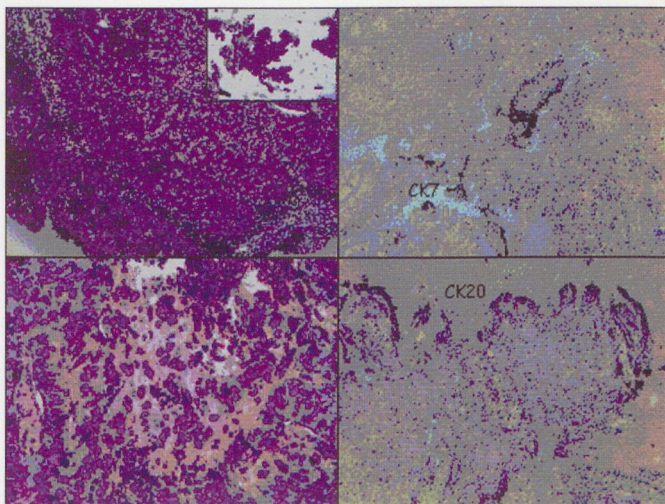
5. ábra
A.: Károsodott
transitionalis
sejtes carcinoma
részlet.



B.: Károsodott,
hólyagba törő
colon-adenocarci-
noma részlet.

ságosan szétforgácsolt, egymásra „ráúszó” szövetfragmentumokat lát a patológus (Ta, T1 kérdése) (4. ábra). A mechanikus károsodást szenvedett kötőszöveti rostok eosinophilája a simaizomrostoktól való elkülönítését nehezítheti (T1/T2 megállapítása). E kérdés eldöntésében segíthet az immunhisztokémiai reakció, mely azonban legalább két nappal eltolja a végleges lelet elkészültét, és költségesebb, mint a „sima” szövettani vizsgálat.

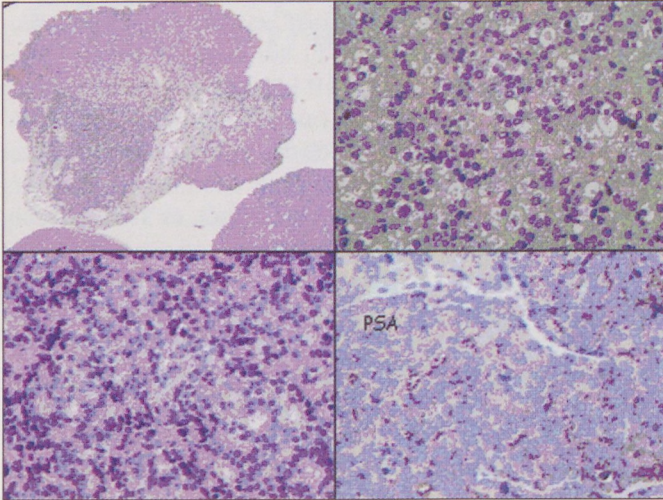
Mechanikusan károsodott, egyéb, nem transitionalis sejtes tumor is keltheti károsodott TCC benyomását. Ezért a károsodott szövetekből diagnózist adó szövettanász annak a kockázatát vállalja, hogy esetleg transitionalis sejtes carcinoma (TCC) diagnózissal illet egyéb szövettani típusú daganatot (5. ábra). Ez utóbbinak is nagy jelentősége van, ugyanis előfordulhat, hogy a TUR során nyert anyag szövettani vizsgálata derít fényt a beteg hólyagba törő colon- vagy prosztatatumorára, mely klinikailag még nem került felismerésre (6., 7., 8. ábra). Ezt azért fontos hangsúlyozni, mert bár kifejezett bosszúságot okozhat az urológus számára a „diagnózisra alkalmatlan” megjelölés a szövettani lele-



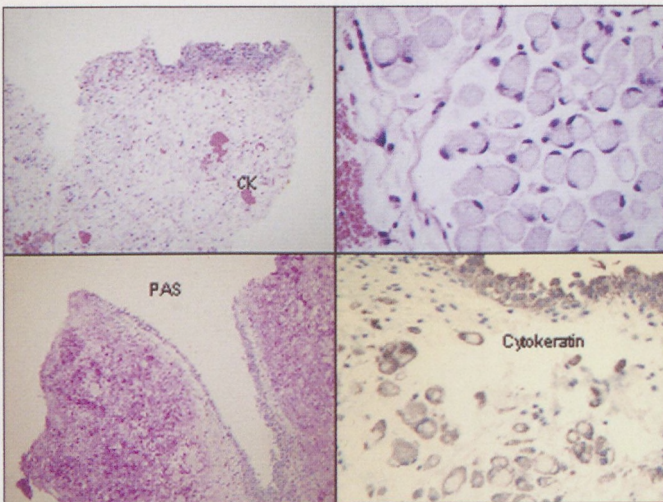
6. ábra
Papillarisnak tűnő „hólyagtumor”. A H&E kép, valamint a kiegészítő immunhisztokémiai panel alapján (cytokeratin 20+, cytokeratin 7-) egyértelműen hólyagba törő colorectalis adenocarcinómának felel meg a biopsziázott daganat.

ten, újabb mintavétel a tumorból kisebb bajt jelent a beteg számára, mint egy rossz mintából történő fals diagnózis.

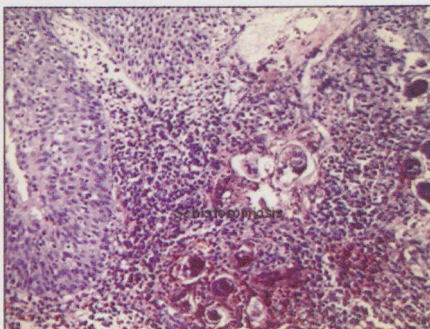
A szövettanász olykor „jó hírt” közölhet a kezelőorvossal. Jónéhány hólyagbetegség (papillaris cystitis, endometriosis) tumor gyanúját keltheti makroszkóposan. Nagy, lapos fekélyeket nem csupán húgyhólyagdaganat, de ritkábban előforduló Hunner-cystitis is okozhat. Merev hólyaggal, dysuria, állandó vizelési inger mellett nem csupán a falat alattomosan infiltráló tumor fordul elő, de akár a hólyag, akár más szerv (colon) gyulladásos betegsége is állhat az elváltozás hátterében (9., 10., 11. ábra).



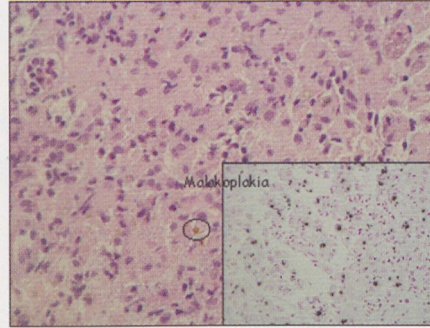
7. ábra
Hydronephrosis, merev hólyagfal. A hólyagfalat infiltráló daganat morfológiája prosztata adenocarcinomának felel meg, mely feltételezést az immunhisztokémiai reakció (PSA) is megerősít.



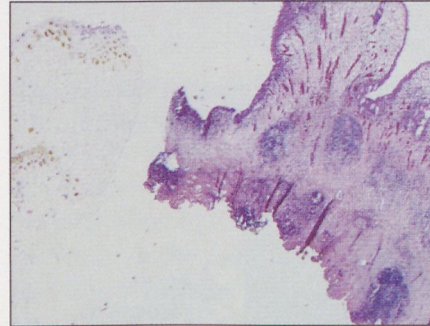
8. ábra
Merev hólyagfal. Dysuria. Ép felszíni hám alatt PAS+, cytoke-
ratin+ pecsétgyűrűsejtes tumor infiltrációja látható. A beteg
2 évvel a „hólyagtünetek” megjelenése előtt gyomorresektion
esett át, pecsétgyűrűsejtes adenocarcinoma miatt.



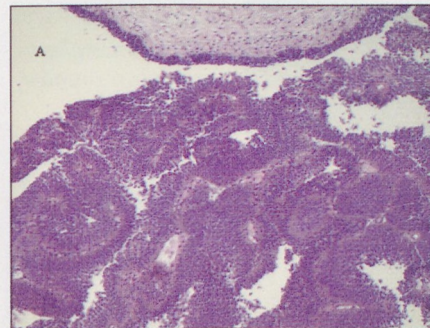
9. ábra
Vérvezelés. Merev hólyagfal. Tumor?
Dg.: Schistosomiasis, súlyos gyulla-
dással kíséve.
(A beteg 2 évvel
korábban egyipto-
mi társasutazáson
vett részt.)



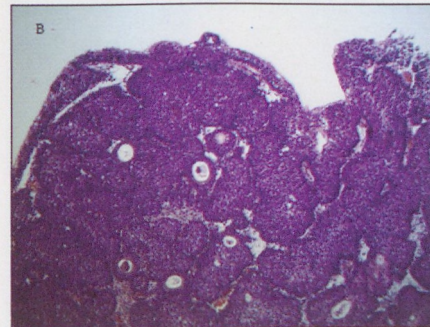
10. ábra
Dysuria. Cysto-
scoppal a hátsó fal-
lon sárgás, fekélyes
terület. TBC? Ma-
lignitás? Dg.: Mala-
koplakia. A bekari-
kázott terület egy
makrofágban látha-
tó jellegzetes zár-
vány (baktérium-
részlet?), mely
Kossa-reakcióval
feketére festődik
(insert).



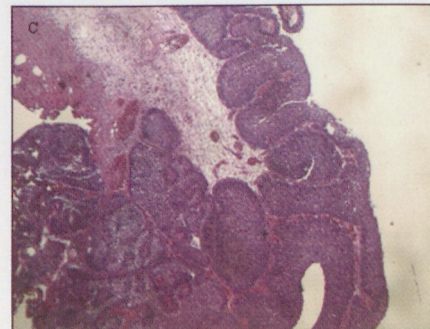
11. ábra
Dysuria. Merev hó-
lyagfal. A gyulladt
nyálkahártyarész-
letek mellett egy
növényi rost rész-
lete látható, mely
egy hólyag-colon
fistula mentén
került a hólyagba.



12. ábra
A.: Papilloma
mikroszkópos
képe.



B.: Invertált papil-
loma mikroszkó-
pos képe.



C.: TCC
mikroszkópos
képe.

A papilloma tapasztalt urológust ritkán „csap be” sima felszínével (kevésbé tapasztalt urológust néha igen), ezen elváltozás mikroszkópos képe azonban a szövettanászt komoly diagnosztikus nehézség elé állíthatja, ugyanis a papilloma Grade 1-es TCC differenciáldiagnosztikája csak papíron egyértelmű, a valóságban sokszor igen szubjektív.

Az invert papilloma a papillomához hasonló, sima felszínű elváltozást mutathat makroszkóposan. Ha a patológus a mikroszkópos képet nem ismeri fel, fals pozitív invazív TCC diagnózist születik, mely a beteg felesleges onkológiai kezelését vonja maga után (12. ábra).

A kéréslapon igen fontos a beteg kórelőzményének pontos feltüntetése (tumor makroszkópos képe, korábbi betegségek ismertetése: egyéb daganatok, korábbi TUR volt-e, korábbi kezelések, ezek ideje, komolyabb, szisztémás belgyógyászati betegségek), mely a diagnosztikus munkát segíti, felesleges, a végső leletet késleltető kiegészítő vizsgálatok végzését szükségtelenné teszi.

Mi szerepeljen a kórszöveti leleten?

