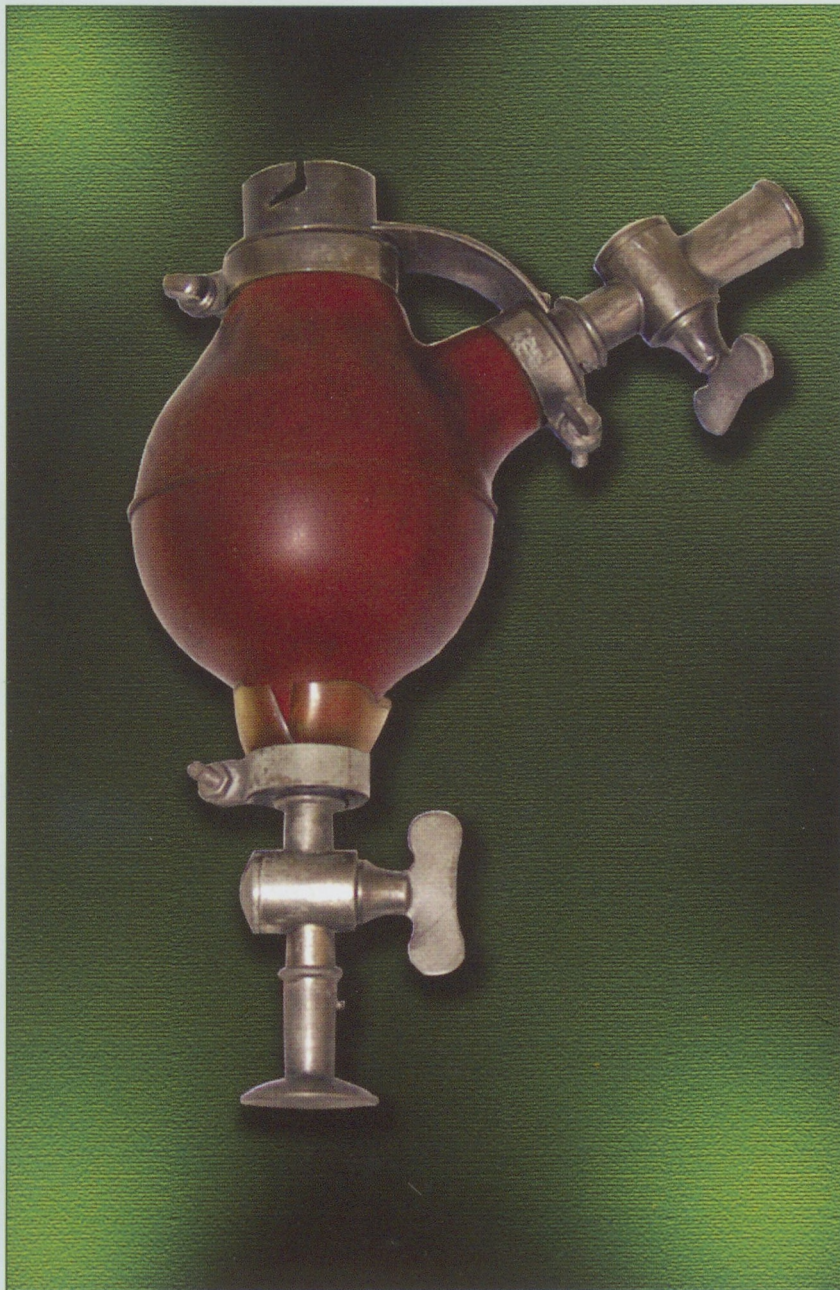


2005. március • II. évfolyam 1. szám

UROLOGIA

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



Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

Calumid ^{bicalutamide} ®

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

Sugarterápia

Németh György, Mayer Árpád

Intenzív terápia

Pénzes István, Joós Lajos, Szabó Krisztina

Nukleáris medicina

Trón Lajos, Szilvási István

Nőgyógyászat

Papp Zoltán, Paulin Ferenc

Sebészet, ortopédia

Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László

Képpalkotó 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. (Strasbourg, 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.

T A R T A L O M

Endocrine approaches in the therapy of prostate carcinoma <i>F. C. H. d'Ancona, F. M. J. Debruyne</i>	4
Sebészeti kezelés lehetőségei urogenitalis daganatok csontáttéteinél <i>Szendrői Miklós dr., Antal Imre dr., Kiss János dr.</i>	14
Epidermoid cysta herében: három eset bemutatása <i>Kovács Attila dr., Székely Eszter dr., Kelemen Attila dr., Romics Imre dr.</i>	17
Scrotalis leiomyosarcoma többszörös kiújulása <i>Riesz Péter dr., Walter György dr., Székely Eszter dr., Romics Imre dr.</i>	20
A prognosztikai faktorok jelentősége az előrehaladott veserákos betegek szisztémás kezelésében <i>Horti József dr.</i>	23
Az ESOU II. Kongresszusa – Bologna, 2005. január 21-23.	26
Az EAU XX. Kongresszusa – Isztambul, 2005. március 16-19.	27
Urofarsang 2005.	28
In memoriam dr. Csontai Ágoston (1933-2005)	30

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 prosztatatarákban
- Monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztizáló prosztatatarák kezelésére
- Metasztizáló prosztatatarák második vonalbeli kezelésére

Felírás előtt kérjük tanulmányozza át a részletes alkalmazási előíratot

AstraZeneca
UROLOGY

Endocrine approaches in the therapy of prostate carcinoma

F. C. H. d'Ancona and F. M. J. Debruyne

Department of Urology, University Medical Center Nijmegen

A prosztatatarák kezelésének endokrin megközelítése

A PSA szűrés eredményeként gyarapodó számban kiszűrt prosztatatarákokkal együtt a szervhatárt túllépő, metasztatikus vagy recidív esetek száma is növekedett.

Az életminőséget negatívan befolyásoló klasszikus orchidectomia mellett további gyógyszeres alternatívák is jelentkeznek. A diethylstilboestrol kezelés kardiovaszkuláris mellékhatással bír, a GnRH analógok kasztrációs szint elérését teszik lehetővé, mellékhatásai elviselhetőek. Az antiandrogén kezelés és a GnRH együttes adása nem javítja a túlélési mutatókat, de további toxicitásuk van.

A GnRH antagonisták szintén FSH gátló hatással rendelkeznek, a legújabb készítmények már bekerültek a hormonkezelés tárházába, de a fázis III. vizsgálatok eredményei még nem ismertek.

Mindezek mellett a hormon manipulációk csak mérsékelt javulást eredményeztek az utóbbi évtizedekben, a klinikum eredményességi mutatóinak javítására új irányok szükségesek. Erre az androgén recetorok szelektivitásának tökéletesítése tűnik a legígéretesebb irányynak.

Kulcsszavak: androgén receptor modifikáció, antiandrogének, hormonterápia, prosztatatumor

At present, the management of non-organ confined prostate cancer, whether it is a recurrence or metastasis, continues to evolve based on prostate cancer detection using prostate-specific antigen and the development of medications as alternatives for the classical orchietomy, which induced irreversible implications for quality of life. Diethylstilbestrol therapy was associated with cardiovascular side-effects; GnRH agonists were able to create a castration level, but again considerable side-effects were described. Combination therapies using antiandrogens and GnRH agonists do not improve survival and have additional toxicity. GnRH antagonists, which also suppress FSH, represent the latest class of agents introduced for hormonal treatment, but phase III studies with survival data are not yet available. In spite of all these achievements, hormonal manipulation has resulted in only modest improvements during recent decades and new targets are needed to improve the clinical outcome. Selectively modifying the androgen receptor is currently one of the most promising developments.

Key-words: androgen receptor modification, antiandrogens, hormonal therapy, prostate cancer

Introduction

Huggins and Hodges (1941) described the androgen-dependent nature of prostate cancer by the observation that surgical castration resulted in prompt relief of pain in patients with bone metastatic prostate cancer, and since that time hormonal manipulation in the treatment of prostate cancer has evolved.

To date, hormonal manipulation has been the keystone treatment for patients whose localized prostate cancer has not been treated effectively with surgery or radiation therapy. In advanced disease, androgen deprivation therapy stabilizes >80% of the patients. However, the median du-

ration of the response after initiating this hormonal regimen in metastatic disease is only 2-3 years! (Eisenberger et al., 1998).

It should be evident that the endocrine treatment of prostate cancer is a palliative treatment. Convincing evidence for cure of prostate cancer under endocrine treatment has rarely been presented. Manipulation of the male hormonal axis may result in lower prostate-specific antigen (PSA) levels in patients with androgen-insensitive tumours, but eventually the majority of tumours will progress to a hormone refractory state with a median survival of ~1 year (Nishimura et al., 2000).

Conventional management of nonorgan confined,

recurrent or metastatic prostate cancer is still evolving due to earlier diagnosis and new medications. In this review we describe the current treatment strategies as well as the controversies related to the hormonal therapy for advanced prostate cancer, such as monotherapy versus maximum androgen blockade, early versus delayed hormonal therapy and intermittent versus continuous hormonal treatment.

An important goal for chemoprevention is the maintenance of an androgensensitive clinical state, and prevention and/or delay of an androgenindependent state (Lieberman, 2001).

Working mechanism; biological basis of androgen dependence/independence

The major source of androgens in the male is the Leydig cells located at the testes. After castration, serum testosterone decreases to 5-10% of the original values. The remaining testosterone is derived from adrenal androgens, which may be metabolized to testosterone and 5 α -dihydrotestosterone (DHT), the most potent androgen at the level of the prostate, which is derived from testosterone through the activity of the enzymes 5 α -reductase (5 α -R) type 1 and type 2. The biological activity of androgens is determined by their structure and by their affinity to the androgen receptor (AR), which is ~7-fold higher for DHT in comparison to testosterone. Adrenal androgens are rather weak but can be metabolized to DHT within the prostate and outside through the availability of the enzymes 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 5 α -R.

Androgen production in the Leydig cells and adrenals is under pituitary control through LH and adrenocorticotropic hormone (Figure 1).

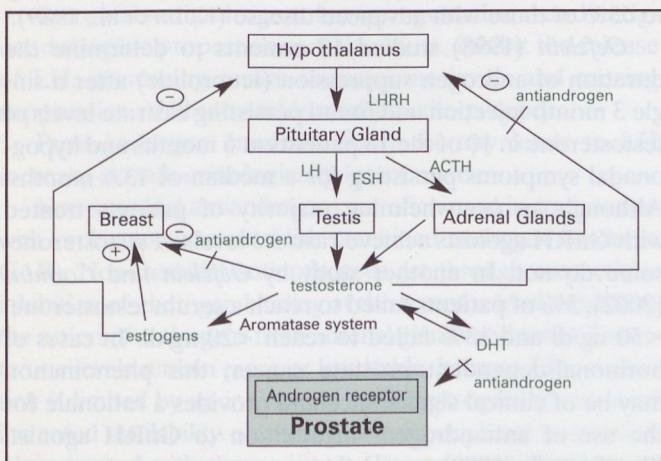


Figure 1
Endocrinologic pathway and antiandrogen effect. ACTH = adrenocorticotropic hormone; DHT = dihydrotestosterone; FSH = follicle stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; LHRH = luteinizing releasing hormone; + = stimulates; - = inhibits

The action of androgens at the target cell is mediated by the AR. The steroid-AR complex binds to specific DNA sites and leads to the initiation of transcription. Without this receptor, steroid hormones cannot exert their biological effect. Antiandrogens interfere with the formation of the AR complex at the level of the receptor.

Several publications (Taplin et al., 1995, 1999; Tilley et al., 1996) suggest that androgen ablation provides selective pressure on the androgen signalling pathway for mutation development.

Androgen deprivation can be achieved by: surgical castration; medical castration: estrogens, GnRH agonists and antagonists; androgen blockade at target cells: steroidal antiandrogens, pure antiandrogens, maximal androgen blockade and 5 α R inhibition.

Prostate tissue shrinks if androgen is withdrawn by an average of 30-40%. The possibility of relapse is best explained by the presence of hormone-resistant cell populations, which through clonal overgrowth eventually lead to the presence of a hormoneinsensitive tumour.

There is a pathological continuum starting with normal-appearing glandular epithelium that evolves to dysplastic prostatic intra-epithelial neoplasia (carcinoma in situ) and then to invasive carcinoma. The early stages are androgen dependent. However, as disease progresses over time, androgen independent clones emerge, either de novo (stem cell theory) or in response to androgen deprivation therapy and clonal selection (Lieberman, 2001).