- Adminisztratív adatok
- Kórelőzmény, a klinikai észlelés jelen szövettani vizsgálat értékeléséhez kapcsolódó részletei
- A szövettanra küldött minta makroszkópos leírása
- Mikroszkópos leírás
- Diagnózis (ha adható)
- Utóirat, melyben a szövettanász szabatosan leírja a diagnózis alkotásának nehézségeit, a felmerülő differenciáldiagnosztikai lehetőségeket, a végső diagnózishoz vezető „meggyőző érveit”, valamint javaslatát – amennyiben van – további mintavételre, szoros kontrollra, további vizsgálatra

Szerzők bíznak abban, hogy a fent említett szempontok figyelembe vételével, megfelelő csapatmunkával a betegek optimális gyógykezelését minél inkább elősegítő diagnosztikus munka végezhető.

Hírek

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Urológiai Klinika

ÚJABB KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK AZ UROLÓGIÁBAN

címmel tudományos ülést rendez.

A tudományos ülés időpontja: 2004. november 13. 10 óra

A tudományos ülés helye: **A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának tanterme.**
(1082 Budapest, Balassa u. 6.)

A rendezvényt a Novartis Hungária Kft és az Illyés Géza Alapítvány támogatja.

Program:

- | | | | |
|-------|--|-------|--|
| 10.00 | Bevezető
(<i>Prof. dr. Romics Imre</i>) | 12.00 | PET vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink prosztatadaganatos betegeinken (<i>dr. Tóth György, DEOEC Urológiai Klinika, Debrecen</i>) |
| 10.10 | Assessment of current imaging diagnostics in Urology (<i>Prof. J.E. Altwein, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Dept. of Urology, München</i>) | 12.20 | A bifoszfónatok szerepe az urológiai eredetű csontmetasztázisok kezelésében
(<i>dr. Szűcs Miklós, Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest</i>) |
| 10.40 | UH vizsgálatok jelentősége és szerepe az urológiában (<i>dr. Baranyai Tibor, Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház, Sopron</i>) | 12.30 | A bisfoszfónatok szerepe az urológiai eredetű csontmetasztázisok kezelésében
(<i>dr. Szűcs Miklós, Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest</i>) |
| 11.00 | 3D CT angiográfia alkalmazásának lehetősége az urológiában (<i>dr. Doros Attila, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs Klinika, Budapest</i>) | 12.30 | Kérdések, hozzászólások |
| 11.20 | Korszerű MR technikák az urológiában: MR angiográfia és urográfia
(<i>dr. Balázs György, Semmelweis Egyetem, Ér-, és Szívsebészeti Klinika, Budapest</i>) | 12.45 | Tesztvizsga |
| 11.40 | A prosztata MR vizsgálata (<i>dr. Gódey Mária, Országos Onkológiai Intézet, Budapest</i>) | 13.30 | Zárszó |

Büfé az Urológiai Klinika tantermében

Zene: Szélnótás Zenekar

Terhesség alatti vérvizelést, gyermekágyban szeptikus állapotot okozó vesetumor esete

Szendrői Attila dr.¹, Rusz András dr.¹, Riesz Péter dr.¹, Székely Eszter dr.², Kelemen Zsolt dr.¹
Semmelweis Egyetem ÁOK Urológiai Klinika¹, II. Sz. Patológiai Intézet²

Huszonnyolc éves nő terhességének 32. hetében fellépő vérvizelés háttérében húgyúti fertőzést véltek, melyet antibiotikummal kezeltek. A szülést követően akut pyelonephritis, szeptikus állapot alakult ki, amely a kombinált konzervatív terápia ellenére progrediált. Az ultrahang szokatlan vesedestrukción mutatott, amely miatt a bal oldali vese feltárása vált szükségessé. A műtét során a vese előrehaladott tumora igazolódott, melyet a szövettan anaplasticus carcinomának írt le.

Kulcsszavak: haematuria, terhesség, vesetumor, anaplasticus carcinoma

A case of renal tumour causing haematuria during pregnancy and sepsis during puerperal

A 28 year old female patient had haematuria in the 32th week of her pregnancy. She was treated by antibiotics, since a urinary tract infection was suspected. After delivery symptoms of acute pyelonephritis, then sepsis developed, and conservative therapy had no effect. Ultrasound examination showed unusual renal destruction, so nephrectomy was performed. On surgical intervention the presence of an advanced tumor of the kidney was verified, histological examination confirmed an anaplastic primary tumor of the kidney.

Keywords: haematuria, pregnancy, kidney tumor, anaplastic cancer

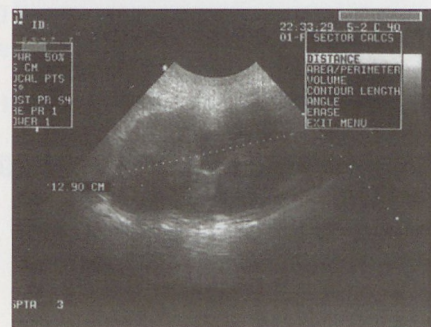
Esetismertetés

Heveny vesemedence-gyulladás?

Huszonnyolc éves nő terhességének 32. hetében, eseménytelen kórelőzményt követően makroszkópos vérvizelés miatt kereste fel nőgyógyászát. Az ekkor végzett UH-vizsgálat a bal vese alsó pólusán 26 mm-es cystát írt le. A ginekológus kolléga nem-komplikált akut pyelonephritist véleményezett és antibiotikum-terápiát kezdett, amelyet követően a beteg tünet- és panaszmentessé vált. A terminus betöltésekor eseménytelen szülés során egészséges újszülöttnek adott életet. A szülést követő második héten jelentkezett klinikánkon, mert belázasodott (39,2 °C), bal oldali vesegörcsei alakultak ki, teje elapadt.

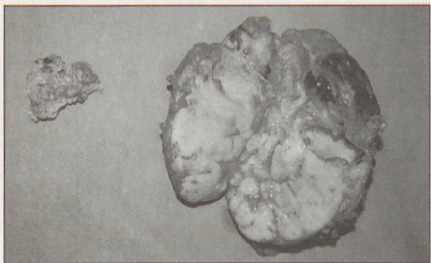
Abscedáló vesegyulladás, pyelonephritis apostematosa?

Az ekkor elvégzett UH (1. ábra) a bal oldali vesében mérsékelt üregrendszeri tágulatot és az alsó póluson hipoechogén, inhomogén, cystosus terimét írt le, valamint a jobb oldali vesében egy cystosus, 6 mm-es képletet. A beteg általános állapota a kombinált antibiotikum-kezelés ellenére fokozatosan romlott, szeptikus lázmenete alakult ki, felmerült pyelonephritis apostematosa, illetve vesetá-



1. ábra
Bal vese
UH felvétel

lyog lehetősége. Laboreltéréseiből a 125 mm/órás vörösvértest-süllyedés, a 125 mg/l-es CRP, a 82 g/l-es haemoglobinszint és a leukocyturia volt kiemelhető. Tekintettel a gyors progresszióra és a szokatlan klinikai képre, exploráció mellett döntöttünk, az akut CT-vizsgálatnak megítélésünk szerint nem lett volna terápiás konzekvenciája. Lumbalis behatolásból tártuk fel a bal vesét, amelyet a műtét során a heges retroperitoneumból csak élesen lehetett ki-preparálni. A hilusnál megnagyobbodott nyirokcsomókat észleltünk. Az eltávolított vese megnagyobbodott, 505 g-os, 13,5x8,5x5,5 cm-es volt, állományát inhomogén, szolid daganat szűrte át, amely a zsíros tokba is beterjedt, a daganat a vesemedencére is rátört (2. ábra).



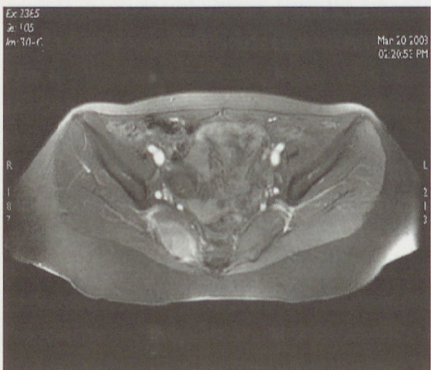
2. ábra
A bal vese
makroszkópos
képe

Vesesejtes carcinoma?

A nephrectomiát követően a posztoperatív szak zavar-talanul telt, a beteg láztalaná és tünetmentessé vált. A szövettan T3G4-es anaplasticus carcinomát írt le. Az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok az anaplasticus tumort átmeneti sejtes eredetűnek vélték, bár a hematoxilin-eozin kép alapján gyűjtőcsatorna-carcinoma lehetősége is felmerült. Az eltávolított hilusi nyirokcsomó daganatos sejteket nem tartalmazott. A műtétet követő 18. napon készült CT-felvétel a bal oldali veseágyban a második háti csigolya magasságában 3x4 cm-es terimét írt le, amely megfelelhetett a műtét során talált nyirokcsomó-konglomerátumnak, valamint a jobb vese 8 mm-es cystosus elváltozása esetén felvetette az ellenoldali vesetumor lehetőségét. A posztoperatív mellkasröntgen, valamint a csontszcintigráfia negatív eredménnyel zárult. Mindezek alapján a beteget kemoterápiás kezelésre az Országos Onkológiai Intézetbe előjegyezték. Öt hónappal a műtétet követően az Onkológiai Intézetben a tumor szövettani vizsgálatát újból elvégezték, ismételt immunhisztokémiai vizsgálatok is történtek. A szövettani diagnózis a hematoxilin-eozin festés, az újonnan elvégzett immunhisztokémiai reakciók eredménye, valamint a klinikum alapján gyűjtőcsatorna eredetű carcinoma (ductus Bellini carcinoma) volt.

Injekciós tályog?

A beteg egy hónappal a műtétet követően – a kemoterápia megkezdése előtt – jó általános állapotban tért vissza klinikánkra a jobb glutealis régió fájdalmas duzzanatával, amelyet bőrpír fedett. Mivel felmerült posztin-



3. ábra
MR-felvétel a
sacrumtájról

jekciós tályog lehetősége, sebészeti konzíliumot kértünk. Az elvégzett UH alapján a sebész a tályog lehetőségét kizárta. Mivel a beteget a jobb vesében található tumorgyanús elváltozás miatt már korábban előjegyeztük MR-vizsgálatra, kértük a felvétel glutealis régióra való kiterjesztését. Az MR-felvétel (amely 16 nappal a negatív csontizotóp-vizsgálatot követően készült) a jobb musculus piriformist beszűrő, a sacrum massa lateralisát destruáló daganatot írt le (3. ábra). Megerősítette továbbá a CT által korábban leírt, a bal oldali veseágyban retroperitonealisan elhelyezkedő, 3x4 cm-es terimét. A jobb vese 8 mm-es elváltozását egyértelműen cystának véleményezte. A beteget glutealis elváltozásával az Ortopédiai Klinikára irányítottuk, ahol a fenti elváltozást feltárták, és szövétmintát vettek belőle. A patológus az anaplasticus vesetumor áttétjét igazolta. A csontizotóp-felvételek utólagos kiértékelése során megfigyelhető volt enyhe fokú dúsulás az adott területen, amely inkább sacroileitisnek felelhetett meg, semmint az MR által diagnosztizált kiterjedt elváltozásnak. Tekintettel az MR által leírt retroperitonealis elváltozásra, az ortopédus kolléga nem javasolta a medenceresectiot.

A beteg két hónappal a nephrectomiát követően patológiás gerincfracturával került felvételre az Országos Baleseti Intézetbe, ahol CT-felvétel a thoracalis IX., lumbalis III. csigolyák lyticus áttétjeit diagnosztizálta, ezért fixációs műtétet követően lokális irradiációt alkalmaztak. A beteg jelenleg az Országos Onkológiai Intézetben részesül onkológiai kezelésben.