Five mechanisms to explain the antiandrogen resistant state have been described (Patterson et al., 2002). (i) The hypersensitive pathway: more AR is produced (by gene amplification) or the AR has enhanced sensitivity to compensate for low androgen levels, or more testosterone is converted to the more potent DHT by 5 α -R. (ii) The promiscuous pathway: the specificity of the AR is broadened and it can be activated by nonandrogenic molecules. This pathway may explain the clinical observation of the antiandrogen withdrawal syndrome, in which patients who progress on antiandrogen therapy tend to improve when antiandrogens are stopped. (iii) The outlaw pathway: receptor tyrosine kinases are activated, and the AR is phosphorylated by either kinase B or the mitogenactivated protein kinase pathway, producing a ligandindependent AR. (iv) The bypass pathway: parallel survival pathways, such as that involving the antiapoptotic protein B-cell lymphoma 2, obviate the need for AR or its ligand. (v) The lurker cell pathway: androgen-independent cancer cells that are present in the prostate might be selected by therapy.

Considering these pathway theories, the current target of antiandrogen therapy strategies is the creation of an androgensensitive clinical state or to delay the androgen-independent state.

Current approaches to hormonal treatment

In view of the hormonal pathway in men, several therapeutic strategies have been proposed in recent decades.

Orchiectomy

The most logical way of reducing testosterone levels to castrate levels is to perform an orchiectomy. This is a simple surgical procedure and it results in a rapid reduction of circulating androgen levels. However, it has no effect on the production or suppression of FSH, which may continue to stimulate prostate cancer cell growth. The procedure is irreversible and it will inevitably lead to impotence.

Currently with the possibility of medical hormonal blockade, simple orchiectomy is reserved for patients with extensive bony metastases, at risk for spinal compression, bladder neck obstruction and retroperitoneal adenopathy (Debruyne, 2002).

The profile of the prostate cancer patient has been changing over the years, leading to earlier detection at younger age. These patients are sexually and physically active and have a life expectancy of >10 years, making quality of life issues increasingly important while making a choice for treatment (Kolvenbag et al., 2001).

Diethylstilbestrol (DES)

Treatment with DES achieves complete testosterone blockade by blocking LH. It leaves FSH unaffected. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) I study (Byar and Corle, 1988) showed that the endocrine treatment delays progression and also the time to progression increased in non-metastatic disease. Because of the switch of the majority of patients from the placebo arm to the endocrine treatment arm at the time of progression, the findings do not exclude the possibility of an effect of endocrine treatment on survival.

However, the side-effects are also well known; a 5 mg dose was associated with increased mortality from cardiovascular causes compared with castration (Blackard, 1975; Byar and Corle, 1988), but low dose did show a decrease in cancer-related death per year in high risk patients. However, *de Voogt et al.* (1986) found in a total of 226 patients a lethal complication rate of 16.1% with DES versus 7% in estramustine phosphate.

To avoid cardiovascular complication, a combination with prophylactic aspirin was suggested; *Rosenbaum et al.* (2000) treated patients with oral DES 1mg three times daily or 2mg twice daily with aspirin 100 mg once daily. Of 18 patients, 66% had PSA levels reduced to <0.6 or had a ≥50% reduction. Gynaecomastia was noted in 2 of 18 patients. No thromboembolic complications were noted.

Estrogenic therapies induce secondary responses in pa-

tients with an androgen-independent state of prostate cancer, which suggests an additional mechanism of action besides that of suppression of the pituitary-gonadal axis. Several studies (Smith et al., 1998; Orlando et al., 2000; Shadidi et al., 2001) suggest that DES can produce PSA responses in a significant proportion of patients in an androgen-independent state of prostate cancer. The mechanism is yet unclear but may represent a direct cytotoxic effect on the cells, probably by apoptotic mechanisms (Robertson et al., 1996).

GnRH agonists

Treatment with GnRH analogues offers reversible medical castration, with side-effects similar to those of orchiectomy.

Following an initial rise in LH and FSH due to the stimulation of GnRH, prolonged occupation of the LH receptors in the pituitary results in a reduction in testosterone to levels equivalent to those seen after administration of DES. GnRH agonists do not influence FSH with unknown implications since FSH stimulates growth factors and may induce progress of prostate cancer.

The testosterone surge must be distinguished from tumour flare. This surge is a hormonal increase in testosterone, LH or FSH following GnRH agonist therapy. The flare phenomenon is a clinical presentation of worsening of the symptoms such as pain, which may or may not follow the surge but is not described without the testosterone surge (Kuhn et al., 1989; Thompson et al., 1990). The surge is reported in nearly all patients receiving GnRH agonist therapy, leading to a transient over-stimulation of receptors and a surge of testosterone secretion within the first few days of therapy, while flare is reported in 4-33% of patients, even up to 63% of those with advanced disease (Kuhn et al., 1989).

Oefelein (1998) studied 13 patients to determine the duration of androgen suppression (leuprolide) after a single 3 month injection and found persisting castrate levels of testosterone in 10 of the 13 patients at 6 months and hypogonadal symptoms persisting for a median of 13.6 months. Although an overwhelming majority of patients treated with GnRH agonists achieve castrate levels of testosterone, some do not. In another study by *Oefelein and Cornum* (2002), 5% of patients failed to reach a serum testosterone, <50 ng/dl and 13% failed to reach <20 ng/dl. In cases of hormonal-dependent prostate cancer, this phenomenon may be of clinical significance and provides a rationale for the use of antiandrogens in addition to GnRH agonist. *Sharifi et al.* (1998) stated that a testosterone escape can occur during GnRH analogue therapy in ~10% patients projected over an average course of treatment.

GnRH agonists are used in a variety of settings for patients with prostate cancer. Despite their efficacy they are expensive. Another well-known phenomenon is that

when the patients are diagnosed with advanced prostate cancer and treated with GnRH agonist, most continue taking this medication indefinitely. Longterm GnRH results in impaired testicular testosterone and leads to low serum testosterone and PSA levels for a long time, even after cessation of hormonal treatment (Pedraza and Kwart, 2003).

GnRH antagonists

GnRH antagonists work by directly inhibiting GnRH receptor without any initial stimulation of GnRH. The physiological response is a direct and rapid decrease in LH, FSH and testosterone with no flare. Stricker (2001) investigated a GnRH antagonist depot (abalerix, i.m. injections every 28 days) and not only noticed a prostate gland volume reduction of 19-46% depending on the initial volume, but also an immediate androgen ablation within 4 weeks (72% at 8 days; reached castration levels).

Completed phase II data showed a fast reduction of testosterone level (and PSA levels) within 10 days in contrast to 30% treated with GnRH analogues (Tomera et al., 2001) and when therapy is stopped, a quick recovery in testosterone levels is measured. No surge and no clinical flare are noticed and FSH is suppressed. The expansion of indications for androgen deprivation, such as down-sizing or intermittent therapy, could provide many opportunities for their use. Despite these encouraging advances, however, their routine use for advanced prostate cancer may depend on demonstration of a survival advantage in avoiding flare and further phase III studies are needed to evaluate their efficacy, compared to the GnRH analogue therapy.

Antiandrogens

Steroidal antiandrogens have progestational and antigonadotrophic properties and, therefore, inhibit the release of LH, decreasing serum testosterone levels and causing suppression of libido and loss of erectile potency.

Pure androgen (non-steroidal) therapy leads to LH increase in endocrinologically intact males.

Non-steroidal antiandrogens are often used in conjunction with orchiectomy to establish combined androgen blockade (CAB). Non-steroidal antiandrogens act through competitive inhibition of androgen binding at the receptor level, inhibiting the action of androgens from adrenal glands and testis. Testosterone levels remain more or less stable, because LH production is limited by an increase in serum estrogens (because of increased availability of androgens for peripheral conversion when treated with these agents). The primary advantage of these agents is the preservation of sexual potency.

There are three non-steroidal antiandrogens: flutamide, nilutamide and bicalutamide, of which bicalutamide (Casodex; Astra Zeneca) is the most extensively evaluated.

The tolerability of non-steroidal antiandrogens has

been extensively evaluated with bicalutamide appearing to have a more favourable adverse effects profile than flutamide or nilutamide. Hot flashes are less common with non-steroidal antiandrogens, with gynaecomastia and breast pain being the most frequent adverse events associated with monotherapy (Tyrrell et al., 1998b; Boccardo et al., 1999; Iversen et al., 2000). Gastrointestinal side-effects, such as diarrhoea and nausea, are more common with flutamide. Hepatotoxicity and asymptomatic elevations of aminotransferases are also more likely to occur in flutamide treatment (Wysowski and Fourcroy, 1996).

Available data suggest that breast pain by gynaecomastia during treatment may be prevented by prophylactic irradiation. Gynaecomastia is caused by an increase of estrogen-to-androgen activity due to aromatization of testosterone by cytochrome P450, especially in peripheral fat. Estrogen antagonists and aromatase inhibitors (blocking the conversion of androgens to estrogens) may also have a place in prophylactic treatment of gynaecomastia. Treatment with tamoxifen 10mg showed a reduction of flutamide-induced breast pain and enlargement (Staiman and Lowe, 1997; Serels and Melman, 1998).

Cyproterone acetate Androcur (CPA), it is a steroidal antiandrogen, it is immediately effective and does not have the cardiovascular side-effects seen with oral estrogens. Schröder et al. (2000) compared flutamide and CPA in a prospective randomized study, which did not confirm earlier data on cardiovascular toxicity, although patients were selected as not having coronary diseases. Side-effects were loss of libido and potency, which developed slowly with a median time of 8-12 months; ~20% of men remained potent for poorly understood reasons. Hot flashes and gynaecomastia are rare in CPA therapy, and CPA at dosages of 50-100 mg per day seems to prevent the hot flashes that present frequently under GnRH agonist therapy or castration. Also muscle wasting, osteoporosis and anaemia may be less pronounced. However, current data are too inconclusive to determine whether CPA is as effective as castration or the use of GnRH agonists.

Monotherapy versus maximum androgen blockade

Boccardo et al. (1999) investigated the results of bicalutamide (Casodex) monotherapy versus flutamide (Eulexin) and goserelin in prostate cancer patients and found no difference in survival outcome. Bicalutamide monotherapy, 150 mg once daily, was compared to flutamide, 250 mg three times daily, in combination with goserelin. This was studied in 220 patients, half of whom had nonmetastatic disease. No statistically significant differences in overall or progression-free survival were noted. Quality of life issues were in favour of the monotherapy group.

Also, bicalutamide was found to be better tolerated than CAB with flutamide.

Another study from *Fourcade et al. (1998)* compared the effect and safety of bicalutamide (Casodex) 150 mg monotherapy with castration and nilutamide (Anandron) in metastatic prostate cancer. In 235 patients, no differences were noted in objective response or time to disease progression. However, time to treatment failure was significantly longer in bicalutamide monotherapy patients compared to those on CAB. Bicalutamide was also better tolerated. Hot flushes were noted in 47% of CAB patients compared to 11% of monotherapy patients. Gynaecomastia and breast pain were the most frequent adverse events in the bicalutamide group (37 and 33%), compared to 3 and 1.5% in the CAB group.

In a meta-analysis *Samson et al. (2002)*, comparing CAB with monotherapy, there was no statistically significant difference between survival in a subgroup of patients with a good prognosis, whereas adverse effects leading to withdrawal from therapy occurred more often with CAB.

Non-steroidal antiandrogen therapy as monotherapy was described in a small study with nilutamide where the median progression-free survival was 9 months with a median overall survival of 23 months (*Decensi et al., 1991*). Flutamide as monotherapy was compared with castration or CAB; in both studies (*Pavone-Macaluso, 1994*; *Boccon-Gibod et al., 1997*) there was a similar outcome to the compared therapy.

Bicalutamide monotherapy, 150 mg once daily, achieves a PSA response similar to castration and is well tolerated (*Tyrrell et al., 1998a*). Survival analyses in patients with M1 (metastasizing) disease showed that Casodex 150 mg was less effective than castration, although the survival advantage was only 6 weeks. However, a post hoc evaluation, however, showed that PSA level at time of entry to the study was related to outcome, and that PSA levels < 400 and M1 disease patients had a similar outcome.

Kaisary et al. (2001), in a post hoc analysis of randomized controlled trials for metastatic prostate cancer patients, concluded that monotherapy with bicalutamide 150 mg/day may be of benefit when PSA levels are >400 ng/ml. Especially for subjective response, the preservation of physical activity and sexual interest monotherapy appeared to give a significant advantage.

There are only limited data on the use of steroidal antiandrogen monotherapy. *Moffat (1990)* randomized 137 patients with no contraindications to DES:goserelin:CPA at 2:1:1, and 223 patients with proposed contraindications to DES:goserelin or DES:CPA at 2:1. CPA-treated patients had a significantly poorer median survival than goserelin in the first group but not in the second. *Thorpe et al. (1996)* found that the CPA was less effective than goserelin, but no survival data were published. The only advantage of CPA over castration appears to be the lower incidence of hot flushes when it is prescribed.

Early versus delayed hormonal therapy

The decision to start hormonal therapy is not only a decision concerning the medical complications and survival benefit, but it also involves quality of life issues and health costs.

Should treatment start directly at the time of diagnosis or should the treatment be postponed until symptoms develop? Several studies have been performed. The VACURG study suggests that the hormonal treatment with DES could be delayed until the development of symptoms (*Byar, 1973*), but the study design was probably not good enough to support this statement: patients progressing on placebo were eligible to cross over to DES without changing the study arm. VACURG I reported that patients with metastatic disease were randomized to 5mg of DES, 5mg of DES and orchiectomy, orchiectomy alone, or placebo. Patients were allowed to cross over to DES when progression occurred, but the original study arm was not adapted. No differences in survival were seen between the treatment arms. Patients in the DES group had a higher incidence of cardiovascular death, but lower incidence of prostate cancer-related death. In VACURG II, patients were randomized to three different dose regimes (0.2, 1 and 5mg DES) versus placebo (*Byar and Corle, 1988*); there was a cross-over design, but concerns about toxicity of DES therapy led to withholding patients at DES 0.2 mg and placebo therapy from cross-over. Therefore, this study more or less investigated hormonal treatment versus placebo treatment, but some survival benefit of hormonal treatment was seen.

More recent studies investigated treatment timing. In 1997, the Medical Research Council (MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group, 1997) presented their results on 938 patients with locally advanced or asymptomatic metastatic prostate cancer. Patients were randomized to immediate or delayed treatment with orchiectomy or GnRH analogue. Progression from M0 to M1 disease and development of metastatic pain occurred more rapidly in the deferred treatment patients. Moreover, skeletal-related events, ureteral obstruction and development of extra-skeletal metastases were more common in this group. A significant improvement in survival was detected in patients without evidence of metastases. In those with metastatic disease, there was no survival benefit, but there appeared to be significantly fewer side-effects from their metastases when treated early.

When reviewing the data, as was performed by the group in 2000, the advantage for early treatment on survival in the 938 patients studied had disappeared. For the group without metastases, still there was a benefit in cancer-specific survival for the early hormonal treatment.

A major concern for the MRC study was whether patients in the delayed treatment arm were allowed to

progress too far, before they were offered hormonal treatment which can of course create a bias for the outcome. The MRC study has been criticized on other major issues: exact causes of death related to prostate cancer were not clear; the data recovery occurred only once a year and the presence or absence of metastases at a time when PSA measurement was not routinely available in all UK centres. The final conclusion this study provides is that early hormonal treatment can prevent serious complications of metastatic prostate cancer, but does not necessarily prolong survival.

Bolla et al. (2002) performed a study with 415 patients with locally advanced prostate cancer. Randomization was performed between radiotherapy and goserelin immediately for 3 years and radiation therapy alone. With a median followup of 45 months, the overall survival at 5 years was 79% in the combined group versus 62% in the radiation group. Of the surviving patients free of disease at 5 years, the difference between the combined group and the radiotherapy group was 85 versus 48%! *Bolla et al.* also concluded that there was improved local control in locally advanced prostate cancer when goserelin therapy was started simultaneously with external beam radiotherapy.

A publication of the Radiation Therapy Oncology Group (*Pilepich et al., 1997*) investigated the use of adjuvant goserelin in radiated patients with locally advanced prostate cancer in 977 patients. They were randomly assigned to achieve external beam radiotherapy alone (65-72 Gy) or external beam radiotherapy combined with 3.6 mg goserelin administered s.c. every 4 weeks beginning the last week of radiation and continuing until the first sign of progression. The 5 year survival rate appeared to be 75% in the adjuvant arm versus 71% in the radiotherapy arm ($P=0.52$). However, patients with a poorly differentiated tumour (Gleason 8-10) had a significantly better 5 year survival (66 versus 55%, $P=0.3$). In this study the goserelin therapy was started at the end of the radiation course, which might be the explanation for the differences. The synergistic effect of hormonal therapy combined with radiation therapy upon apoptotic activity could have played a role in the study by *Bolla et al. (2002)*.

Granfors et al. (1998) performed a study with 91 patients with locally advanced prostate cancer. After pelvic node staging, patients were randomized to receive external beam radiation therapy or a combination of radiation therapy and orchiectomy. When clinical progression occurred in the monotherapy group, patients were treated with androgen ablation. Clinical data showed 61% progression in the radiation group versus 31% in the combination group ($P=0.005$). Cancer-specific death was 44 versus 27% ($P=0.06$). Combined treatment had favourable outcome in the lymph node-positive patients whereas node-negative patients showed no significant differences in survival rate. Progression-free, disease-specific and overall survival rates

are better in patients with pelvic lymph node involvement in prostate cancer when treated with androgen ablation therapy combined with radiation therapy. Because the androgen ablation is performed at the start of the treatment, these data are in favour of early androgen deprivation.

Messing et al. (1999) studied data of 98 patients with prostate cancer who were treated with radical surgery and had positive pelvic lymph node dissection. Patients were randomized for immediate antiandrogen therapy with goserelin or orchiectomy or to be followed until disease progression. The study was designed to recruit 204 patients, but was closed earlier because there appeared to be a marked improvement in overall and cancer-specific survival in the group receiving early hormonal treatment. At a median of 7.1 years follow-up, 15% of patients in the immediate group died versus 35% in the observational group. However, this study lacks reference pathology analyses; and it is known that 85% of patients with Gleason scores > 8 and positive lymph nodes at radical prostatectomy will develop distant metastases within a period of 5 years (*Cheng et al., 1998*). So it could be that patients were unequally distributed according to their prognostic factors upon entry to the study, which could well affect the outcome in a relatively small number of patients.

Van Andel and Kurth (2003) evaluated the impact of bicalutamide monotherapy on health-related quality of life in 91 patients with lymph node-positive prostate cancer. Patients were randomized for immediate or delayed treatment when progression occurred. Time to progression was significantly shorter in the delayed treatment arm (33 versus 62 months) but no significant differences were found in survival. Patients with androgen deprivation therapy experienced a worse overall health-related quality of life, experienced more hot flushes and also showed worse sexual, emotional and physical function.

Studies performed to compare early versus delayed hormonal therapy in patients with metastatic disease suggest no clear survival advantage overall. However, when patients are lymph node positive there is an advantage of early hormonal treatment to influence progression-free survival and quality of life. A survival advantage in the early therapy regimen can be expected in patients with poorly differentiated prostate carcinoma (*Denis et al., 1998; Newling, 2001; Patterson et al., 2002*).

When distant metastases occur, early hormonal treatment has advantages, reducing the risk of related complications.

Intermittent versus continuous hormonal treatment

Intermittent androgen deprivation (IAD) therapy is proposed to delay the time to tumour progression in patients with prostate cancer due to castration therapy resistance. Other advantages include reduction of side-effects,

reduction of costs. IAD therapy has been proposed as monotherapy in patients with advanced prostate cancer, but could also be applied in men who failed radical prostatectomy or radiation therapy by an increase in PSA levels. It has been stressed that prostate carcinoma with neuroendocrine (NE) differentiation tends to be more aggressive and resistant to hormonal therapy.

Serum levels of NE markers, particularly Chromogranin A (CgA), could reflect the NE activity of prostate carcinoma. It could be used during follow-up. *Sciarra et al.* (2003) demonstrated that intermittent administration of triptorelin and flutamide significantly reduced the increase in serum CgA during CAB therapy. Intermittent therapy was given following the PSA. The 'off-treatment phase' was initiated when PSA was <0.4 ng/l. This study only hypothesized that the IAD therapy may reduce the risk of NE hyperactivation in prostate cancer during androgen deprivation. No information was given about the clinical progression when comparing stable CgA cases and cases in which CgA was increasing.

Serial PSA determinations make intermittent androgen suppression possible by providing an easy way to determine the tumour activity during the non-treatment episodes. Intermittent hormonal therapy consists of a 6-9 month period of hormonal suppression followed by a corresponding length of time without hormonal therapy. When PSA levels reach threshold criteria, androgen suppression is reactivated. Many reversible medical therapies have been used to suppress testosterone intermittently (*Klotz et al.*, 1986; *Goldenberg et al.*, 1995; *Higano et al.*, 1996; *Horwich et al.*, 1998; *Crook et al.*, 1999; *Grossfeld et al.*, 2001). These six phase II trials investigated the effect of the intermittent hormonal therapy. Most of the reported cases used an 8 month period of androgen blockage followed by a non-treatment period in which PSA was moni-

tored. Treatment varied between DES, maximal androgen blockade and GnRH analogues and was restarted most of the time at a PSA level of 10 ng/ml, but this varied between studies. Significant recovery of libido was reported in the off-treatment period in men with a normal libido prior to initial treatment. With regard to the effectiveness of the reinstated hormonal therapy in prior responders, the overall subjective improvement in well-being was significant in all studies.

Intermittent treatment seems to deliver a better outcome in terms of survival than continuous hormonal therapy, though there have been no randomized trials so far.

Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy

When dealing with hormonal therapy regimens for non-organconfined prostate cancer, one must be aware that a potentially curative treatment may fail when the disease is incompletely resected or when micro-metastases are present at the time of the surgery. Some series report positive margin rates of > 60% after radical prostatectomy in patients who were clinically staged pre-operatively to have localized prostate cancer (*Jones*, 1990; *Rosen et al.*, 1992; *Frazier et al.*, 1993; *Trapasso et al.*, 1994). With the availability and widespread use of reversible forms of medical castration, several investigators have postulated that hormonal ablative therapy before radical prostatectomy could improve outcome. Evaluating the prospective randomized trials comparing neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy with radical prostatectomy alone, each study showed a significant reduction in margin-positive disease, decline in PSA and reduction of prostate volume in patients receiving neoadjuvant therapy (*Solloway et al.*, 1995; *Van Poppel et al.*, 1995; *Goldenberg et al.*, 1996; *Hugosson et al.*, 1996; *Labrie et al.*, 1997; *Lee et al.*, 1997). However, none of these studies reported a statistical improvement of survival, seminal vesicle or lymph node invasion, or biochemical disease-free interval at 3, 4 and 5 years after surgery. The neoadjuvant regimen contained androgen ablative therapy 6-12 weeks before surgery, and the duration of the therapy might explain these results (*Gleave et al.*, 1997, 2000a). Furthermore, the follow-up could be too short and the identification of residual tumour is difficult after hormonal treatment (*Murphy et al.*, 1991; *Bazinnet et al.*, 1997).

Gleave et al. (2000b) reported that the neoadjuvant hormonal therapy for a period of 8 months yielded maximal tumour volume reduction, and in their uncontrolled study they described lower than expected PSA progression rates at 5 years in these patients.

A European 4 year follow-up study (European Study Group, 2000) did not show a lower PSA progression rate, but there was a trend towards a better local control of cT2

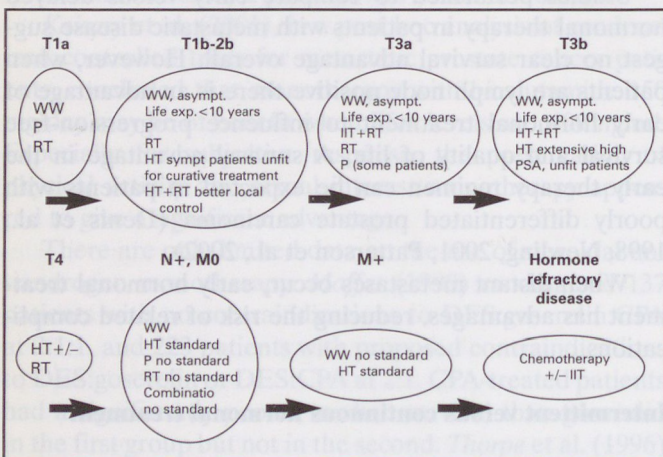


Figure 2
Stepwise treatment options stage by stage for patients with prostate cancer. WW = watchfull waiting; P = radical prostatectomy; RT = radiotherapy; HT = hormonal therapy.

tumours in the neoadjuvant goserelin/flutamide-treated group. However, a subsequently higher survival rate could not be demonstrated at that time.