Megbeszélés

A heidelbergi beosztás (1997) öt csoportba osztja a vesecarcinomákat szövettani felépítésük és kromoszomális eltéréseik alapján: közönséges, papillaris, chromophob, gyűjtőcsatorna eredetű, valamint meghatározhatatlan eredetű vesesejtes rákra (1). A ductus Bellini carcinoma az összes rosszindulatú vesedaganat mindössze 0,4-2,6%-át adja, és a vese gyűjtőcsatornáinak hámból indul ki (2). A többi vesesejtes carcinománál lényegesen rosszabb indulatú, mind helyi kiterjedését, mind lymphogen, haematogen áttétképzését illetően. A diagnózis megállapításának időpontjában igen gyakran már előrehaladott folyamattal állunk szemben, ennek megfelelően igen rövid túléléssel számolhatunk (3). A daganat általában lymphogen úton a paraaorticus és a paracavalis nyirokcsomókba ad áttétet, míg haematogen úton a máj, a tüdő és a csont a távoli metasztázisok predilekciós helyei. Előrehaladott folyamat esetén a súlyvesztés, a csontáttétek lehetnek a betegség első jelei, a primer tumor tünetszegény. A diagnosztikában vezető szerepet tölt be az UH, a CT (4). A sporadikus, fiatalokban (40 év alatt) jelentkező esetekben a várható túlélés és a szükséges terápia nem tér el a későbbi életkorban jelentkező daganatokétól (5).

Jelen esetben a negatív családi anamnézis ellenére a daganat agresszív viselkedése és korai, 28 éves korban történő jelentkezése hasonlatosságot mutat a familiáris tumorkéhoz. A továbbiakban ezért genetikai vizsgálat elvégzését is fontosnak tartjuk, hiszen annak pozitív eredménye esetén a gyermek további vizsgálata, szoros utánkövetése válhat szükségessé.

Terhesség során jelentkező láz, vesetáji érzékenység, görcsök, vérvizelés esetén mindenképpen szükséges elvégezni a vese UH-vizsgálatát, mert urológiai betegség, leggyakrabban kő, gyulladás fordulhat elő, de mint látjuk, daganat is. A vesét diffúzan infiltráló tumoroknál azonban az ultrahangvizsgálat nem mindig ad egyértelmű diagnózist, hiszen esetünk kapcsán is csak a műtét során vált egyértelművé, hogy rosszindulatú daganattal állunk szemben. CT-vizsgálat, intravénás urographia elvégzése pedig terhesség alatt a sugárterhelés miatt nem ajánlott.

A csontszcintigráfiás vizsgálat esetünkben nem jelezte egyértelműen a sacralis, illetve a gerincáttéteket. Ennek okaként feltételezhetjük a daganat gyors progresszióját (hiszen az áttétek felismerése előtt 3 héttel történt a szcintigráfia), és előfordulhat, hogy egyes tumorok (pl. myeloma multiplex) csontáttétei kevésbé okoznak dúsulást. Anaplasticus, valamint ductus Bellini tumorok esetén az irodalomban erre vonatkozó utalást nem találtunk.

A folyamat szisztémásan előrehaladott volta miatt esetünkben, sajnos, sem a retroperitonealis nyirokcsomók eltávolításának, sem a távoli áttétek sebészi kezelésének nem volt már létjogosultsága, e beavatkozások a túlélést

és az életminőséget pozitívan már nem befolyásolhatták (3, 6, 7).

Az immunhisztokémiai vizsgálatok az anaplasticus daganatok diagnosztikájában igen jelentősek, hiszen csupán a hematoxilin-eozin festés alapján gyakran nem dönthető el egyértelműen a tumor eredete (differenciálódási iránya). Egyes esetekben azonban, mint a jelen esetben is, az immunhisztokémiai reakciók eredménye félrevezető is lehet. Esetünkben az első szövettani vélemény anaplasticus transitiocellularis carcinoma volt. E diagnózist a patológus a tumor hematoxilin-eozin festése mellett az egyik immunhisztokémiai reakció eredményére alapozta (vimentin-negativitás, mely transitiocellularis sejtes tumorban negatív, ductus Bellini carcinómában általában pozitív). A tumor patológiai revíziójakor azonban – öt hónappal a műtétet követően – újabb kiegészítő immunhisztokémiai reakciók végzése során a vimentin-negativitás ellenére a végső diagnózis ductus Bellini carcinoma lett. Mivel az onkológiai kezelést a szövettani diagnózis határozza meg, rendkívül fontos az alapos hisztológiai vizsgálat, immunhisztokémiai reakciókkal kiegészítve. Szükséges lehet elektromikroszkópos, illetve egyes esetekben kiegészítő tumorgenetikai vizsgálatok végzése is. Sajnos esetünkben a kérdés akadémikus jellegű volt, hiszen ennyire előrehaladott állapotban sem differenciálatlan transitiocellularis tumor, sem ductus Bellini carcinoma esetén nem áll rendelkezésre a beteg életminőségét vagy túlélését érdemben befolyásoló, szövettan-specifikus terápia (3, 6, 7, 8).

Irodalom:

1. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B et al: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J. Path.* 183:131, 1997
2. Antonelli A, Portesi E, Cozzoli A, Zanotelli T, Tardanico R, Balzarini P, Grigolato PG, Cosciani Cunico S: The collecting duct carcinoma of the kidney: a cytogenetical study. *Eur. Urol.* 43:680–685, 2003
3. Mejean A, Roupert M, Larousserie F, Hopirtean V, Thiounn N, Dufour B: Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *J. Urol.* 169:1287–1290, 2003
4. Belldegrun Arie, deKernion JB: Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ES (Eds): *Campbell's Urology*. 7th

Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1998, Vol. 3, Chapt. 76, pp. 2283–2327

5. El Fettouh HIA, Cherullo E, El-Jack M et al: Sporadic renal cell carcinoma in young adults: presentation, treatment and outcome. *Urology* 60:806–810, 2002
6. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML: Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 27:612–624, 2003
7. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FMJ: Metastectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur. Urol.* 35:197–203, 1999
8. Mickisch GHJ: Rational selection of a control arm for randomised trials in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 43:670–679, 2003

Hírek

A XV. FUN 2004. november 13-án, szombaton 10 órai kezdettel, a megszokott helyen kerül megrendezésre (Simmelweis Egyetem Neurológiai Klinika könyvtára; 1082 Budapest, Balassa u. 6.). Témája: A korszerű képzőképző eljárások az urológiában.

A Simmelweis Egyetem felterjesztése alapján Kelemen Zsolt tudományos, oktatói és kutató

tó tevékenységének elismeréseként egyetemi tanári kinevezésben részesült. A professzori kinevezést a Magyar Tudományos Akadémián 2004. szeptember 1-jén Mádl Ferenc köztársasági elnöktől vehette át. Gratulálunk!

2004. október 29-november 2. között Bécsben tartja ülését az ESMO (European Society for Medical Oncology). Keretein belül október

30-31-én a betegek által szervezett szemináriumokat bonyolítják le. A civil szervezetek gyűlésén a rákbetegeket érintő kérdések gyakorlati megvalósítását vitatják meg.

Romics Imre professzort a *European Urology Today* nemzetközi folyóirat 2004 júniusában szerkesztőbizottsági tagjai közé választotta.

Az antibiotikum-kezelés jelentősége és szempontjai a daganatos betegek húgyúti fertőzésében

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika

A szerző ismerteti az urológiai infekciók gyakoriságát, és részletesen tárgyalja az egyes urológiai szervek daganatos megbetegedéseiben előforduló infekciók okait.

Kulcsszavak: urológiai infekciók, antibiotikum-kezelés

Significance and aspects of antibiotic treatment in the UTI of patients with urological malignant disease

The author discusses the frequency of the urinary tract infections, and the exciting cause of the UTI of the urological organs with malignant disease.

Keywords: urinary tract infections, antibiotic treatment

Az urológiai rendeléseken a betegek jelentős része húgyúti infekció miatt jelentkezik. Nem csökken az intézeti ellátást igénylő, komplikált húgyúti infekciókban szenvedő betegek száma sem. A húgyúti infekció a leggyakoribb infekció. Az USA-ban 7 millió orvos-beteg találkozást és 1 millió sürgősségi kezelést regisztrálnak évente (1). Több mint 1 millió, katéter okozta nosocomialis infekció is előfordul minden évben. A világon évente 150 millió húgyúti infekció lép fel, aminek kezelési költsége 6 milliárd dollár (2).

A férfiak alsó húgyúti infekciói, a prostatitis és a vesiculitis különböző megjelenési formái még sokáig jelentenek diagnosztikus és terápiás nehézséget az urológusoknak. Nincs nő, akinek 40 éves koráig legalább egyszer ne lenne cystitis. Az egyre változatosabb bakteriológiai és rezisztencia paletta miatt egyre gyakrabban fordul elő recidív és terápiás sikertelenség.

A komplikált urológiai infekciók számát a széles körben alkalmazott endoszkópos beavatkozások és azok szövődményei, tehát iatrogén infekciók is növelik. A kismencedei daganatok, kövek, fejlődési rendellenességek okozta komplikált infekciók száma sem csökken.

A daganatokhoz társuló infekciók kezelése problematikusabb és kevesebb sikerrel is kecsegtet. Figyelembe kell venni a daganatokhoz társuló vesefunkció-csökkenést, az egyéb társuló betegségeket, a májfunkció-változást. Diabetes fennállása általában még tovább komplikálja a betegséget és a terápiát. Az sem közömbös, hogy a beteget kezeltek-e citosztatikummal és/vagy röntgensugárral. Gondolnunk kell arra is, hogy az infekció fenntartója részben egészen maga a daganat, ezért hosszú távú antibiotikum-kezelésre számíthatunk.

Az antibiotikumok kiválasztása, orális vagy parenterális alkalmazása, a dózis, a kezelési idő, az infekció kontrollálása gyakorlatot kíván, és maximálisan a betegre szabottan, egyénenként kell alkalmazni.

Vesedaganatok

A vesedaganatok – bár betörhetnek az üregrendszerbe – ritkán okoznak elfolyási akadályt. Fordítva is ritkán fordul elő, hogy kő vagy más okozta pyonephros miatt végzett nephrectomia szövettani vizsgálata tumort fedez fel.

A pyonephros nem mindig húgyhólyag vagy prosztata – azaz urológiai – eredetű, hanem gyakran vastagbél- vagy nőgyógyászati daganatok okozta ureterobstrukció talaján lép fel felső húgyúti infekció.

Pangás, láz nélküli esetekben a választandó antibiotikum legyen az uropatogén törzsekre hatásos, kellő koncentrációja legyen mind a vérben, mind a vizeletben. Orális cefixim-terápia megfelelő – nincs fotoszenzibilizáló hatása, nincs ismert interakciója más antibiotikummal és citosztatikummal; a beteg-compliance szempontjából fontos, hogy dózisa napi egyszer 2 tablettá. A pangással és lázzal jelentkező betegnél stentfelhelyezés, gyakrabban percutan nephrostomia a megfelelő terápia. Bár az életveszélyes szeptikus állapot a vizeletdeviálással megoldást nyer, a kettős J vagy percutan behelyezett mono J katéter újabb okot jelent az infekció fenntartására. A punkció során nyert vizelet bakteriológiai vizsgálata alapján kezeljük tovább a beteget.

Hólyagdaganatok

Nagyobb vagy multiplex, obstrukciót okozó, necroticus felszínű tumor gyakran jár infekcióval. Negatív vizelettel, transurethralisan, a sterilitás kautélai mellett operált beteg vizelete rövid katéterviselés után nagy valószínűséggel steril marad, kezelés nem szükséges.