Currently, 3 months of neoadjuvant hormonal therapy is not recommended and controlled studies evaluating a longer period of hormonal neoadjuvant treatment are needed.

Conclusion

In the current treatment, strategies of prostate cancer hormonal therapy strategies are well established (Figure 2). Since Huggins and Hodges (1941) described the concept of hormonal dependence of prostate cancer, no new real differences in therapeutic approaches have been developed, although hormonal blockade itself has improved. Orchiectomy led to irreversible impotence, while DES treatment caused improvement in survival at the cost of considerable cardiovascular toxicity. GnRH agonists alle-

viated these drawbacks, but other problems such as hormone surge, causing clinical flare, were described. The combination therapy does not completely suppress androgens, has more side-effects and has almost no survival benefit compared to antiandrogen monotherapy.

GnRH antagonists cause androgen suppression as effectively as orchiectomy without the side-effects of surge and hormone flare, and act not only upon testosterone level but also upon FSH.

In T3+ M0 disease, the choice at the moment is either GnRH agonists or bicalutamide. Early hormonal therapy strategies do not influence survival significantly but could reduce the risk of skeletal-related events. However, in T3N+ disease there is a survival benefit.

New developments could be the use of less toxic agents and more clinical use of GnRH antagonists. However, the most promising would be the modulation of the AR itself, and many different specific androgens receptor modulators are currently under investigation.

References:

Bazinet M, Zheng W, Begin LR, Aprikian AG, Karakiewicz PI and Elhilali MM (1997) Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology* 49, 721-725.

Blackard CE (1975) The Veterans' Administration Cooperative Urological Research Group studies of carcinoma of the prostate: a review. *Cancer Chemother Rep* 59,225-227.

Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U et al. (1999) Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 17,2027-2038.

Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C et al. (1997) Flutamide versus orchiectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 32,391-395.

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C et al. (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360,103-106.

Byar DP (1973) Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32,1126-1130.

Byar DP and Corle DK (1988) Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*,165-170.

Cheng L, Bergstralh EJ, Chevillie JC, Slezak J, Corica FA, Zincke H, Blute ML and Bostwick DG (1998) Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 22,1491-1500.

Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S and Segal R (1999) Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 53,530-534.

Debruyne F (2002) Hormonal therapy of prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 20,4-9.

Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G and Giuliani L (1991) Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 146, 377-381.

Denis L, Debruyne F, De Porre P and Bruynseels J (1998) Early clinical experience with liarozole (Liazal) in patients with progressive prostate cancer. *Eur J Cancer* 34,469-475.

de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M and Suci S (1986) Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 135,303-307.

Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, Mcleod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM, Jr et al. (1998) Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 339,1036-1042.

European Study Group (2000) 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 38, 706-713.

Fourcade RO, Chatelain C and Poterre M (1998) An open multicentre study to compare the effect and safety of casodex (bicalutamide) 150mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 33(Suppl 1).

Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA and Paulson DF (1993) Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 149,516-518.

Gleave ME, Sato N, Goldenberg SL, Stothers L, Bruchovsky N and Sullivan LD (1997) Neoadjuvant androgen withdrawal therapy decreases local recurrence rates following tumor excision in the Shionogi tumor model. *J Urol* 157,1727-1730.

Gleave ME, La Bianca SE, Goldenberg SL, Jones EC, Bruchovsky N and Sullivan LD (2000a) Long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: evaluation of risk for biochemical recurrence at 5-year follow-up. *Urology* 56,289-294.

Gleave ME, La Bianca S and Goldenberg SL (2000b) Neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: promises and pitfalls. *Prostate Cancer Prostatic Dis* b3,136-144.

Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD and Akakura K (1995) Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 45,839-844.

Goldenberg SL, Klotz LH, Strigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ et al. (1996) Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and

- neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 156,873-877.
- Granfors T, Modig H, Damber JE and Tomic R (1998) Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 159,2030-2034.
- Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, Carroll PR and Small EJ (2001) Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 58,240-245.
- Higano CS, Ellis W, Russell K and Lange PH (1996) Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 48,800-804.
- Horwich A, Huddart RA, Gadd J, Boyd PJ, Hetherington JW, Whelan P and Dearnaley DP (1998) A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 81,96-99.
- Huggins C and Hodges CV (1941) Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1, 293-297.
- Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M and Pedersen K (1996) The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 29,413-419.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K and Melezinek I (2000) Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 63 years of follow up. *J Urol* 164, and Fine RL (1996) Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in 1579-1582.
- Jones EC (1990) Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. *J Urol* 144,89-93.
- Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K and Morris T (2001) Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 4,196-203.
- Klotz LH, Herr HW, Morse MJ and Whitmore WF, Jr (1986) Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 58,2546-2550.
- Kolvenbag GJ, Iversen P and Newling DW (2001) Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer. *Urology* 58,16-23.
- Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM and Dahan R (1989) Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (busarelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *New Engl J Med* 321,413-418.
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Belanger A and Candas B (1997) Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 49,56-64.
- Lee F, Siders DB, McHug TA, Solomon MH and Klamerus ML (1997) Long-term follow-up of stages T2-T3 prostate cancer pretreated with androgen ablation therapy prior to radical prostatectomy. *Anticancer Res* 17,1507-1510.
- Lieberman R (2001) Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development. *Urology* 58,83-90.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED and Trump D (1999) Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 341,1781-1788.
- Moffat LE (1990) Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 18 (Suppl 3), 26-27.
- MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group (1997) Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 79,235-246.
- Murphy WM, Soloway MS and Barrows GH (1991) Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 68,821-828.
- Newling DW (2001) Early versus late androgen deprivation therapy in metastatic disease. *Urology* 58,50-55.
- Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, Takaha N, Inoue H, Sugao H, Yamaguchi S, Ukimura O, Miki T and Okuyama A (2000) Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 89,2570-2576.
- Oefelein MG (1998) Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol* 160,1685-1688.
- Oefelein MG and Cornum R (2002) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164,726-729.
- Orlando M, Chacon M, Salum G and Chacon DR (2000) Low-dose continuous oral fofestrol is highly active in 'hormone-refractory' prostate cancer. *Ann Oncol* 11,177-181.
- Patterson SG, Balducci L and Pow-Sang JM (2002) Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 9,315-325.
- Pavone-Macaluso M (1994) Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre randomised study. *SIU 23rd Congress*
- Pedraza R and Kwart AM (2003) Hormonal therapy for patients with advanced adenocarcinoma of the prostate: is there a role for discontinuing treatment after prolonged androgen suppression? *Urology* 61, 770-773.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU et al. (1997) Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 15,1013-1021.
- Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS and Fine RL (1996) Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 88,908-917.
- Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T and Scardino PT (1992) Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 148,331-337.
- Rosenbaum E, Wygoda M, Gips A. et al (2000) Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. 19,349a
- Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ and Aronson N (2002) Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 95,361-376.
- Schroder FH, Collette L, de Reijke TM and Whelan P (2000) Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 82,283-290.
- Sciarra A, Monti S, Gentile V, Mariotti G, Cardia A, Voria G, Lucera R and Di Silverio F (2003) Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 55,168-179.
- Serels S and Melman A (1998) Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol* 159,1309.
- Shadidi M, Norman AR and Gadd J (2001) Prospective review of diethylstilbestrol in advanced prostate cancer no longer responding to androgen suppression. *Am Soc Clin Oncol*,20.
- Sharifi R, Knoll LD, Smith J and Kramolowsky E (1998) Leuprolide acetate (30-mg depot every four months) in the treatment of advanced prostate cancer. *Urology* 51,271-276.
- Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M and Pienta KJ (1998) A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 52,257-260.
- Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr and Puras-

Baez A (1995) Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 154,424-428.

Staiman VR and Lowe FC (1997) Tamoxifen for flutamide/finasteride-induced gynecomastia. *Urology* 50,929-933.

Stricker HJ (2001) Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Urology* 58,24-25.

Taplin ME, Bubleby GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN and Balk SP (1995) Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *New Engl J Med* 332, 1393-1398.

Taplin ME, Bubleby GJ, Ko YJ, Small EJ, Upton M, Rajeshkumar B and Balk SP (1999) Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res* 59,2511-2515.

Thompson IM, Zeidman EJ and Rodriguez FR (1990) Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 144,1479-1480.

Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC and O'Boyle PJ (1996) A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 29,47-54.

Tilley WD, Buchanan G, Hickey TE and Bentel JM (1996) Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence. *Clin Cancer Res* 2,277-285.

Tómera K, Gleason D, Gittelman M, Moseley W, Zinner N, Murdoch M, Menon M, Campion M and Garnick MB (2001) The gonadotropin-re-

leasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *J Urol* 165,1585-1589.

Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB and Dorey F (1994) The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 152,1821-1825.

Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A and Blackledge G (1998a) A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 33,447-456.

Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, Soloway M, Channer K and Cockshott ID (1998b) Casodex 10-200mg daily, used as monotherapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies Casodex Study Group. *Eur Urol* 33,39-53.

Van Andel G and Kurth KH (2003) The impact of androgen deprivation therapy on health related quality of life in asymptomatic men with lymph node positive prostate cancer. *Eur Urol* 44,209-214.

Van Poppel H, De Ridder D, Elgamel AA, Van de Voorde, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittomvils G and Baert L (1995) Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol* 154,429-434.

Wysowski DK and Fourcroy JL (1996) Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 155,209-212.

Pollstimol® – rozspollen a prosztatagyulladás terápiájára.

Gyulladáscsökkentő.

Könnyíti a vizeletürítést.

Csillapítja a prosztatagyulladás tüneteit.

Pollstimol®

Szignifikáns hatás, jó compliance.

Vény nélkül kapható gyógyszer, keresse a patikákban! 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, Telefon: 320-2865 Fax: 320-2867

 STRATHMANN

Sebészi kezelés lehetőségei urogenitalis daganatok csontáttéteinél

Szendrői Miklós dr., Antal Imre dr., Kiss János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Ortopédiai Klinika

Az urogenitalis daganatok eltérő súllyal szerepelnek a csontmetasztázisok sebészi ellátásánál: míg a vesecarcinomák a tüdő- és emlőrákok után a harmadik leggyakoribb daganatfélések, melyek csontáttétet adnak, addig a hólyagrákok csontáttétei ritkábbak. A prosztatacarcinomák osteoplasticus, hormonkezelésre reagáló csontáttétei ritkán igényelnek sebészi ellátást. A hólyag- és veserákok lyticus áttétei gyakran vezetnek fenyegető törésveszélyhez vagy patológiás töréshez. Ilyenkor előzetes kivizsgálás után, a prognosztikai faktorok figyelembevételével végzünk palliatív vagy kuratív műtétet.

Az esetek kb. 15-20%-ában lehetőség van radikális kuratív beavatkozásra. Fontos a primer tumor onkológiai ellátása utáni gondos utánkövetés és a csontáttétek korai felismerése.

Kulcsszavak:

urogenitalis daganat, csontmetasztázis, sebészi ellátás

A csontrendszer a harmadik leggyakoribb helye – a tüdő és a máj után – a parenchymás szervek tumorai távoli áttéteinek. Az egyes daganatfélések áttéteinek csontaffinitása eltérő. Nagy klinikai tanulmányok alapján az esetek 65-75%-ában a primer daganat emlő-, tüdő-, prosztatata-, illetve veserák (1, 2). Ezt igazolják saját adataink is (3), melyek szerint a harmadik leggyakoribb csontáttétet adó rákféleség a veserák volt (15%), ezt követte a prosztatatarák (4%). A hólyagrákok (1%) viszont csak néhány esettel szerepeltek anyagunkban. Megjegyzendő azonban, hogy statisztikánk nem tükrözi pontosan a prosztatatarák csontáttéteinek gyakoriságát, hiszen ez utóbbi rákféleség csontáttétei csak kis százalékban igényelnek sebészi beavatkozást.

Possibilities of surgical treatment at bones metastases of urogenital tumours

Tumors originated from the urogenitary tract have a different significance in the surgical treatment of bone metastases. After the lung- and breast cancer the renal cell cancer is the third most frequent tumor which produces bony metastases. This is infrequently seen, however, in case of carcinomas of the urine bladder. The osteoplastic, hormone dependent bone metastases of the prostate cancer rarely need surgical treatment. The metastases of the bladder and kidney tumors are pure lytic lesions in the bone and cause frequently impending or pathological fractures.

In these cases, followed by a careful diagnostic procedure and considering all factors which have an influence on the patients survival, a palliative or curative surgical intervention is justified.

In appr. 15-20 per cent of the cases, there is indication for radical and curative intervention.

A careful long-term follow-up and early recognition of the bone metastases is essential after oncological control of primary tumors.