Ha már műtét előtt fennáll az infekció, akkor helyes, ha a tervezett transurethralis resectio előtt antibiotikum-kezelést végzünk és a teljes resectio után azt néhány napig – amíg a vizelettenyésztés baktériummentességet nem mutat

– folytatjuk. Nagyobb gond, ha a daganat nagy kiterjedésű, esetleg nem is sikerül egy ülésben eltávolítani. A második vagy végleges ülésig a pyuria biztosan fennáll, minden valószínűséggel panaszt is okoz, ezért kezelendő.

Reflux miatt felszálló fertőzésre kell gondolni, ha a tumor a szájadékon ül, azt resecáljuk, kiváltképpen, ha intramuralis uretertumort resecálunk transurethralisan.

Perforáció gyanú, mély resectio esetén antibiotikum-kezelés már csak a hosszabb ideig benntartott katéter miatt is indokolt.

Az előzőekben már említettük, hogy ureterobstrukció, lezárt vagy pangó vese, ha abban a vizelet inficiált, vesemenede-gyulladást okoz. Általában magas lázzal, az akut pyelonephritis összes tünetével jelentkezik. Idős, diabeteses betegnél, vagy ha az obstrukció lassan, fokozatosan alakul ki, gyakran csak fáradtsággal, elesettséggel, magas vörösvérsejt-süllyedéssel, anaemiával, sápadtsággal jár a betegség, láz és akut tünetek nélkül. A behelyezett percutan drénen kiürülő bűzös, gennyes vizelet bizonyítja feltételezésünket, a pyonephrost. A vese drenálása életmentő, antibiotikum nem helyettesítheti, de a percutan nephrostomiát ki kell egészíteni antibiotikum-kezeléssel.

A cystectomiákat követő infekció a deviáció fajtájától és az ureterek beültetésének technikájától függ. A hólyagba beültetett ureterben előfordulhat reflux, főleg a már eleve kitágult, pangott, vaskos ureterben. Ha az uretereket az orthotopicusan elhelyezett vékonybél-hólyagba ültetjük be, reflux valószínűsége nem nagy, de ha sigmatasakba, ahol a széklet vizelettel keveredik, az infekció rizikója nagyobb. Szerencsére jó ureter-implantáció technikával a reflux elkerülhető, és a betegek túlnyomó többsége panasz- és infekciómentesen él.

Prosztata-daganat

A prosztatarák infekcióval akkor járhat, ha a betegnek vizeletretenciója van. A vizelet residuum esetén is túlnyomó részben steril, sőt ez nem változik TUR után sem. Jelentős vizeletretenció esetén ugyanúgy transurethralis prosztata-resectiot kell végezni, mint jóindulatú daganat esetén. Pyuria a műtét után fennáll, de ritkán társulhat infekcióval, melyet a vizelettenyésztési eredmények bizonyíthatnak.

A radikális prostatectomia steril műtét. A műtét után a katéter sokáig, 8-14 napig is a hólyagban van. Infekció fordulhat elő hosszabb ideig fennálló és főleg jelentős extravasatum esetén. Ennek jele, ha a drénen keresztül napokig vizelet is ürül. Ilyen esetben tályog kialakulásának megelőzése céljából antibiotikum-kezelés javasolt.

Irodalom:

1. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic status. *AMJ* 113(1A):55–135, 2002
2. Stamm EW, Norrby SR: Disease panorama and challenges. *J. Inf. Dis.* 183(Suppl):51–54, 2001
3. Ludwig E: Cefixim, 2004-es helyzetjelentés. *Orvostovábbképző Szle, Suppl.*, 2004. márc. 1.

Heredaganatok műtéti kezelésekor magas castratio, de még RLA esetén sem kell infekcióval számolni, csak kivételesen fordulhat elő.

Hügycső-, péniszdaganatok gyakran felülfertőződnek. Péniszdaganatok esetén a lymphadenectomia után – főleg ha bőrnecrosis, sebgyógyulási zavar lép fel vagy nyirokcsomócsorgás áll fenn – másodlagos infekció felléphet.

Megbeszélés

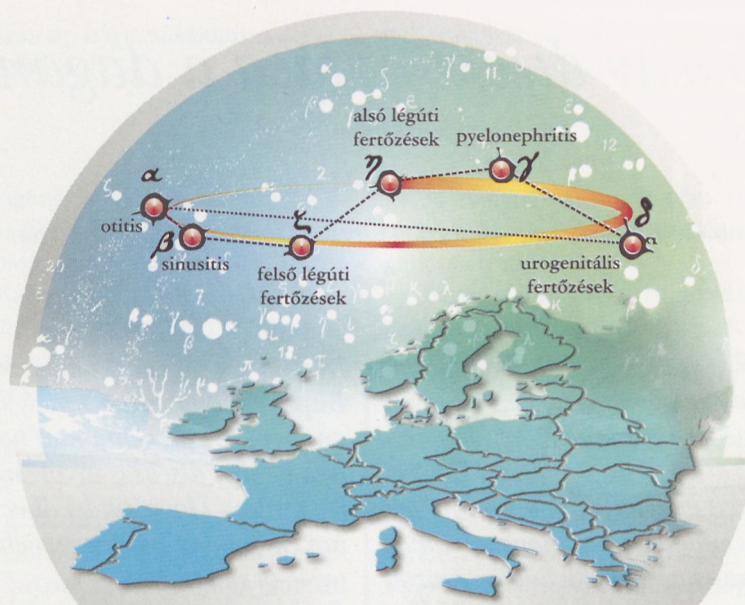
A nem komplikált urológiai infekciókban 60-80%-ban, a komplikált infekciókban 40-50%-ban a leggyakoribb kórokozó az *E. coli*. Az *E. coli* cefalosporin-rezisztenciája alacsony (1%), ezért a cefalosporinok szerepe a húgyúti infekciók gyógyításában igen jelentős. Az *E. coli* cotrimoxazol-rezisztenciája 25%, ampicillin- és tetracyclin-rezisztenciája 45-50%, fluorokinolon-rezisztenciája 5% körüli (3). Az *E. coli* mellett gyakran fellépő Proteus- és Klebsiella-fertőzés esetén is alacsony a cefixim-rezisztencia aránya, a fluorokinolonokéhoz hasonló (4).

Az alábbi antibiotikum-kezelési lehetőségek állnak rendelkezésünkre:

- Sulfonamid, sulfamethoxazol és trimethoprim kombináció. Enterococcusra és Pseudomonas törzsekre kevésbé hatnak, nem komplikált infekciókban jól alkalmazhatók, azonban daganatos betegnél az infekció ritkán nem komplikált.
- A fluorokinolonok csak részlegesen hatnak a Streptococcusokra. Gyermekekben és terhességben nem ajánlottak. Prosztátában, mellékvesében magas koncentrációban detektálhatók, ezen szervek gyulladásaiban is alkalmazhatók.
- A nitrofurantoin gastrointestinalis mellékhatásai gyakoriak.
- Az aminoglikozidok széles körben alkalmazhatók. Nephro-, vestibulo- és ototoxicitásuk miatt szoros betegellenőrzés szükséges.
- A penicillinekkal szemben sok a rezisztencia, klavulánsavval kiegészítve ez kivédhető (5).
- A cefalosporinok hatásosak a legtöbb uropatogén kórokozóra. Hatásuk a „generációkkal” összefügg.
- Nem szeptikus, parenteralis kezelést nem igénylő esetben a cefixim az urológiai daganatok minden fajtájában alkalmas lehet, ezért alkalmazása kifejezetten ajánlott. Szeptikus esetekben parenteralis kezelés után Suprax® orális terápiára kell áttérni (switch terápia).

4. Székely É: Cefixim, változó pozíció: a rezisztencia és klinikai indikáció. *Orvostovábbképző Szle, Suppl.* 2004. márc. 2-5.

5. Nyirády P: Felső húgyrendszeri gyulladások. In: Romics I (szerk): *Pharmindex Zsebkönyv, Urológia*, 2003. pp. 9–15



Suprax[®]

c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
 Operatív Marketing Osztály: 431-4026 • www.richter.hu • www.suprax.hu
 További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

A zoledronsav direkt hatása a daganatsejtekre

Szűcs Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika

A biszfoszfonátokat széles körben alkalmazzák a tumor kiváltotta osteolysis, valamint az egyéb betegségek miatti osteoporosis kezelésére, újabban megelőzésére.

Kevésbé ismert azonban a daganatos sejtekre kifejtett direkt hatásuk, amely napjainkban intenzív kutatás tárgya. A zoledronsav humán sejtvonalon igazolt tumor-ellenes hatása új perspektívát nyithat a klinikai alkalmazásban.

Kulcsszavak:

biszfoszfonátok, direkt tumorelles hatás

Direct effect of zoledronic acid for tumour cells
Bisphosphonates are widely used in treatment and recently prevention of tumor induced osteolysis and benign diseases involving excessive bone resorption. However, its direct effect on tumour cells not excessively known, which is nowadays an intensive topic of research.

Proved effects of zoledronic acid against tumour on human cell line could open new perspective in clinical practice.

Keywords: bisphosphonates, direct antitumour effect

Bevezetés

A csontáttétet okozó daganatok kezelésére a biszfoszfonátokat egy ideje eredményesen alkalmazzák, mivel gátolja a csontfelszívódást (1). Az új, nitrogéntartalmú biszfoszfonátok effektusa nagyságrenddel jobb az alapvegyületénél (2, 3), az osteoclastok apoptoticus és antiproliferatív hatásán keresztül csökkentik a tumor által kiváltott csontdestrukciót (4). Újabb vizsgálatok igazolták, hogy ezek a vegyületek a progressziót is befolyásolják, fájdalomcsillapító hatásuk van és csontáttétet megelőző hatással rendelkeznek (5, 6).

A fenti folyamatok biokémiai mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, a bonyolult láncolatban az osteoclastok tevékenységén kívül szerepet játszanak az osteoblastok és a stromasejtek által termelt citokinek hatásai is (7-11).

A zoledronsav alkalmazásának köszönhetően a csontrendszeri szövődmények száma emlő- és prosztatadaganatoknál is csökkenthető, amely az életminőségi mutatók javulása mellett a kezelési költség csökkentésében is megmutatkozik (12-14).

Az utóbbi évek kutatásai a biszfoszfonátok tumorsejtekre kifejtett direkt hatására irányultak. Az összetett biológiai folyamat pontos értelmezése állatkísérletekben és humán sejtvonalakon végzett in vitro kísérletekben indult el (15-17).

Az antitumoralis hatásokat feloszthatjuk anti-tumor, anti-invazív, valamint anti-angiogenetikus és csontáttétre kifejtett hatásokra.

A leírt folyamatok pontos részleteinek követése az ezzel foglalkozó szakemberek számára is kihívás, magunk részéről az elvek felvetítését irányoztuk elő, megjelölve az irodalmi forrásokat.

In vitro tumorelles hatás

A zoledronsav daganatsejtekre kifejtett hatása számtalan bonyolult, részleteiben csak kevésé tisztázott mechanizmuson keresztül érvényesül (18).

Legvalószínűbb, in vitro kísérletekben alátámasztott hatása a *daganatsejt proliferációjának és túlélő képességének csökkentése* (15, 19). Ugyanakkor meghatározó fontosságú a *daganatsejt apoptózisának indukciója*, amelynek egyre több mozzanata vált érthetővé (18, 20).

A gyakorlatban talán legnagyobb jelentőséggel a *tumorelles gyógyszerek hatásának növelése* bír. In vitro körülmények között egyértelműen bizonyítottnak látszik a különböző citosztatikumok, szteroidok és antiösztrogének hatásának potenciózása is nitrogéntartalmú biszfoszfonát jelenlétében (21, 22).