Key-words:

urogenital tumour, bone metastasis, surgical treatment

Korábban a csontáttétek kezelése többnyire csupán palliatív fájdalomcsillapításra, radioterápiára, roborálásra korlátozódott. Ma azonban a gyógyszeres kezelés széles tárházának alkalmazása (kemoterápiás szerek, hormonkészítmények, izotópok, biszfoszfonátok stb.) mellett sebészileg is aktívabbak lettünk. Ennek oka, hogy modern minimál invazív módszerekkel – pl. intramedullaris szegek, protézisek használatával – a beteg fájdalma csökkenthető, ápolhatósága biztosítható, járóképessége visszaadható. Mi több, az esetek kb. 10-15%-ában, korán diagnosztizált, szoliter csontáttéteknél lehetőség nyílik a daganat radikális eltávolítására kuratív céllal. Mindennek előfeltétele volt egy hazai gyártású, olcsó tumor-endo-

protézis rendszer kidolgozása, mellyel lehetővé vált a tumor eltávolítását követően a nagyobb csontdefektusok rekonstrukciója (4).

Prognosztikai faktorok

A sebészi beavatkozás megtervezéséhez számos szempontot figyelembe kell venni, mint a beteg általános állapotát, a primer tumor és a metasztázis stádiumát és egyéb prognosztikai faktorokat. Ehhez komplex diagnosztikai algoritmus ad segítséget (5), mely magában foglalja az áttét lokális kiterjedésének vizsgálatát (röntgen, szükség esetén MR, CT), a csontrendszer vizsgálatát csontszcintigráfiával (szoliter vagy multiplex elváltozásról van-e szó), illetve egyéb szervrendszerek daganatmentességének meghatározását (hasi UH, mellkas CT stb.).

A beteg életkilátásait befolyásoló prognosztikai tényezők vonatkozhatnak a betegre, a primer tumorra, illetve az áttétre. A beteg általános állapotát jól jellemzi a Karnovsky-index (1949). Általánosságban megfogalmazható, hogy nem végzünk műtétet, ha a beteg életkilátásai három hónapnál rövidebbek. Jelenleg a legfontosabb prognosztikai tényező a primer daganat kiindulási helye, típusa és szövettani szerkezete. Irodalmi (7) és saját (5) adataink alapján az emlő- és veserákos betegek túlélése szignifikánsan hosszabb, mint a tüdő-, máj-, hasnyálmirigy-rákos betegeké. Fontos prognosztikai tényező a primer tumor ismert volta, a metasztázis jelentkezésének időpontja, szoliter vagy multiplex volta, egyéb szervrendszer érintettsége, a metasztázis lokalizációja, hormonreceptor-tartalma, kemoterápia-érzékenysége, növekedési üteme. Jobbak a beteg életkilátásai, ha a primer tumor ismert és onkológiailag kontrollált, ha a metasztázis minimum 2-5 évvel a primer tumor felismerését követően alakult ki, ha szoliter, radikálisan eltávolítható, kemo- vagy radioterápia-érzékeny, a hormonterápia hatásos. Érdekes módon a patológiás törés bekövetkezése nem rontja a túlélési esélyeket.

Műtéti lehetőségek

Urogenitalis daganatoknál szintén fontos a daganatok kiindulási helye. Prostatocarcinómák osteoplasticus metasztázisai még előrehaladott stádiumban sem hajlamosak patológiás törésre, csupán az esetek 1-3%-ában fordul elő. Itt tehát az első körben választandó kezelés a hormonkezelés, kiterjedt metasztázisoknál totál androgén blokáddal kiegészítve (8). Ha mégis patológiás törés következne be, úgy az osteosynthesis követő csontgyógyulás rendszerint zavartalan. A metasztázisok gyakoriságát, a töréseket és a tumoros fájdalmat egyaránt csökkenti biszfoszfonátok adása.

A gyakori vese- és ritka hólyagtumor csontáttétek túlnyomó többsége tisztán lyticus csontdestrukciót okoz periostealis reakció nélkül. Gyakran, kb. 10-25%-ban patológiás törés az első tünet (1). A patológiás törésről, mint az

életkilátásokat befolyásoló tényezőről, ellentétesek az irodalmi adatok. Egyesek szerint nem befolyásoló tényező (2), míg Ernst és mtsai (9) anyagában a prosztatarákos betegek átlag 2 éves túlélése patológiás törés esetén öt hónapra csökkent. Saját anyagunkban is rossz prognózist jelentett vesetumoros betegeknek a patológiás törés kialakulása (5). Tekintettel azonban a vesecarcinómánál alkalmazott kemoterápia és interferon-kezelés mérsékelt hatásosságára, csontáttéteknél már fenyegető törésveszély esetén is indokolt a stabilizáló műtét (1. ábra a és b).



1. ábra a
Jobb femur
trochantertájékán
kialakuló fenyegető
törésveszéllyel járó
vesecarcinóma-
metasztázis



1. ábra b
Palliatív célzattal a femur
Ender-szegekkel lett
megerősítve

A műtéteket alapvetően palliatív és radikális formákra oszthatjuk. Palliatív beavatkozás akkor indikált, ha a daganat nem távolítható el megfelelő radikalitással, ha a folyamat multiplex, több szervrendszert érint, ha a primer tumor nem ismert vagy inoperábilis, illetve ha a beteg állapota nem kielégítő. Rendszerint multiplex csigolyatest-érintettségnél végezzük, ha a neurológiai tünetek miatt dekompreszióra, stabilizációra van szükség. Újabban szoliter csigolyatest-érintettségűknél egyre gyakrabban végeznek teljes vertebrectomiát jó eredménnyel.

Korábban gyakran végeztünk hosszú csöves csontok metadiaphysisében kialakuló metasztázisoknál lemezes osteosynthesist a defektus kikaparásával és csontcementtel történő kitöltésével (ún. „vasbeton” osteosynthesis). A tumor azonban csakhamar kiújult, és elégtelen, rövid implantátum esetén a folyamat a lemezt meghaladva ismételt töréshez vezetett. Célszerűbb ezért hosszú, reteszelt velőűrszeget vagy a tumoros csontszegment resectiója után tumor-endoprotézist alkalmazni (2. ábra a és b).



2. ábra a
Jobb femur
metaphysisében
intermedullaris szoliter
vesecarcinoma-áttét

Metaepiphysis lokalizációnál használhatunk normál hosszú szárú (ún. revíziós) endoprotéziseket csontcementes rögzítéssel. Medencelapátot érintő esetekben nem okoz nehézséget a lézió épben történő resectiója, míg periacetabularis lokalizációnál éppen a technikai problémák miatt inkább radio- vagy kemoterápiát választunk.

Az esetek kb. 15-20%-ában megvannak a csontmetasztázis radikális eltávolításának feltételei. Jó életkilátások esetén, szoliter áttétnél az épben vesszük ki a tumort, a defektust rendszerint cementes rögzítésű, modul rendszerű tumor-endoprotézissel pótoljuk. Fontos feltétele a végtagmegőrző műtétnek, hogy a tumor ne fogjon be ideg- és érkepleteket, maradjon



2. ábra b
Az áttét radikális
eltávolítását követően
a defektus
tumor-endoprotézissel
lett pótolva

elegendő mennyiségű izomszövet a protézis fedésére és a végtag, ízület stabilizálására, mozgatására. Annak ellenére, hogy vesecarcinomák esetében a folyamat kb. két év múlva multiplexszé válik, mégis kb. 15-20%-ban ötéves túlélés is elérhető.

Konklúzió

A fentieket összefoglalva a hangsúly a daganatos betegek primer tumorának ellátását követően a rendszeres kontrollon és a csontáttétek korai kiszűrésén van. Ilyenkor, még a patológiás törés bekövetkezése előtt, lehetőségünk van pontos stádium-meghatározásra, majd prognosztikai faktorok figyelembevételével az optimális kezelési stratégia kialakítására, ami adott esetben radikális tumor-eltávolítást jelenthet a végtag megőrzésével, a túlélés jelentős növelésével.

Irodalom:

1. Dijkstra S, Wiggers T, Bert N, van Geel, Boxma H: Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. Eur. J. Surg 160:535-542, 1994
2. Bauer HCF, Wedin R: Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Acta Orthop. Scand. 66:142-146, 1995
3. Szendrői M, Antal I, Kiss J: A csontmetasztázisok sebészi kezeléséről prognosztikai tényezők figyelembevételével. Magyar Traum. Ortop. 41:371-381, 1998
4. Szendrői M, Cser I: Tapasztalataink modular rendszerű tumor protézissel. Magyar Traum. Ortop. 35:317-324, 1992

5. Szendrői A, Antal I, Riesz P, Szendrői M, Romics I: Vesedaganat csontáttéteinek műtéti kezelése. Magyar Urol. 1:9-17, 2004
6. Karnovsky DA, Bruchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod (Ed): Evaluation of chemotherapeutic agents. New York, Columbia University Press, 1949, pp. 191-205
7. Aaron AD: Treatment of metastatic adenocarcinoma of the pelvis and the extremities. J. Bone Joint Surg. 79-A:917-932, 1997
8. Romics I: A biszfoszfonátok (zoledronsav) jelentősége a prosztatarák csontmetasztázisainak kezelésében. UroOnkológia 1:30-31, 2004
9. Ernst DS, Hanson J, Venner PM: Analysis of prognostic factors in men metastatic prostate cancer. J. Urol. 146:372-376, 1991

Epidermoid cysta herében: három eset bemutatása

Kovács Attila dr.¹, Székely Eszter dr.¹, Kelemen Attila dr.², Romics Imre dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Sz. Patológiai Intézet, ²Urológiai Klinika

Az epidermoid cysta a here igen ritka elváltozása. Differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet az érett teratomától való elkülönítése, ennek a további kezelést is befolyásoló hatása lehet. A II. Sz. Patológiai Intézetben 1993 óta három esetben fordult elő. Mindhárom betegnél ultrahangvizsgálat után radikális semicastratio történt. A diagnózis rutin szövettani metszetek vizsgálata alapján született. Utólagosan egy esetben végeztünk placentalis alkalikus foszfatáz (PLAP) –ellenes immunhisztokémiai reakciót intratubularis csírasejtes tumor (ITGCN) kizárására a környező hereszövetben, mely negatív eredményt adott.

Az irodalom szerint az ITGCN hiánya kizárja az elváltozás csírasejtes eredetét, ezért a PLAP reakció hasznos eszköz lehet kérdéses esetekben az érett teratomától való elkülönítésben. Az irodalmi áttekintés és saját eseteink figyelembe vételével megfontolandó, hogy heretumor műtete során érdemes-e teljes kasztrációt végezni a specifikus tumormarkerek ismerete nélkül olyan esetekben, ahol az UH-kép alapján felmerül epidermoid cysta diagnózisa.

Kulcsszavak: here, epidermoid cysta

A here ritka elváltozását, az epidermoid cystát a WHO jelenlegi klasszifikációja a tumorszerű elváltozások közé sorolja. Intézetünkben 1993 óta három hasonló eset fordult elő, melyeket az alábbiakban ismertetünk.

Esetismertetés

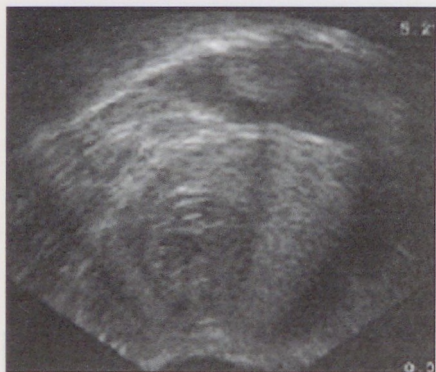
1995-ben egy, 2003-ban két esetben fordult elő a here epidermoid cystája intézetünk anyagában. A betegek 20, 27, illetve 29 évesek voltak. Valamennyiüknél a here fájdalomtalan duzzanata jelentkezett első panaszként néhány héttel a klinikai észlelés előtt, két betegnél a jobb, egynél a bal here volt érintett. Ultrahangvizsgálat echodús tokkal kö-

Epidermoid cyst in testis: presentation of three cases.
Epidermoid cyst is a rare tumor-like lesion of the testis. Its similarity to a mature teratoma may cause differential diagnostic problems. Authors describe 3 cases retrieved from the archives of the 2nd Department of Pathology, Semmelweis University Budapest. The diagnosis was made by routine histological examination of the orchidectomy specimens in all three cases. Immunohistochemical reactions were performed to exclude intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) in the surrounding tubules. Based on literature data, when clinically the possibility of an epidermoid cyst is raised, and the laboratory tests for specific tumor markers do not support the presence of a germ cell tumor, testis sparing surgical treatment is suggested.