A metasztatikus potenciál csökkentése

Humán sejtvonalakon in vitro kísérletekben igazolódni látszik ez a meghatározó jelentőségű folyamat. Ennek fontos eleme a *sejtadhézió csökkentése a mineralizált és nem mineralizált csontmátrixhoz* (23-26). *A biszfoszfonátok csökkentik az extracelluláris mátrixba történő daganatsejt-inváziót is*

(27). *Ennek egyik mechanizmusa az, hogy csökkentik a metalloproteináz szekrécióját és aktivitását* (15).

Anti-angiogenetikus hatás

A daganat-indukált angiogenezis manapság talán a legtöbbet kutatott folyamat (28, 29). A biszfoszfonátok angiogenezisgátló hatásukat a basic fibroblast growth factor (bFGF) expressziójának gátlásán keresztül fejtik ki, és állatkísérletekben így csökkentik az angiogenezis folyamatát, amelyben meghatározó szerepe van a vascularis béta3-integrin funkciónak is (30, 31).

Csontáttétekre kifejtett hatások

Mivel a legtöbb esetben a biszfoszfonátokat daganatos betegségek csontmetasztázisainak kezelésére alkalmazzák (myeloma, emlőtumor, prosztatatarák), fontos ismerni az áttéti daganatsejteken megnyilvánuló direkt hatásait (15, 23, 32), melyek az alábbiak:

- csökkentik a tumor-indukált osteolysist,
- csökkentik a csontlaesiók számát és méretét,
- növelik a tumorsejt-apoptosist a csontokban,
- csökkentik a tumorsejt-markerek szintjét.

Amennyiben igazolódna, hogy a fenti hatások nemcsak a csontáttétekre érvényesek, hanem más szervi áttétekre is, a zoledronsav alkalmazásával befolyásolni lehetne a bete-

gek túlélését is, amely új alkalmazási lehetőségeket nyithat meg ezen jól ismert daganatgyógyszer számára (19, 33-35).

Összegezve

A nagyhatású nitrogéntartalmú biszfoszfonátok az újabb kísérletek adatai alapján direkt hatással bírnak a daganatsejtekre is.

Ezek a hatások a tumorsejt-proliferációt csökkentik, negatívan hatnak a tumorsejtek metasztázisok aktivitására és növelik a citosztatikus szerek effektivitását.

A jövő perspektívái

A fenti adatok biztatóak egy régebben használt gyógyszer szélesebb klinikai bevezetésére. Az in vitro és állatkísérletekben igazolt eredmények pontos identifikálására még további vizsgálatok szükségesek.

Ilyenek lehetnek:

- a különböző gyógyszerek és ezek kombinációinak alkalmazása a dózisok függvényében (36),
- az anti-tumor hatás pontosítása: a direkt és indirekt osteoclast-gátlás tisztázása (15, 37),
- az immunmodulátor hatás vizsgálata: a gamma/delta T-sejtek stimulációjának további elemzése (38, 39),
- a biszfoszfonátokkal végzett radioszenzitizáció lehetőségének kutatása.

Irodalom:

1. Carlin BL, Adriole GL: The natural history, skeletal complications, and management of bone metastasis with prostate carcinoma. *Cancer* 88(Suppl):2989, 2000
2. Rosen LS, Gordon D, Kamiski M: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. *Cancer J*. 7:377, 2001
3. Fromigué O, Lagneaux L, Body J-J: Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 15:2211-2221, 2000
4. Romics I: A biszfoszfonátok (zoledronsav) jelentősége a prosztatatarák csontmetasztázisainak kezelésében. *Uroonkológia* 1:30-31, 2004
5. Saad F, Gleason DM, Murray R: A randomised, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94:1458, 2002
6. Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL: Disease modifying and antinociceptive effects of bisphosphonate zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* 100:219-229, 2002
7. Bergstrom JD, Bostedor RG., Masarachia PJ et al: Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch. Biochem. Biophys.* 373:231-241, 2000
8. van Beek E, Pietermann E, Cohen L et al: Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit isopentenyl pyrophosphate isomerase/farnesyl pyrophosphate synthase activity with relative potencies corresponding to their antiresorptive potencies in vitro and in vivo. *Biophys. Res. Comm.* 255:491-494, 1999
9. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H: Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J. Clin. Invest.* 91:2004-2011, 1993
10. Nishikawa M, Akatsu T, Katayama Y: Bisphosphonates act on

- osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures. *Bone* 18:9-14, 1996
11. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL: Bisphosphonates induce osteoblast to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137:2324-2333, 1996
12. Sheldby D, Jashina I, Dareva G: Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J. Urol.* 171:1537-1542, 2004
13. Hillner BE, Weeks JC, Desch CE: Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: cost effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol.* 18:72, 2000
14. Hilner BE: Pharmacoeconomic issues in bisphosphonate treatment of metastatic bone disease. *Semin. Oncol.* 28:64, 2001
15. Bezzi M, Hashim M, Bieler G: Cells to tumor necrosis factor induced programmed cells death. *J. Biol. Chem.* 278:43603-43614, 2003
16. Shipmann CM, Rogers MJ, Apperley JF: Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: A novel anti-tumor activity. *Br. J. Haematol.* 98:665-672, 1997
17. Derenne S, Amiot M, Barillé S: Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J. Bone Miner. Res.* 14: 2048-2056, 1999
18. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL: Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br. J. Cancer* 82:1459-1468, 2000
19. Senaratne SG, Mansi JL, Colson KW: The bisphosphonate zoledronic acid impairs membrane localisation and induces cytochrome c release in breast cancer cells. *Br. J. Cancer* 86:1479-1786, 2002
20. Kurokawa H, Nishio K, Fukumoto H: Alteration of caspase-3 in wild type MCF-7, breast cancer cells. *Oncol. Rep.* 6:33-37, 1999

21. Schaller MD: Biochemical signals and biological responses elicited by the focal adhesion kinase. *Biochim. Biophys. Acta* 1540:1-21, 2001
22. Kabir J, Lobo M, Zachary I: Staurosporine induces endothelial cell apoptosis via focal adhesion kinase dephosphorylation and focal adhesion disassembly independent of focal adhesion kinase proteolysis. *Biochem. J.* 367:145-155, 2002
23. van der Pluijm G, Vloegraen H, van Beek E: Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J. Clin. Invest.* 98:698-704, 1996
24. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *Pharmacol. Exp. Ther.* 302:1055-1061, 2002
25. Magnetto S, Boissier S, Delmas PD et al: Additive antitumor activities of taxoids in combination with the bisphosphonate ibandronate against invasion and adhesion of human breast carcinoma cell to bone. *Int. J. Cancer* 83:263-269, 1999
26. Jung A, Bisaz S, Fleisch H: The biading of pyrophosphate and two bisphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calif. Tissue Int.* 11:269-280, 1973
27. Boissier S, Magnetto S, Frappart R: Bisphosphonates inhibit prostate carcinoma cell adhesion to unmineralised and mineralised bone extracellular matrices. *Cancer Res.* 57:3890-3894, 1997
28. Wood J, Bonjean K, Ruetz S: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J. Pharmacol.* 302:1055-1061, 2002
29. Folkmann J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.* 1:27-31, 1998
30. Wood JM, Bold G, Buchdunger E: A novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth-factor induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res.* 60:2178-2189, 2000
31. Eliceiri BP, Cheresh DA: Role of alpha v integrins during angiogenesis. *Cancer J.* 6(Suppl 3):245-249, 2000
32. Blot E, Denoyelle C, Soria JC: A new mechanistic action of zoledronic acid in the prevention of breast cancer bone metastasis: both decreased cell motility and SDF1 directed cell migration. *Eur. J. Cancer Suppl* 2:127, 2003
33. Diel IJ, Solomayer E, Costa SD: Reduction of new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Engl. J. Med.* 339:357-363, 1998
34. Sarto T, Blomqvist C, Virkkunen P: Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 19:10-17, 2001
35. Kohn EC, Liotta LA: *Comprehensive textbook of oncology*, 2nd Ed, 1991, pp. 131-137
36. Lejeune F, Rüegg C, Lienard D: Clinical applications of TNF-alpha in cancer. *Curr. Opin. Immunol.* 10:573-580, 1998
37. Piper K, Boyde A, Jones SJ: The effect of ADP on the resorptive function of osteoclasts of known nuclear number. *Calif. Tissue Int.* 54:56-61, 1994
38. Yilmaz A, Bieler G, Spertini O et al: Pulse treatment of human vascular endothelial cells with high doses of tumor necrosis factor and interferon-gamma result in simultaneous synergistic and reversible effects on proliferation and morphology. *Int. J. Cancer.* 77:592-599, 1998
39. Baker SJ, Reddy EP: Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 17:3261-3270, 1998



- gyulladáscsökkentő
- mérsékli a congestiót
- csillapítja a prostatitis tüneteit

Pollstimol – rozspollen a prostatagyulladás terápiájára

Pollstimol
Roggenpollen für die Prostata



Javallatok: Akut és krónikus, nem bakteriális eredetű prostatitis, prostatovesiculitis, urethritis. Benignus prostata hyperplasia esetén fellépő vizeletürítési zavarok. **Adagolás:** a kezelés első hetében napi 3x2 tablettát, a második héttől kezdve naponta 3x1 tablettát étkezés után, kevés vízzel bevenni. Az urogenitális terület krónikus gyulladásának hosszan tartó kezelésére napi 3x1 tablettát. A panaszok átmeneti erősödésénél az adag 3x2 tablettára emelhető. **Szakmai információ:** Strathmann Képviselet, 1133 Budapest, Ipoly u. 5/F. Telefon: 320-2865 Fax: 320-2867

Urológiai betegségek fájdalomcsillapítása II.

Telekes András dr., Hegedűs Márta dr.

Országos Onkológiai Intézet

A közlemény a malignus és nem malignus urológiai betegségekhez tartozó fájdalmak jellemző típusait, ezek mechanizmusát, illetve terápiás lehetőségeit foglalja össze. Az egyes kórképekben alkalmazott empirikus kezelések leírásán túl a daganatos eredetű fájdalom csillapításának alapjai is ismertetésre kerülnek.

Kulcsszavak: fájdalomcsillapítás, urológiai fájdalom, daganatos fájdalom.

Pain treatment of urological patients 2nd part

The mechanisms and treatment options of characteristic pain syndromes associated with malignant and non malignant urological diseases are reviewed. Not only the empiric treatment of pain, applied in certain diseases, discussed but the principles of cancer pain treatment are also summarized.

Keywords: pain treatment, urological pain, cancer pain.

Urológiai tumorokhoz társuló fájdalmak

Tumor, illetve kezelés okozta gynaecomastia/mellfájdalom

A HCG-t szekretáló tumorok gynaecomastiát, krónikus mellérzékenységet/fájdalmat okozhatnak. Ez leginkább heretumorok esetén fordul elő (hozzávetőlegesen 10%-ban) (47), sőt a gynaecomastia okkult testicularis tumor jele lehet (48). Egyéb tumorok is okozhatnak gynaecomastiát, mint például a tüdőtumor (49), a vizeletelvezető rendszer daganata (50), májtumor (51), sarcoma (52). Krónikus gynaecomastiát és emlőérzékenységet okozhat az antiandrogén terápia prosztatatumor esetén. Az incidencia gyógyszerrel függően változik, leggyakoribb a diethylstilboestrol (53), ritkább flutamid (54), illetve cyproteron (55), a legritkább LHRH agonista (56) esetén. A gynaecomastia terápiája a háttérben álló betegség kezelése. A fájdalom jól reagál nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre.