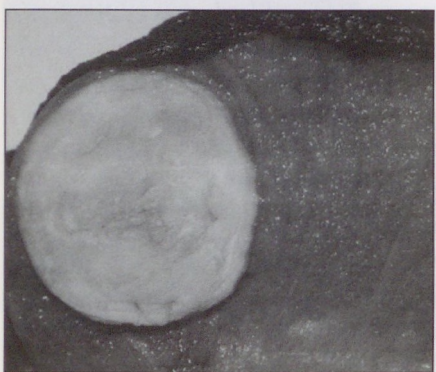
Key-words: epidermoid cyst, testis

rülve, gömbölyű képletet mutatott a here parenchymájában, melynek belseje vegyes echoszerkezetű volt, egy esetben apró meszes góccok is mutatkoztak az elváltozásban (1. ábra). A speciális markerek [alfa-fötőprotein (AFP), humán choriogonadotropin (HCG)] – melyek eredménye a műtét időpontjában még nem volt ismert – nem mutattak eltérést. Mindhárom esetben kiterjesztett semicastratio történt. Mostanáig egyik esetben sem fordult elő lokális recidíva vagy metasztázis.

A beérkezett műtési anyagokban a here parenchymájában elhelyezkedő, a környezettől élesen elhatárolódó, 2, 2, illetve 1,7 cm átmérőjű, tokkal körülvevett képletet találtunk,



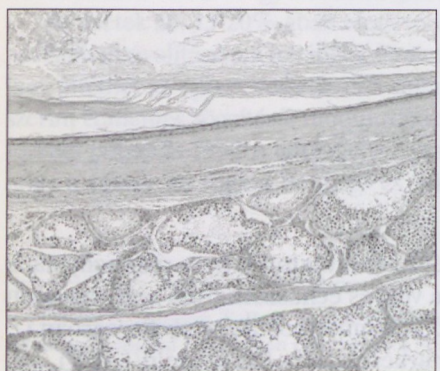
1. ábra
Epidermoid cysta
UH-vizsgálattal



2. ábra
A here
parenchymájától
élesen elhatárolt,
kásás anyagot
tartalmazó cysta
a műtéti
preparátumban

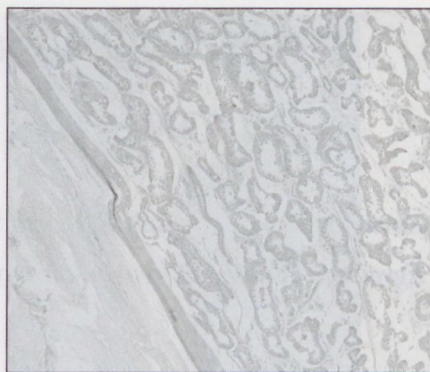
melynek belsejét szürkésfehér, egynemű, kásás massa töltötte ki (2. ábra).

Szövetteni metszeteken a környező hereparenchymától kötőszövetes tokkal elválasztott cysta képét figyeltük meg, melynek belső felszínét vékony, elszarusodó laphám bélelte, lumenét pedig élénk eosinophilen festődő, lemezes szerkezetű keratin töltötte ki (3. ábra). A tunica



3. ábra
A cysta
belső felszínét
elszarusodó
laphám béleli,
a környezetben
összenyomott
herecsatornák
(HE, 40x)

albuginea integritása egyik vizsgált esetben sem sérült. Bőrfüggelékek egyik elváltozásban sem mutatkoztak. A környező herecsatornában a tubulusok atrophias jeleket mutattak, azonban hegyszövet nem volt látható. Placentaris alkalikus foszfatáz (PLAP) -ellenes antitestekkel immunhisztokémiai festés történt intratubularis csírasejtes tumor (ITGCN) kizárására, mely negatív eredményt adott (4. ábra).



4. ábra
Placentaris
alkalikus foszfatáz
(PLAP) immu-
n-hisztokémiai
reakció a környező
herecsatornában
negatív (10x)

Megbeszélés

Az epidermoid cysták ritka hereelváltozások, egy több gyűjtőmunka eredményét összefoglaló tanulmány szerint a heredaganatok 1,6%-át (154/9383 beteg) alkotja (1). A betegek gyermekek és fiatal felnőttek, újszülöttekben igen ritka (2), az átlagéletkor 28,5 év (6-67 év) (1). A betegek általában a herében észlelt fájdalomtalan csomóval jelentkeznek orvosi vizsgálatra. A diagnózis első lépése UH- vagy MR-vizsgálat, mely során vegyes szerkezetű, koncentrikus sávokból felépülő, avascularis terime észlelhető (3). Az összefoglaló tanulmány közli, hogy jobb oldali dominancia volt megfigyelhető 1,27:1 arányban. Az elváltozások nagysága átlagosan 2-3 cm. Az irodalmi adatok szerint nem ismert lokális recidíva vagy távoli metasztázis előfordulása (4).

Szövettanilag a Price által felállított kritériumokat (5) veszik alapul az epidermoid cysta vs. érett teratoma differenciáldiagnózisban:

- A cysta a here parenchymájában helyezkedik el.
- A cysta lumene keratinon kívül mást nem tartalmaz.
- A cysta falát kötőszövetes tok alkotja, belfelső felületét elszarusodó laphám béleli.
- Nem észlelhetők teratoma komponensek vagy bőrfüggelékek sem a cystában, sem a környező herecsatornában.
- Nem észlelhető hegyszövet a környező herecsatornában.

A fenti öt kritériumhoz Dieckmann a PLAP elleni immunhisztokémiai reakció elvégzését is javasolja, mely kizárja ITGCN jelenlétét a környező herecsatornában (1). Az ITGCN-t a GCT-k (GCT: germinal cell tumor) prekursorának tartják, több tanulmány leírta, hogy a GCT környezetében 80-100%-ban kimutatható ezen elváltozás (6, 7), ugyanakkor ITGCN-t tartalmazó herék felében öt éven belül GCT alakul ki (8). Mivel epidermoid cysta teratoma-hoz vagy egyéb GCT-hez kapcsolatosan is előfordulhat („komplex” vagy „kevert” epidermoid cysta), ITGCN hiánya egyértelműen „egyszerű” epidermoid cysta jelenlétére utal, mely jóindulatú elváltozásnak tekinthető. Egy másik

tanulmányban (9) ugyanakkor a vizsgált epidermoid cysták egy részének neoplasticus eredetét bizonyították a GCT-kben általánosan jelen lévő, 9p és 12q kromoszómákat érintő LOH (loss of heterozygosity) kimutatásával. Ugyanakkor az elváltozás az epidermoid cystáknak csak egy kis részében fordult elő, bizonyítva ezzel a GCT-től való genetikai eltérést.

A WHO jelenlegi klasszifikációja az „egyszerű” epidermoid cystát nem a csírasejtes tumorok, hanem a tumorszerű elváltozások közé sorolja.

Dieckmann az epidermoid cysta kezelésére az alábbi ajánlást teszi (1):

- Fizikális és UH (esetleg MR) -vizsgálat alapján felmerült epidermoid cysta diagnózis kapcsán lokális excisio történhet, amennyiben az elváltozás nem haladja meg a 3 cm-t.

Irodalom:

1. Dieckmann K-P, Loy V: Epidermoid cyst of the testis: a review of clinical and histogenetic considerations. Br. J. Urol. 73:436-441, 1994
2. Masur Y, Steffens J: Organ preserving surgery of testicular epidermoid cyst in the newborn infant. Urologe 36:259-261, 1997
3. Langer JE, Ramchandani P, Siegelman ES et al: Epidermoid cysts of the testicle: sonographic and MR imaging features. Am. J. Roentgenol. 173:1295-1299, 1999
4. Kressel K, Hartmann M: Nongerminial, benign testicular tumors – report of experiences. Urologe 27:96-98, 1988
5. Price EB jr.: Epidermoid cyst of the testis: a clinical and pathologic analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. J. Urol. 102:708-713, 1969
6. Jacobsen GK, Henriksen OB, von der Maase H: Carcinoma in situ of

- A fagyasztott anyag epidermoid cysta diagnózisa után a környező hereszövetből 1-2 biopszia vétele ajánlott ITGCN kizárására.
- Amennyiben az elváltozás környezetében ITGCN nem látható és a végső diagnózis egyszerű epidermalis cysta, további kezelés nem szükséges.
- Amennyiben a végső diagnózis mégis dermoid cysta vagy teratoma, kiterjesztett műtét szükséges.

18 beteg hasonló irányelvek alapján végzett, sikeres kezeléséről számoltak be Heidenreich és mtsai, akik lokális kimetszést, valamint a környező hereszövet biopsziáját végezték (10).

Saját eseteinket is figyelembe véve megfontolandó, hogy heretumor műtete során teljes kasztrációt érdemes-e végezni a specifikus tumormarkerek ismerete nélkül olyan esetekben, ahol az UH-kép alapján felmerül epidermoid cysta diagnózisa.

testicular tissue adjacent to malignant germ cell tumors: a study of 105 cases. Cancer 47:2660-2662, 1981

7. Loy V, Wigand I, Dieckmann K-P: Incidence and distribution of carcinoma in situ in testes removed for germ cell tumor: possible inadequacy of random testicular biopsy in detecting the condition. Histopathology 16:198-200, 1990
8. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A et al: Carcinoma in situ of the testis: possible origin from genocytes and precursor of all types of germ cell tumors except spermatocytoma. Int. J. Androl. 10:19-28, 1987
9. Younger C, Ulbright TM, Zhang S et al: Molecular evidence supporting the neoplastic nature of some epidermoid cysts of the testis. Arch. Pathol. Lab. Med. 127:858-860, 2003
10. Heidenreich A, Zumbé J, Vorreuther R et al.: Testicular epidermoid cyst: orchietomy or enucleation resection? Urologe (A) 35:1-5, 1996

Hírek

Az **Európai Urológus Társaság (EAU)** és az **Amerikai Urológusok Társasága (AUA)** megállapodása szerint a két kontinens urológusainak szorosabb együttműködése és szakmai tapasztalatainak kicserélésére ösztöndíjat hozott létre.

Az EAU-AUA Academic Exchange Programme keretében min-

den évben pályázat alapján Európa urológusai közül három fiatal kerül kiválasztásra, akiket szintén pályázat útján kijelölt professzor vezet végig az Egyesült Államok hat, kiemelt urológiai intézetében. A körút mindig Baltimore-ban kezdődik az AUA központjában és az AUA Annual Meeting városában végződik.

2005-ben a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika tanársegédje dr. Nyirády Péter pályázatát fogadták el az USA-ban.

Így tehát 2003 után – amikor a klinika látott vendégül egy hétig amerikai delegációt – idén kollégánk viszonozza a látogatást Amerikában.

Scrotalis leiomyosarcoma többszörös kiújulása

Riesz Péter dr.¹, Walter György dr.¹, Székely Eszter dr.², Romics Imre dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Urológiai Klinika, ²II. Sz. Patológiai Intézet

A férfi külső nemi szervek daganatai közül a heredaganatok a leggyakoribbak.

A paratesticularis tumorok, melyek általában a funiculus spermaticus képleteiből indulnak ki, nagyon ritkán fordulnak elő. A mai napig közel száz scrotalis leiomyosarcomáról jelent meg közlemény.

A szerzők esetének érdekességét az adja, hogy a leiomyosarcoma tokon belüli, teljes eltávolítása és az adjuváns lokális irradiáció, szisztémás kemoterápia ellenére is kétszer kiújult. A beteg jelenleg – 16 hónappal a harmadik műtét után – panaszmentes, távoli áttétet vagy recidívát nem találtak.

Kulcsszavak: leiomyosarcoma, scrotalis tumor

Local recidivans of scrotal leiomyosarcoma

Testicular tumours are the most common tumours of male external genitalia. Paratesticular tumours, originating from the parts of spermatic funiculus, however, are extremely rare. Nearly one-hundred scrotal leiomyosarcomas have been published yet. Curiosity of this presented case is that, despite of in toto tumour resection followed by adjuvant local irradiation and systemic chemotherapy, recurrence was observed twice. 16 months after third operation the patient is free of complaint and no recurrence or distant metastasis are detected.

Key-words: leiomyosarcoma, scrotal tumour

Esetismertetés

A 64 éves férfibeteg a bal oldali herezacskófélfben észlelt, növekvő, fájdalomtalan, férfiökölnyi terime miatt került felvételre intézetünkbe. Kórelőzménye negatív volt. Laborparaméterei közül a referenciatartománytól csak a vörösvértest-süllyedés tért el (56 mm/h). A nemi szervek vizsgálata során a bal oldali herétől nehezen elkülöníthetően egy kifejezetten tömött, nem érzékeny tumort lehetett tapintani. Az ultrahangos vizsgálat a bal scrotumfélben a szabályos echoszerkezetű herétől cranialisan egy 11x7,5 cm átmérőjű, inhomogén echostruktúrájú képletet mutatott.

A herezacskó explorációja során a hereburkoktól és a herétől függetlenül, a scrotum inguinalis csatorna felőli részén egy feszes tokkal rendelkező, szolid tumort találtunk. A daganatot sikerült egészben eltávolítani (1. ábra).

A szövettani vizsgálat eredménye leiomyosarcoma volt. Górcső alatt az elváltozás a tokot sehol nem törte át. A metszetekben mesenchymalis, kifejezetten polimorf szerkezetű, necrosisokkal tarkított tumorszövet volt azonosítható. Nagy számban voltak megfigyelhetők daganat óriás-

sejtek, melyek között helyenként Touton-jellegű, patkó alakban elrendeződött óriássejtek is voltak. A tumorban számos osztódás, közöttük atípusos osztódó forma is volt. A daganat viszonylag vastkos kötőszövetes tokja mindenütt intakt volt. Az immunhisztokémiai vizsgálatok, melyek megerősítették a leiomyosarcoma diagnózisát, a daganat simaizom aktin- és S100-negatív, míg antitripszin-pozitív reakcióját mutatták (2).

Az agresszív típusú rák diagnózisa miatt a mellkas, a has és a kismedence CT-vizsgálatát tartottuk indokoltnak,



1. ábra
A scrotumból
kibuktatott
leiomyosarcoma

melyek távoli áttétet vagy nyirokcsomó-metasztázist nem igazoltak. A heretumormarkerek eredményei nem haladták meg a normál értéket.

A beteg lokálisan 65 Gray összdózisú besugárzásban és VIP protokoll szerint négy ciklus szisztémás kemoterápiában részesült. Három, hat és kilenc hónappal az onkológiai kezelés után UH- és CT-vizsgálattal a betegség progresszióját nem találtuk.

14 hónappal a műtét után a betegség kiújulását észleltük. A bal oldali herétől cranialisán egy cseresznyéni, tömött, mobilis, fájdalomtalan tumort tapintottunk. Most is csak a vörösvértest-süllyedés volt magas (54 mm/h). A scrotalis UH-vizsgálat során a szabályos echoszerkezetű herétől jól elkülöníthetően egy tokkal körülvett, szolid, inhomogén képlet volt látható (2. ábra). Műtét során a bal



2. ábra
Simaizom
aktin-ellenes
festési eljárás
után, 400-szoros
nagyítással
jól láthatók
a daganat
simaizom elemei

oldali herezacskófélben, közvetlenül a bőr alatt, a here burkaival és az ondósinórral kapcsolatot nem mutató, tokkal borított, 15 mm átmérőjű tumort találtunk. A daganatot ismételten a tokjával együtt távolítottuk el. A szövettani vizsgálat eredménye a korábbi tumorszövet morfológiájával minden tekintetben megegyező, leiomyosarcoma volt.

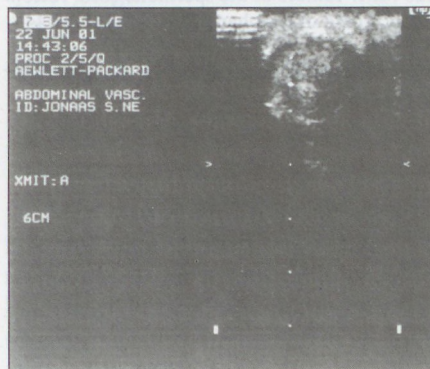
A követés során a vizsgálatok lokális recidívát, nyirokcsomó- vagy távoli áttétet nem mutattak.

Egy év tünetmentes időszak után ismételten észleltük a betegség helyi kiújulását. A bal oldali scrotumfélben egy tojásnyi, tömött daganatot tapintottunk a kontrollvizsgálat során. Az UH-vizsgálat alkalmával a 8x6,5 cm legnagyobb átmérőjű tumort a szabályos echoszerkezetű here mellett, attól függetlenül láttuk. A harmadik exploráció során az ép herétől és a funiculus spermaticustól jól elkülöníthetően találtuk a tokkal rendelkező tumorrecidívát, melyet egészen távolítottunk el. A kórszövettani értékelés ismételten leiomyosarcomát mutatott. A tussal festett resectió felszíneket a daganat nem érte el, tokkal, az épben került eltávolításra.

16 hónappal a harmadik műtét után tapintással, képalakító eljárásokkal lokális kiújulást, távoli áttétet nem találtunk. A beteg jó általános állapotban van és panaszmentes.

Megbeszélés

A scrotalis térfoglaló folyamatok kis hányadát képezik a paratesticularis tumorok. Ezen daganatok 90%-a az ondósinór képleteiből indul ki (1). A paratesticularis régió epithelialis, mesothelialis és mesenchymalis eredetű elemekből épül fel, ezért a kifejlődő tumorok szövettani felépítésük alapján igen változatosak, heterogének lehetnek (2). A rosszindulatú daganatok közül sarcomák fordulnak elő a legnagyobb számban. Csecsemő- és gyermekkorban a rhabdomyosarcomák, míg később az egyéb típusú sarcomák a gyakoriak (1). A szövettani összetétel alapján a legváltozatosabb képet mutathatják. A legtöbb beteget fel dolgozó tanulmányban 32 paratesticularis sarcomás beteg közül a leggyakoribb altípus a 11 malignus fibrosus histiocytoma volt. Ezt követte a hét liposarcoma (négy jól, három rosszul differenciált típus), hat leiomyosarcoma, három rhabdomyosarcoma, két myxoid malignus histiocytoma, egy myxoid liposarcoma, egy alveolaris rhabdomyosarcoma és egy ideghüvely eredetű malignus tumor (3). Az első ondósinór eredetű daganatról Le'Sauvage számolt be 1845-ben, míg az első paratesticularis sarcomáról 1883-ban publikáltak (4, 5). Az általunk hozzáférhető irodalomban közel száz, többségében esettanulmányt találtunk paratesticularis leiomyosarcomáról.



3. ábra
Scrotalis
ultrahang-
vizsgálattal 15 mm
átmérőjű lokális
recidíva látható

A betegség vezető tünete a fájdalomtalanul növekvő, többségében tömött tapintatú daganat a herezacskóban. A differenciáldiagnosztikában a képalkotó eljárások nyújtanak segítséget. A tumor elhelyezkedéséről, heréhez való viszonyáról a scrotalis UH-, MRI-, CT-vizsgálat, a betegség távoli szóródásáról a kismencedcei, hasi, mellkasi CT, MRI ad pontos képet (1, 3, 6). Elkülönítése heretumortól, hydrokeletől, scrotalis sérvtől, krónikus mellékhere-gyulladás-tól, mellékherecystától, urogenitalis tuberkulózistól okozhat nehézséget (1). A gyakorlatban segítséget nyújtó, speciális tumormarker nem létezik, bár japán szerzők a szérum főtóproteín értékét egy esetükben emelkedettnek mérték (7).

A paratesticularis sarcomák, mint malignus daganatok, nyirokcsomó- és távoli áttéteket adnak. A legnagyobb potenciálja az áttétképzésre a rhabdomyosarcomának és az

epithelioid sarcomának van (3). A legtöbb problémát a daganat lokális kiújulása okozza. Amennyiben a sebészi eltávolítást önmagában alkalmazzák, a sarcomák közel 50%-a recidivál (3, 8).

Amennyiben a daganat az ondózsínórból indul ki, radikális, magas kasztrációt kell végezni, a funiculus spermaticus a hasüregbe belépése magasságában ellátva (1, 2, 3, 8). Amennyiben a daganat nincs összefüggésben a herével vagy az ondózsínórral, és biztonságosan az épben el lehet távolítani, megengedett az exstirpációja. A lokális recidívák magas számának csökkentése céljából több szerző javasolja a régió besugárzását (1, 3, 9). Vannak szerzők, akik csak a mikroszkóposan pozitív daganatos széllel eltávolított tumor esetében végezték el az irradiációt. Ebben a csoportban nem találtak kiújulást, szemben a radioterápiában nem részesült csoportnál észlelt 25%-os recidíva

arányal (3). Jelenleg prospektív vizsgálatok is folynak, sikeres részeredményekkel, így a 60-65 Gray lokális besugárzás hat hétig javasolt (10). A szisztémás kemoterápia még nem teljesen elfogadott a paratesticularis sarcomák kezelésében (3, 9). A daganat haematogen eredetű szóródását csökkentheti, de nem jelent meg nagyobb esetszámú vizsgálatról közlemény, mely ezt bizonyítaná. Retroperitonealis lymphadenectomia csak a gyermekkori rhabdomyosarcoma esetén javasolt (1, 3, 11). A paratesticularis sarcomák távoli áttétének célpontja a máj és a tüdő.

Esetünk érdekességét az adja, hogy az egyébként is ritka scrotalis leiomyosarcoma kapcsolatát nem találtuk az ondózsínórral és hogy a jelenleg hozzáférhető adekvát posztoperatív terápia után kétszer kiújult, annak ellenére, hogy a daganat eltávolítása szövettanilag is az épben történt.

Irodalom:

1. Bissada N, Finkbeiner AE, Redman JF: Paratesticular sarcomas: Review of management. *J. Urol.* 116:198-200, 1976
2. Ptochos A, Iosifidus N et al: Primary paratesticular epithelioid leiomyosarcoma. *Urol. Int.* 70:321-323, 2003
3. Ballo MT, Zagars GK et al: Spermatic cord sarcoma: outcome, patterns of failure and management. *J. Urol.* 166:1306-1310, 2001
4. El-Badawi AA, Al-Ghorab MM: Tumors of the spermatic cord: review of the literature and a report of a case of lymphangioma. *J. Urol.* 94:445-449, 1965
5. Malek RS, Utz DC, Farrow GM: Malignant tumors of the spermatic cord. *Cancer* 29:1108-1111, 1972

6. Cardenossa G, Papanicolaou N et al: Spermatic cord sarcomas: sonographic and CT features. *Urol. Radiol.* 12:163-167, 1990
7. Gohji K, Oka Y, Higuchi A et al: Paratesticular leiomyosarcoma with elevated basic fetoprotein case report. *Hinyokika Kyo* 39:869-872, 1993
8. Catton CN, Cummings BJ, Fornaier V et al: Adult paratesticular sarcoma: a review of 21 cases. *J. Urol.* 146:342-346, 1991
9. Masson JC, Varini JP, Masson J et al: Sarcoma of the spermatic cord. Report of 2 cases. Review of the literature. *Prog. Urol.* 2:271-281, 1992
10. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 16:197-202, 1996
11. Weitzner S: Leiomyosarcoma of spermatic cord and retroperitoneal lymph node dissection. *Am. Surg.* 39:352-356, 1973

A prognosztikai faktorok jelentősége az előrehaladott veserákos betegek szisztémás kezelésében

Horti József dr.

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztály

Az előrehaladott veserák elsővonalbeli kezelése az interleukin alapú kemoimmun terápia.

Az alkalmazás során a betegek 15-25 %-a jól reagál a kezelésre. A prognosztikai faktorok segítségével megjósolható a várható életkilátás és a betegség kiterjedtségének alapján a betegek csoportosíthatók. A rizikófaktorok ismeretében könnyebben eldönthető, hogy a kemoimmun kezelést vagy kivizsgálás alatt lévő készítmény alkalmazását látjuk előnyösebbnek.

Kulcsszavak: interleukin terápia, prognosztikai faktorok

The role of prognostic factors in treatment of patients with metastatic renal cell cancer

The interleukin based first line systemic treatment of advanced metastatic renal cell cancer is widely accepted. The response rate is 15-25 % in selected cohort of patients. Important goal to predict the life expectancy of patients. Using the well-known prognostic indicators the identification of patients with poor or good risk easily available. Based on these information patients can be selected to standard, or investigational treatment.