Csontfájdalom

A csontáttét okozta fájdalom az egyik leggyakoribb oka a metasztázis okozta fájdalomnak a daganatos betegekben (57, 58). Az urológiai daganatok közül leginkább a prosztata-, de ritkán más daganat is (here, hólyag, pénisz, vese stb.) ad csontáttétet. A prosztatadaganat jellegzetessége, hogy – a többi tumorról ellentétben – a beteg túlélése szempontjából a csontáttétek nagyobb veszélyt jelentenek, mint a visceralis metasztázisok. Annak ellenére, hogy a fájdalom majd minden esetben a tumor direkt csontra terjedésének jele, a csontáttétes betegek 25%-a fájdalommentes (59), mi

több, a multiplex csontáttétes betegek is csak néhány locusban jeleznek fájdalmat (60). Azt, hogy mi tesz egy fájdalomtalan csontáttétet fájdalmassá, ma még nem tudjuk. A csontáttét következtében a fájdalom többféle módon is kialakulhat. Ebben szerepet játszhat az endossealis vagy periostealis nociceptorok aktiválása (mechanikus distorsio, kémiai mediátorok szekréciója), a környező szövetekre vagy a neuronokra való terjedés. A metasztatikus csontfájdalom korai felismerése igen fontos, mivel a fájdalom rendszerint megelőzi a patológiás fractura kialakulását. A csontáttétek kezelésére a sugárterápia (20 Gy öt frakcióban egy hét alatt, vagy 30 Gy tíz frakcióban két hét alatt) az elsődleges kezelés. Ez, az egyes besugárzott elváltozásokat figyelembe véve, hozzávetőleg 80%-ban enyhíti vagy megszünteti a fájdalmat (61). A féltest-besugárzás (6 Gy a felsőtestre, 8 Gy az alsó testfélre) az esetek 75%-ában több hónapra szünteti a fájdalmat, és az esetek 40%-ában 48 órán belül hat (62). A csontmetasztázisos fájdalmak kezelésére újabb terápiás modalitásokat is kifejlesztettek. A zoledronat nem csak megelőzi a hormonkezelések csontritkulást okozó hatását, és ezáltal csökkenti a csonttal kapcsolatos patológiás események előfordulását, de a fájdalmat is hatékonyan csillapítja (63). A „csontkereső” izotópok közül a stroncium-89 egy 50 napos felezési idővel rendelkező, tiszta béta-sugárzó, ami a kalcium metabolikus útját „követi”, amennyiben beépül a csontba, és a blastos áttétek helyén 90 napot is meghaladóan „helyben marad” (64). A terápia (30-60 mCi/kg) a kezelt betegek 60-80%-ánál 3-6 hónapig tartó fájdalomcsökkenést ér el, ami a kezelést követő 1-3 héten belül alakul ki (65, 66). A samarium-153 egy gamma- és béta-sugárzó, aminek felezési ideje két nap. Fájdalomcsillapít

tó hatékonysága 1 mCi/kg dózisban a stroncium-89-cel összevethető (67, 68). Az izotópterápia csak fájdalomcsillapításra használható, mivel a leadott energia a tumorelles válaszhoz kevés. Prostatatumor csontmetasztázisai esetén a kemoterápia [mitoxantron + prednison (69); paclitaxel, estramustin, carboplatin (70)], illetve a hormonterápia ugyancsak fájdalomcsökkentő hatású lehet, bár gyógyuláshoz nem vezet. Az izotópkezelés és a kemoterápia együttes alkalmazása tovább fokozhatja a fájdalomcsillapító és terápiás hatékonyságot (71-73). A biológiai terápia a csontáttétek kezelésére az utóbbi évek eredménye. A kezelés az egyre inkább felderített tumorsejtek és csontsejtek (osteoclast, osteoblast) közötti „kommunikáció” megszakítására, illetve befolyásolására irányul. A prostata-daganatsejtek például bizonyos anyagok [pl. TGF- β (74), PTHrP (75), IGF (76)] termelésével fokozzák a csontképződést. A tumor direkt módon is képes az osteoclast-osteoblast tevékenység modulálására (77, 78). Az új terápiás megközelítési módot jelentő egyik szer (atrasentan) fázis I/II vizsgálat során csökkentette a csontfájdalmat, és objektív tumorválaszt is okozott (79), jelenleg fázis III vizsgálata folyik.

A daganatos eredetű fájdalom csillapítása

A daganatos eredetű fájdalom csillapításának teoretikusan három lehetséges megközelítési módja van. Vagy ke-

zeljük a fájdalom okát, vagy megszakítjuk a fájdalom transzmisszióját, vagy módosítjuk a fájdalom percepcióját. Az első mód a daganat kezelését (kemo-, sugár-, hormon-, biológiai terápia) jelenti. A második bizonyos gyógyszeres (opioid) terápia, illetve sebészeti beavatkozás (idegblokád, neurolysis, neurosebészet). A harmadik a gyógyszeres kezelést (fájdalomcsillapítók, nyugtatók, antidepresszánsok), illetve a pszichoterápiát foglalja magában. A három megközelítési módot párhuzamosan is alkalmazhatjuk. A daganatos eredetű fájdalmak csillapításának alapelvei az utóbbi években kikristályosodtak, erről magyar nyelven is több összefoglaló jelent meg (80-86), az angol nyelvű urológiai folyóiratokban is közöltek fájdalomcsillapítással kapcsolatos áttekintő munkákat (87-90). Az alábbiakban a fentiek alapján foglaljuk össze a daganatos eredetű fájdalmak csillapításának gyógyszerterápiás alapjait.

A daganatos eredetű fájdalom csillapításának legfontosabb részét a gyógyszeres terápia képezi, ami alapvetően a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), a gyenge és erős opioidok adekvát alkalmazását jelenti. A terápia néhány egyszerű farmakológiai alapelvre épül. A háromlépcsős WHO ajánlás az adott szerek hatáserősségén alapul. A fájdalomcsillapítás első lépcsőjén a nem-szteroid gyulladáscsökkentők szerepelnek monoterápiában. A nem-szteroidokat a további lépcsőkön is megtartjuk (ha nincs kontraindikáció), mivel a peritumoralis gyulladás miatt ezektől vala-



PSA

A prosztatatarák, szűrőkészülék

prosztataproblémák

korai felismerése!

Mindössze egy csepp vérből,

5 perc alatt megállapítja

a páciens PSA szintjét.

Gyors és fájdalommentes módszer,

azonnali nyomtatott eredmény.

Gyártja és forgalmazza:
77 ELEKTRONIKA Kft.
1116 Budapest,
Fehérvári út 98.
Tel.: +36 1 206-1480
Fax: +36 1 206-1481
E mail: kdeak.e77.hu
www.e77.hu

mennyi hatás mindig várható. A második lépcsőn a nem-szteroidokat gyenge, a harmadik lépcsőn erős opioidokkal kombináljuk. Amennyiben valamelyik lépcsőn a megfelelő dózisban adott gyógyszerek nem bizonyulnak elég hatékonynak (ez 24-48 órán belül megítélhető), a következő lépcsőre kell lépni. Ennek alapján egy daganatos betegnek legkésőbb az ötödik napon erős opioidot kell kapnia, amennyiben fájdalma a gyengébb gyógyszerekkel nem csillapítható megfelelően. A WHO ajánlások farmakológiai alapját az képezi, hogy az első és második lépcsőn alkalmazott gyógyszerek dózis-hatás görbéje egy ellapuló görbe, ami egy bizonyos dózis után már vízszintesen fut (plafon effektus). Ez azt jelenti, hogy ezeknek a gyógyszereknek (nem-szteroidok és gyenge opioidok) elméleti hatásmaximuma van abban a dózisban (ajánlott maximális napi dózis), ahol a dózis-hatás görbe vízszintes „futása” elkezdődik. Pontosan ez a hatásmaximum teszi lehetővé azt, hogy a terápia hatékonyságát adekvát (azaz a maximális napi) dózis esetén 1-2 nap alatt megítéljük, hiszen a hatást tovább fokozni nem lehet. Ezzel szemben az erős opioidok dózis-hatás görbéje egyenes vonal, ami azt jelenti, hogy a dózis fokozásával a hatás mindig növelhető, vagyis ezeknek a gyógyszereknek nincs maximális dózisuik. A dózist addig kell emelni, amíg a beteg fájdalma megszűnik vagy mellékhatás(ok) miatt a további dóziszemelés nem lehetséges. Ha valamelyik erős opioiddal elértük a mellékhatások által limitált felső határt, az opioidokat „rotálni” kell, azaz egy másik gyógyszerre kell váltani, de nem ekvianalgetikus,

hanem annál jóval alacsonyabb dózisban (ekvianalgetikus dózis 25-50%-a), majd az új gyógyszer dózisát innen kezdve kell a beteg fájdalmai ellen felfelé titrálni. A WHO ajánlások összefoglalóját a 1. táblázat tartalmazza.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők közös hatása, hogy a ciklooxygenáz enzimet, illetve ennek következtében a prosztaglandin-szintézist gátolják. A periférián a prosztaglandinok a legfontosabb gyulladási mediátorok közé tartoznak, amelyek szenzitivizálják az elsődleges afferens idegvégződéseket (ezek reagálnak az ártalmas ingerekre). A legújabb kutatások szerint a centrális prosztaglandinszintézis-gátlás is szerepet játszik az analgetikus hatásban. Fontos tudni, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentők fájdalomcsillapító hatásukat tekintve azonos értékűek, ha tehát valamelyik az ajánlott maximális napi dózisban nem bizonyult megfelelő hatékonyságúnak, akkor a többi sem lesz az.

Az opioidok közötti jelentős farmakológiai eltéréseket a különféle opioid receptorokon kifejtett komplex interakcióik magyarázzák. A spektrum egyik végén a tiszta agonisták (pl. morfin, fentanyl), a másikon az antagonisták (pl. naloxon) állnak. Középen találhatóak a kevert agonisták/antagonisták (pl. nalbuphin, butorphanol), illetve a parciális agonisták (pl. buprenorphin). Ez utóbbiak önmagukban adva agonista hatást mutatnak, de egy másik agonistával kombinálva gyengítik annak hatását, azaz antagonistaként viselkednek. Közöttük az a különbség, hogy a parciális agonisták alacsony dózisban adva nem mutatnak

1. táblázat

A WHO fájdalomcsillapítás különböző lépcsőin alkalmazott gyógyszerek általános jellemzői

	I. lépcső	II. lépcső	III. lépcső
Ajánlott gyógyszer-család	Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)	Gyenge opioidok (± NSAID)	Erős opioidok (± NSAID)
Dózis-hatás görbe	Plafon effektus*	Plafon effektus*	Lineáris
Hatás-mechanizmus	Prosztaglandinszintézis-gátlás	Opioid receptor kötés	Opioid receptor kötés
Hatáserősség	Enyhe/erős fájdalmak	Erős/súlyos fájdalmak	Súlyos/kibírhatatlan fájdalmak
Beviteli mód	Per os	Per os	Per os/transdermalis
Kezdő dózis	Ajánlott maximális napi dózis	Ajánlott maximális napi dózis (mind NSAID, mind gyenge opioid)	Opioid naív beteg: napi 60 mg morfin (2x30 mg retard, vagy 6x10 mg azonnal felszívódó) vagy fentanyl (25 µg/óra tapasz)
Maximális dózis	Ajánlott maximális napi dózis	Ajánlott maximális napi dózis (mind NSAID, mind gyenge opioid)	Nincs elméleti felső határ

* Az aszpirin plazmafelezési ideje a dózis emelkedésével fokozódik

antagonista hatást, a kevert agonista/antagonisták viszont igen. Fontos megjegyezni, hogy a lineáris dózis-hatás görbe csak a tiszta agonistákra vonatkozik.

A 2. táblázatban a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, az 3. táblázatban az opioidokat foglaljuk össze.

Neuropathiás fájdalom esetén a gyógyszerválasztás a beteg fájdalmának jellegzetességeitől, illetve a fájdalmat

aggraváló és adjuváns analgetikumokra reagáló panaszainak meglététől függ. Először az alkalmazandó hatástani csoportot kell kiválasztani, majd ezen belül a gyógyszerek egyedi tulajdonságait és a beteg klinikai állapotát figyelembe véve kell dönteni a megfelelő készítményről. Ha folyamatos neurogen fájdalom okozza a beteg fő panaszát, akkor elsődlegesen antidepresszánsok választandók. Ha a fájdalom paroxysmusokban jelentkező, lancináló jellegű, akkor anticonvulsiv szerrel kell a kezelést megkezdeni.

2. táblázat

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők

Kémiai osztály	Generikus név	Plazmafelezési idő (óra)	Adagolási séma (óránként)	Ajánlott max. napi dózis (mg/nap)	Megjegyzés
P-amino-phenol	Paracetamol	2-4	4-6	6000	Túladagolás májtoxicitást eredményezhet. Nincs gyulladáscsökkentő hatása. Nincs gastrointestinalis (GI) és trombocytáaggregáció-gátló mellékhatása.
Szalicilátok	Aszpirin	3-12*	4-6	6000	Esetenként nem olyan jól tolerálható, mint az újabb nem-szteroid gyulladáscsökkentők.**
	Diflusinal	8-12	12	1500	Kevesebb GI mellékhatás, mint az aszpirin esetében.**
Propriionsav	Ibuprofen	3-4	4-8	4200	**
	Naproxen	13	12	1500	Szuszpenzió formájában is elérhető**
	Naproxen sodium	13	12	1375	**
	Ketoprofen	2-3	6-8	300	**
	Flurbiprofen	3-5	8-12	300	**
Acetecetsav	Indomethacin	4-5	8-12	200	Mellékhatások gyakrabban fordulnak elő, mint a propriionsav derivátumoknál.**
	Sulindac	14	12	400	**
	Diclofenac	2	6	200	**
Oxicam	Piroxicam	45	24	40	Napi 40 mg, több mint 3 héten át adva, gyakran okoz gyomorfekélyt, különösen időskorban.**
Naphtyl alkanon	Nabumeton	24	24	2000	Alacsony GI toxicitási arány. **
Pyrazol	Phenylbutazon	50-100	6-8	400	Toxikusabb, mint más nem-szteroid gyulladáscsökkentők.**

** A maximális dózis alkalmazása esetén a széketvér-tartalom, a májfunkció, a karbamid-nitrogén, a kreatinin, illetve a vizelet időszakos ellenőrzése szükséges

Gyógyszer	Parenteralis (mg)	Orális (mg)
Morfin	10	30
Buprenorphin	0,3	0,4 (sublingualis)
Butorphanol	2	–
Codein	–	240
Diamorphin	5-8	20
Hydromorphon	1,5	7,5
Levorphanol	2	4
Methadon	10	20
Nabulphin	10	–
Oxycodon	–	30
Pentazocin	60	180
Tramadol	80	120

3. táblázat

Gyenge és erős opioidok, azok ekvitatív dózissai

Adjuváns analgetikumként a gyógyszerek rendszerint az eredeti indikációban használatos dózisoknál jóval kisebb adagban hatnak. Mivel a dózis-hatás összefüggés az adjuváns analgetikumokra vonatkozóan nem teljesen felderített, az eredeti indikációban használatos dózisokig mennyiségüket fel lehet titrálni. Valamennyi adjuváns analgetikumra adott válasz nagy egyéni eltéréseket mutat. Egyazon hatóanyagcsoporton belül az egyes gyógyszerekre adott válasz is nagymértékben különböző lehet, ezért sikertelenség esetén az azonos csoporton belüli gyógyszerek szekvenciális kipróbálása indokolt. Az utóbbi idők vizsgálatainak eredménye, hogy a neuropathiás fájdalmak erős opioidra jól reagálhatnak, ezért adjuváns analgetikumra rezisztens esetekben ezek adása mérlegelendő.

A választható antidepresszánsokat, illetve anticonvulsiv szereket mutatja a 4. és 5. táblázat.

A fájdalom legyőzhető! Ez azonban nem mindig egyszerű feladat. Az orvos empátiáját és elkötelezettségét a

Gyógyszer	Kezdő dózis	Antidepresszáns effektív dózis
AMITRYPTILIN ¹	10-25 mg este	25-75 mg/6-8 óra
IMIPRAMIN ¹	10-25 mg este	25-75 mg/6-8 óra
DOXEPIN ¹	10-25 mg este	25-50 mg/6-8 óra
CLOMIPRAMIN ^{1,R}	10-25 mg este	25-50 mg/6-8 óra
DESIPRAMIN ²	10-25 mg este	25-50 mg/6-8 óra
NORTRYPTILIN ²	10-25 mg este	25 mg/6-8 óra
MAPROTILIN ³	10-25 mg este	25-75 mg/6-8 óra
TRAZADON ⁴	50 mg este	50-200 mg/8-12 óra

¹tricyclikus terciér amin, ²tricyclikus szekunder amin, ³tetracyclikus, ⁴triazolopyridin, ^Rretard kiserelés is van

4. táblázat

Adjuváns analgetikumként használható antidepresszáns szerek

Gyógyszer	Kezdő dózis	Anticonvulsiv effektív dózis
CARBAMAZEPIN ^R	100 mg/12 óra	100 mg/6-8 óra
PHENYTOIN	100 mg/8 óra	100 mg/8 óra
NATRIUM VALPROAR ^R	125 mg/8 óra	250–1000 mg/8 óra
CLONAZEPAM	0,5 mg/12 óra	0,5–3 mg/8 óra
NORTRYPTILIN	10-25 mg este	25 mg/6-8 óra

^Rretard kiserelés is van

5. táblázat

Adjuváns analgetikumként használható anticonvulsiv szerek

fájdalomcsillapítás iránt semmi sem helyettesítheti. Az elkötelezettség ebben az esetben pedig a hatékonyság biztosításához szükséges tudás megszerzését jelenti.

Irodalom:

47. Tseng AJ, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JJ, Torti FM: Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 56:2534-2538, 1985
 48. Mellor SG, McCutchan JD: Gynecomastia and occult Leydig cell tumor of the testis. *Br. J. Urol.* 63:420-422, 1989
 49. Sapone FM, Reyes CV: Unusual faces of lung cancer. *J. Surg. Oncol.* 30:1-5, 1985
 50. Wurzel RS, Yamase HT, Nieh PT: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. *J. Urol.* 137:502-504, 1987
 51. McCloskey JJ, Germain LE, Perman JA, Plotnick LP, Janoski AH: Gynecomastia as a presenting sign of fibrolamellar carcinoma of the liver. *Pediatrics* 82:379-382, 1988
 52. Herr HW, Hennessy WT, Kantor A: Pelvic sarcoma causing gynecomastia. *J. Urol.* 143:1008-1009, 1990
 53. Eberlein TJ: Gynecomastia. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne D (Eds): *Breast diseases*, 2nd Ed. Lippincott, Philadelphia, pp. 46-50
 54. Delaere KP, Van Thillo E: Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Sem. Oncol.* 5:13-18, 1991

55. Goldenberg SL, Bruchofsky N: Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 18:111-122, 1991
 56. Chrisp P, Sorkin EM: Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs and Aging* 1:487-509, 1991
 57. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastasis: pathophysiology and management policy. *J. Clin. Oncol.* 9:509-524, 1991
 58. Banning A, Sjogren P, Henriksen H: Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 45:45-48, 1991
 59. Wagner G: Frequency of pain in patients with cancer. *Rec. Res. Canc. Res.* 89:64-71, 1984
 60. Mercadante S: Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 69:1-18, 1997
 61. Tong D, Gullick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the radiation therapy oncology group. *Cancer* 50:893-899, 1982
 62. Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hem RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ: Palliation of bone metastases in prostate cancer: hemibody irradiation or strontium 89? *Clin. Oncol.* 4:101-107, 1992
 63. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate

Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94:1458-1468, 2002

64. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM: Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur. J. Nucl. Med.* 12:447-454, 1986

65. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG: Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 274:420-424, 1995

66. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, Porter AT, Zivanovic MA: A prospective, randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur. J. Cancer* 27:954-958, 1991

67. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR: Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J. Nucl. Med.* 34:1839-1844, 1993

68. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, Bertrand A, Ahmann FR, Orihuea E, Reid RH, Lerski RA, Collier BD, McKillop JH, Purnell GL, Pecking AP, Thomas FD, Harrison KA: Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 16:1574-1581, 1998

69. Tannock IF, Osoba D, Stocker MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisolone or prednisolone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J. Clin. Oncol.* 14:1756-17564, 1996

70. Kelly WK, Curley T, Slovins S, Heller G, McCaffrey J, Bajorin D, Ciolino A, Regan K, Schwartz M, Kantoff P, George D, Oh W, Smith M, Kaufman D, Small EJ, Schwartz L, Larson S, Tong W, Scher H: Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 19:44-53, 2001

71. Akerley W, Butera J, Wehbe T, Noto R, Stein B, Safran H, Cummings F, Sambandam S, Maynard J, Di Rienzo G, Leone L: A multidimensional concurrent chemoradiation trial of strontium-89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 94:1654-1660, 2002

72. Scuito R, Festa A, Rea S, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Maini CL: Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J. Nucl. Med.* 43:79-86, 2002

73. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ,

Pagliari LC, Daliani D, Papandreou CN, Smith TL, Kim J, Podoloff DA, Logothetis CJ: Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 357:336-341, 2001

74. Ignatz RA, Endo T, Massague J: Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor-beta. *J. Biol. Chem.* 262:6443-6446, 1987

75. Bryden AA, Hoyland JA, Freemont A J, Clarke NW, George NJ: Parathyroid hormone related peptide and receptor expression in paired primary prostate cancer and bone metastases. *Br. J. Cancer* 86:322-325, 2002

76. Guise TA, Mundy GR: Cancer and bone. *Endocr. Rev.* 19:18-54, 1998

77. Brown JM, Corey E, Lee ZD, True LD, Yun TJ, Tondravi M, Vessella RL: Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. *Urology* 57:611-616, 2001

78. Gohji K, Kitazawa S, Tamada H, Katsuoka Y, Nakajima M: Expression of endothelin receptor-A associated with prostate cancer progression. *J. Urol.* 165:1033-1036, 2001

79. Carducci MA, Nelson JB, Bowling MK, Rogers T, Eisenberger MA, Sinibaldi V, Donehower R, Leahy TL, Carr RA, Isaacson JD, Janus TJ, Andre A, Hosmane BS, Padley RJ: Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J. Clin. Oncol.* 20:2171-2180, 2002

80. Telekes A: A daganatos betegek fájdalomcsillapítása. *OMIKK, Budapest*, 1991

81. Telekes A: Gondolatok a morfinról. A racionális morfin terápia. *Med. Univ. XVIII:501-507*, 1996

82. Telekes A: A daganatos eredetű fájdalmak kezelése. *Magyar Egészségpiac* 3:188-198, 2000

83. Telekes A, Horváth Zs: A daganatos fájdalom csillapítása. *Magyar Rákellenes Liga*, 2002

84. Telekes A: A daganatos eredetű fájdalom gyógyszeres kezelésének alapjai. *Családorvosi Fórum* 3:26-36, 2002

85. Telekes A, Hegedűs M: Daganatos betegek fájdalomcsillapítása az alapellátásban. *Granum* 6:29-34, 2003

86. Telekes A, Hegedűs M: A daganatos eredetű fájdalom csillapításának alapjai. *Hippocrates V:57-62*, 2003

87. McKay WR: Pain management for urological malignancies. *Urol. Int.* 46:252-258, 1991

88. Harrison P: Update on pain management for advanced genitourinary cancer. *J. Urol.* 165:1849-1857, 2001

89. Heid F, Jage J: The treatment of pain in urology. *BJU Int.* 90:481-488, 2002

90. Francesca F, Bader P, Echtle D, Giunta F, Williams J: EA U guidelines on pain management. *Eur. Urol.* 44:383-389, 2003

Hírek

FELHÍVÁS

2004. május 21-én megalakult a Magyar Kontinencia Társaság. Az alapítók célja, hogy összefogja mindazok tevékenységét, akik a vizelet- és széklettartási és -ürítési zavarokban szenvedő betegek gyógyításával foglalkoznak.

A Társaság munkájában urológusok, nőgyógyászok, sebészek, gerontológusok, neurológusok, idegsebészek, rehabilitációval foglalkozó szakemberek, valamint az ezeken a területeken működő szakdolgozók, gyógytornászok tevékenységére számítunk.

Felhívjuk mindazokat, akik vizelet- és széklet-inkontinenciában szenvedő betegek jobb ellátása érdekében szaktudásuk hatékonyabb alkalmazását interdiszciplináris keretek

között szeretnék elérni, jelentkezzenek a Társaság címén.

Kérjük, hogy röviden ismertessék eddigi tevékenységüket, szakterületük megjelölésével. Az általuk ellátott területen az inkontinens betegek számát, valamint diagnosztikus lehetőségeiket, a határterületi szakmákkal való kapcsolatukat.

Ezen adatokra a Társaság munkatervének szervezéséhez, kidolgozásához, a majdani területi központok meghatározásához lenne szükségünk.

a Magyar Kontinencia Társaság vezetősége

Cím: SE ÁOK Urológiai Klinika,
1082 Bp., Üllői út 78/B.

E-mail: hamvasdr@freemail.hu

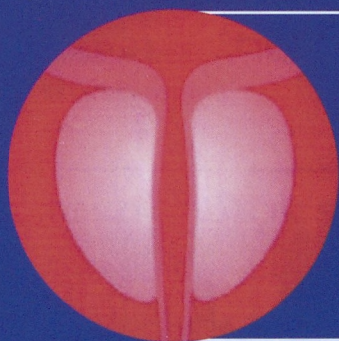
Részletes adminisztratív eljárást követően, valamint személyes értékelő vizitek eredményeként nagy megtiszteltetés érte a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáját.

2004 májusától az European Board of Urology (EBU) intézményünket – földrajzi régiókban elsők között – „EBU Certified Department” minősítéssel látta el és akkreditálta.

Az indoklásban a vizsgálatot végző Vladenov és Decopoulos professzor a következőket emelte ki:

- Szoros és baráti kapcsolat az idősebb és fiatalabb orvosok között.
- A mentorok következetesen ellenőrzik és oktatják a tanítványokat.
- A napi két alkalommal történő megbeszélés és a heti egyszeri tudományos konferencia biztosítja a továbbképzést.

Prosztata tumoros csontmetasztázis esetén



Bizonyított hatékonyság
a prosztata tumor
csontszövődményeinek
kezelésében

ZOMETATA[®]
zoledronat 

Zometa 4 mg/5 ml infúziós koncentrátum MO5A08
NOVARTIS PHARMA

Hatóanyag: 4 mg acidum zoledronicum/poramp. Oldószer: 5 ml aqua dest. pro inj/amp. **Javallat:** Előrehaladott, a csontot is involváló daganatos betegségben - beleértve a csont daganatait is - szenvedő betegek csontokkal kapcsolatos eseményeinek (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása és műtete vagy tumor-indukálta hypercalcaemia) megelőzésére. Tumor indukálta hiperkalcémia kezelése. **Ellenjavallat:** terhesség, szoptatás, a zoledronsavval vagy más biszfoszfónáttal szembeni, illetve a segédanyagaival szembeni, klinikailag jelentős túlérzékenység. **Adagolás:** Csontvázrendszeri szövődmények megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav. A koncentrátumot tovább kell hígítani 100 ml steril 0,9%-os (w/v) NaCl vagy 5%-os (w/v) glukóz oldattal, és legalább 15 perces intravénás infúzióval kell beadni 3-4 hetenként. Hypercalcaemiában az ajánlott adag 4 mg Zometa, melyet feloldás és 50 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glukóz oldattal történő további hígítás után egyetlen 15 perces intravénás infúzióval kell beadni.

Mellékhatás: Láz és influenza-szerű tünetek, átmeneti csontfájdalom, ízületi fájdalom, gyengeség, zavartság, pancytopenia, bradycardia, tünetmentes hypocalcaemia, GI tünetek. A beadás helyén bőrpír, duzzanat. Néhány esetben bőrkiütés, viszketés, valamint mellkasi fájdalom is előfordult. Conjunctivitis, hypomagnesaemia, néhány esetben csökkent veseműködés. **Figyelmeztetés:** se-elektrolit szintek, vesefunkciók obs.! Veseműködés romlása esetén a haszon-kockázat arányt mérlegelni kell. Gyermekek kezelésében még nincs kellő tapasztalat. Járművezetésre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Fekvőbeteg-gyógyintézeti háttérrel rendelkező szakambulancián alkalmazható.

Alkalmazási előírás OGYI eng. szám: 8106/01-02.

Fred Saad et al: Zometa a hormonrefrakter prostata daganat csontáttéteinek kezelésében, multicentrikus, fázis III randomizált, placebo kontrolllos vizsgálat. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group
Journal of the National Cancer Institute, Vol 94, No. 19, Oct 2, 2002. 1458-1468

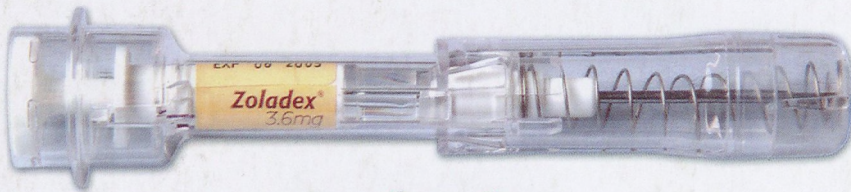
ZOM01/04FEB

 **NOVARTIS**
ONKOLÓGIA

1027 Budapest Horvát u. 14-24.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600



Amikor az élet a védelmi rendszeren múlik



Zoladex
goserelin

SafeSystem™

Implantátum adagoló biztonsági injekcióstű rendszerrel

Rövidített alkalmazási előírás

ATC: L02A E03

Zoladex depot 3,6 mg implantátum

Hatóanyag: 3,6 mg goserelin (goserelin acetát formájában)

Terápiás javallatok: Hormonális kezelésre reagáló prosztatacarcinoma. Emlőrákban a pre- és perimenopausa idején jelentkező hormonérzékeny emlőrák kezelése. Pre- és perimenopausa idején jelentkező, korai stádiumú, hormonérzékeny emlőrák adjuváns kezelése. Endometriosisban a tünetek (fájdalmat is beleértve) enyhítése; az endometriosis-laesiók számának és méretének csökkentése. Uterus leiomyomák kezelése, a laesiók méretének csökkentése, a beteg hematológiai státuszának javítása, és a tünetek (fájdalmat is beleértve) enyhítése. Műtét előkészítésében megkönnyíti annak technikai kivitelezését és csökkenti a vérvesztést. Az endometrium elvékonyítása hysteroscopiás ablatio vagy resectio előtt. Asszisztált reprodukció: A hipofízis működésének "down-regulációja" a szuperovuláció előkészítésére.

Adagolás és alkalmazás: 28 naponként egy Zoladex 3,6 mg depot alkalmazandó subcutan az elülső hasfalba.

Ellenjavallatok: A készítménnyel vagy más LHRH-analóggal szembeni túlérzékenység. Terhesség és szoptatás időszaka. Gyermeknek történő alkalmazás. (ld. Figyelmeztetés).

Figyelmeztetések: A Zoladex alkalmazása megfontolandó olyan férfibetegek esetén, akiknél ureterelzáródás vagy gerinvelő-compressio fokozott kockázata áll fenn. E betegek a terápia első hónapjában fokozott megfigyelést igényelnek.

Ha gerinvelő-compressio vagy az ureter elzáródása következtében veseműködési zavar lépne fel, ezen szövődmények specifikus kezelése szükséges. Ismert metabolikus csontbetegségben szenvedő nők esetén a Zoladexet fokozott körültekintéssel kell alkalmazni. Jöundulati nőgyógyászati elváltozások hat hónapot meghaladó kezelésére vonatkozólag jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat.

Mellékhatások: Ritkán hypersensitivitás, ill. anaphylaxia egyes tünetei, arthralgia, Nem-specifikus paraesthesia, bőrpír, vérnyomásváltozás, hipofízis eredetű apoplexia, hőhullám, verejtékezés, potencia ill. libido csökkenése, mellduzzanat, nyomásérzékenység, vérnyomás-változások. Kezdetben a csontfájdalmak átmeneti fokozódását észlelhetik, kivételes esetekben ureter obstruációról és gerinvelő kompresszióról számoltak be. Az LHRH agonisták csontdenzitás csökkenését válthatnak ki férfiakban.

érzékenység, fejfájás, hangulatváltozás, hüvelyszárazság, csontdenzitás csökkenése. Kivételesen ureterobstruáció és spinális compressio fordult elő. Asszisztált reprodukcióban leírják az ovarium hyperstimulációs szindróma (OHSS) előfordulását, valamint ovarialis cysta keletkezését.

Csomagolás: Az implantátum egy egyszer használatos biztonsági tűvédelemmel (SafeSystem) ellátott fecskendő tartalmaz. Lezárt csomagolásban, 25 °C alatt tárolandó.

Megjegyzés: ⚠ Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi /kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény (SZ). OGYI-T-1976/01 Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást! (OGYI-eng. száma: 4360/41/2004)

Rövidített alkalmazási előírás

ATC: L02A E03

Zoladex LA depot 10,8 mg implantátum

Hatóanyag: 10,8 mg goserelin (goserelin acetát formájában).

Javallat: Hormonális kezelésre reagáló prosztatacarcinoma. A kezelés mindaddig folytatható, amíg az a beteg állapotát kedvezően befolyásolja.

Ellenjavallatok: A készítménnyel vagy más LHRH analóggal szembeni túlérzékenység. Gyermek és nők részére történő alkalmazás (ld. Figyelmeztetés).

Adagolás: Felnőtt férfiaknak 3 havonta egy depot injekció adandó subcutan az elülső hasfalba.

Figyelmeztetések: A Zoladex alkalmazása megfontolandó olyan férfibetegek esetén, akiknél ureterelzáródás vagy gerinvelő-compressio fokozott kockázata áll fenn. E betegek a terápia első hónapjában fokozott megfigyelést igényelnek. Ha gerinvelő-compressio vagy az ureter elzáródása következtében veseműködési zavar lépne fel, ezen szövődmények specifikus kezelése szükséges.

Mellékhatások: Ritkán túlérzékenységi reakciók, az anaphylaxia egyes tüneteit is beleértve. Estenként arthralgia, nem-specifikus paraesthesia, bőrpír, Ritkán hipofízis eredetű apoplexia. Hőhullámok, verejtékezés és a potencia csökkenése,

mellduzzanat, nyomásérzékenység, vérnyomás-változások. Kezdetben a csontfájdalmak átmeneti fokozódását észlelhetik, kivételes esetekben ureter obstruációról és gerinvelő kompresszióról számoltak be. Az LHRH agonisták csontdenzitás csökkenését válthatnak ki férfiakban.

Eltartása: 25 °C alatt.

Megjegyzés: ⚠ Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi /kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény (SZ).

Csomagolás: 1 adag (10,8 mg) implantátum fecskendő applikátorban. (AstraZeneca)

OGYI-T: 5624/01

Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

(OGYI-eng. száma: 4360/41/2004)

AstraZeneca

UROLOGY

Társ a sikeres mindennapokban