Key-words: interleukintherapy, prognostic factors

A vesedaganat az összes daganatos betegség 3%-át reprezentálja, míg a daganatos morbiditás 2%-áért felelős. Ez a betegség előfordulása szempontjából Magyarországon kb. 1500 beteget jelent évente. A veserák gyógyítása sebészi, amennyiben korai stádiumban észlelték. Az 5 éves túlélés T1-2 daganatok esetén megközelítőleg 90-95%. Előrehaladott esetekben az 5 éves túlélés esélye maximum 20%. A diagnózis idején a betegek 35-40%-ánál mutatható ki áttét, és a potenciálisan sebészileg gyógyítható betegek felénél alakul ki relapsus. Figyelembe véve azt, hogy jelenleg igazán hatékony szisztémás kezelés nincs erre a betegségre, fontos, hogy az elérhető klinikai adatok segítségével minél pontosabban megjósoljuk egy adott beteg prognózisát, így meghatározható lehet a legtöbb előnnyel járó kezelési stratégia. A korábbiakban alkalmazott kemoterápiánál az immun- vagy kemoimmun-kezelés nagyobb arányban mutatott tumorellenes választ. Időnként súlyos toxicitás árán az interleukin-2- vagy interferon-alfa-kezelés a betegek egyötödénél ért el objektív javulást. A korábbi vizsgálatok eredménye szerint az interleukin-2 alkalmazásakor számíthatunk hosszabb túlélésre a megfelelően kiválasztott betegek esetében.

A betegek jó kiválasztásához a különböző prognosztikai faktorok megismerése vezet. Ezen a területen a Motzer és mtsai által végzett analízis jelentett előrelépést, akik 670, különböző klinikai vizsgálatba vont beteg klinikai és laboratóriumi adatait elemezték (1). A betegek átlagos életkora 58 év volt. 65%-uk esetében korábban nephrectomia történt, és 61%-uknál igazoltak kettő vagy több áttétet. 396 beteg (59%) immunkezelést, míg 274 beteg (41%) kemoterápiát vagy hormonkezelést kapott. Az egész betegcsoportra vonatkoztatva a kezelésre adott válaszarány 12,5% volt, ebből tíz esetben komplett, 41 esetben részleges választ értek el. A medián túlélési idő tíz hónap volt. Az előzetes statisztikai vizsgálat során számos klinikai és biokémiai tényezőről derült ki, hogy fontos prognosztikai szerepe lehet a betegség lefolyásában. Meghatározónak bizonyult a metastázisok száma és anatómiai elhelyezkedése. Igen rossz előjelnek bizonyult a májáttét jelenléte, valamint a diagnózistól eltelt idő hossza is. A laboratóriumi paraméterek közül jelentős volt a szérumalbumin, a korrigált kalcium, az alkalis foszfatáz prediktív jelentősége. A legjelentősebb faktorokat (haemoglobin, szérum laktát-dehidrogenáz, kalcium, előzetes nephrectomia, általános állapot a Karnofsky-

ky-skála szerint, májáltét, a diagnózistól eltelt idő) további statisztikai vizsgálatnak vetették alá. Az elemzés révén kiderült, hogy független rizikófaktorként a haemoglobin, a szérum laktát-dehidrogenáz, a kalcium, az általános állapot és a nephrectomia számít a túlélési idő legfontosabb meghatározójának. Az öt független faktor révén a betegek különböző rizikócsoportokba oszthatók. Ha egy adott beteg a fentiek közül egyetlen rizikófaktoral sem rendelkezik, a medián túlélési idő húsz hónap körül várható. Az 1, 2 és 3 éves túlélési arány 71%, 45%, illetve 31%. A betegek 25%-a esett ebbe a csoportba. A közepes rizikójú csoportba bármelyik két rizikótényezővel a betegek 53%-a volt sorolható és a várható túlélési idő tíz hónap volt. Az 1, 2 és 3 éves túlélési arány 42%, 17% és 7% volt. Több mint két rizikófaktor jellemezte a rossz prognózisú betegsoporthoz tartozó 22% beteget. Itt az 1, 2 és 3 éves túlélési arány 12%, 3% és 0% volt, négy hónap medián túlélési idővel. A csoportokon belül az interleukin- és/vagy interferon-kezelésben részesült betegek esélyei szignifikánsan jobbak voltak. Érdekes összehasonlítás kínálkozik egy hasonló, de több mint tíz évvel korábban végzett tanulmány eredményével (2). Abban a vizsgálatban 610 beteg adatait elemezték, és értelemszerűen az akkor használt prognosztikai faktorok is különbözőek voltak (pl. súlyvesztés az elmúlt hat hónapban). A medián túlélési idő abban a vizsgálatban mindössze 5,6 hónap volt szemben a fentiekben leírt 10 hónappal. Hasonló mértékben regisztráltak rövidebb túlélési időket a különböző rizikócsoportokban. A nem jelentéktelen különbség hátterében főként a javuló diagnosztika, illetve az időközben elterjedt citokinkezelés állhat.

A Motzer és mtsai által kifejlesztett prognosztikai modell validálása volt a célja Mekhail munkacsoportjának, és az eredményeket ez év februárjában közölték (3). 353, igazolhatóan áttétes veserákban szenvedő beteg demográfiai, klinikai és biokémiai adatait elemezték abból a szempontból, hogy a túlélési idő tartamában melyek játszanak döntő szerepet. A Motzer-féle független faktorok fontosságát ez a vizsgálat is szignifikánsnak találta, azonban két új faktor bevezetését javasolták. Felmérésük szerint meghatáro-

zó jelentőségű a szisztémás kezelés előtt alkalmazott radioterápia, ami nyilvánvalóan korrelál azzal, hogy ez a betegcsoport már a diagnózis idején is sugárkezelésre alkalmas manifesztációval rendelkezik. A feldolgozás során vizsgálták a gyakran előforduló áttétek (tüdő, mediastinum, retroperitoneum, máj, csont, agy) prognosztikai jelentőségét. A túlélés tartamát legjobban az agyi, a retroperitonealis és a májáltét jelenléte rövidítette meg. A részletes statisztikai elemzés eredménye az volt, hogy a különböző rizikócsoportok túlélése legjobban a különböző áttétes régiók számával jellemezhető. Ennek megfelelően a jó prognózisú csoportba tartozóknál maximum egy, a közepes csoportnál maximum kettő, míg a legrosszabb prognózisú csoportba sorolható betegeknél legalább három régióban fordult elő metasztázis.

Nemrég jelent meg egy tanulmány a Német Kemoterápiás Munkacsoporttól is, ahol három karon hasonlították össze a sc. adott IL-2 + alfa-interferon + iv. fluorouracil (A kar), az A kar + cis-retinoic sav (B kar) és az sc. alfa-interferon + vinblastin (C kar) kezeléseket hatásosságát (4). Az A karon a betegek 5%-a mutatott komplett remissziót és 26% részleges remissziót, szemben a B karon észlelt 8%-kal és 18%-kal, illetve a C karon megfigyelt 6%-kal és 14%-kal. A progressziómentes túlélésben szignifikánsan jobb eredményt mutatott az A és a B kar a sc. alfa-interferon + vinblastin karral szemben. A medián túlélés hasonló eredményt hozott: 25 hó az A karon, 27 hó a B karon és mindössze 16 hónap az interferon + vinblastin karon.

Összefoglalva tehát: jelenlegi ismereteink szerint az előrehaladott veserákos betegek sorsát legjobban az alacsony haemoglobin, a magas szérum laktát-dehidrogenáz, a magas kalcium, a nephrectomia elvégzése, a kezelés megkezdése előtt alkalmazott radioterápia és az áttéttel érintett régiók száma határozza meg.

A prognosztikai faktorok használatával helyesen kiválasztott betegek profitálhatnak legtovább az interleukin alapú immunoterápiából. (x)

Irodalom:

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 17:2530-2540, 1999
2. Elson PJ, Witte RS, Trump DL: Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 48:7310-7313, 1988
3. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson

P, Bukowski R: Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 23:832-841, 2005

4. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott et al: Interleukin-2 and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J. Clin. Oncol.* 22:1188-1194, 2004

PROLEUKIN®

(ALDESLEUKIN)

Terápiás lehetőség metasztatikus vesekeletében*

Beválasztási kritériumok Interleukin-2, Interferon, 5-Fluorouracil immuno-kemoterápiára:

- » Klinikailag igazolt metastatikus vesedaganat
- » Életkor 18-75 év között
- » Általános állapot / ECOG 0-2/

Kizáró okok:

- » Bizonyított agyi metastázis
- » Operálható szoliter metastázis (pl. tüdő, mellékvese)
- » Terhesség, szoptatás vagy fogamzásgátlást nem vállaló reprodukív korban lévő nőbeteg
- » Kongesztív szívelégtelenség, ritmuszavar, szárblock
- » Gyógyszeres kezeléssel nem kontrollálható gyulladás
- » Ismert autoimmun betegség
- » Második tumor az anamnézisben (kivételek képeznek a megfelelően kezelt bazaliomák és a cervix karcinómák)
- » A beteg együttműködésének a hiánya

Proleukin terápiás bizottság / Országos Onkológiai Intézet

*Csak a kijelölt centrumokban:

Budapest: Országos Onkológiai Intézet C Belosztály, Szent Margit Kórház Onkológiai Osztály V. Belosztály, Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórháza Onkoradiológiai Osztály

Debrecen: Debreceni Tudományegyetem Onkológiai Tanszék

Győr: Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Onkoradiológiai Osztály

Gyula: Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza Onkoradiológiai Osztály

Kecskemét: Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza Onkoradiológiai Központ

Kaposvár: Kaposi Mór Megyei Kórház és Rendelőintézet Onkológiai Osztály

Nyiregyháza: Jóna András Megyei Kórház Onkológia Osztály

Pécs: Pécsi Tudományegyetem Urológiai Klinika

Szeged: Szegedi Tudományegyetem Onkoradiológiai Klinika

Veszprém: Veszprém Megyei Önkormányzat Csolnoky Ferenc Kórház-Rendelőintézet Onkológiai Osztály

Teljeskörű információval készségesen állunk rendelkezésére:

1023 Budapest, Vérhalom u. 12-16., Tel: 06 1 336-16-14, Fax: 06 1 326-22-00, E-mail: office@csc-pharma.hu

Részletes alkalmazási előírat: Gyógyszer Kompendium 2004 / ATC: L03A A01

OGYI eng.szám: 5941/41/2001

CSC
PHARMACEUTICALS

Az ESOU II. Kongresszusa, Bologna, 2005. január 21-23.

Másodszor került megrendezésre a European Society of Oncological Urology (ESOU) kongresszusa Bolognában.

Mottója „Ellentmondások a hólyag- és a prosztaták kezelésében” volt.

Jelentős érdeklődést mutatott a csaknem 400 regisztrált résztvevő.

Az első nap témája a hólyagdaganat kezelése volt.

Két előadás is foglalkozott a szervmegőrző módszerrel (Türkeri, Istanbul és Mickisch, Bremen). Az előbbi az invazív hólyagtumorkok 15%-ában tartja lehetségesnek a magasabb dózissal végzett kemoterápiát (hetente 1-2 szer gemcitabin) vagy a külső sugárforrásból végzett irradiációt (60 Gy, konformális besugárzás).

Mickisch professzor az általa nemigen végzett parciális cystectomiáról nyomatékosan kifejtette, hogy csak válogatott esetekben tartja indokoltnak: akkor, ha a tumor 4 cm-nél kisebb és a térkép-biopszia, valamint a lymphadenectomia eredménye negatív.

Érdekes gondolatok hangzottak el a prosztatata- és ondóhólyag-megőrző ortotopikus hólyagképzésről invazív hólyagtumorkok esetén (Brausi, Modena). Fiatal egyénknél, akiknél a potencia, esetlegesen a fertilitás megőrzése fontos, lehetségesnek találta a hátsó húgycső urothel eltávolítására a transurethralis resectiót, amelyet a kiterjesztett műtét előtt végeztek el.

Részletes elemzést érdemelt a lymphadenectomia témaköre. A nyirokcsomó-eltávolítás kiterjesztését javasolták az iliaca régióig, ily módon azonos stádiumban az öt éves túlélést 33% helyett 60%-nak találták.

Külön előadás foglalkozott a neoadjuváns és adjuváns kemoterápia indikációinak elemzésével. A sok adat között nem volt könnyű eligazodni, a vitában feltett kérdések után is maradhattak kétségeink, összegezve azonban megállapítható volt, hogy a műtét után szükségessé váló kemoterápia előnyökkel járhat, szemben a neoadjuváns kezeléssel.

Az első napot az EORTC vizsgálatokról szóló beszámoló zárta (Kirkali, Izmir).

A második napon tárgyalt prosztaták esetén is részletes elemzés tárgya volt a nyirokcsomó-eltávolítás kiterjesztésének szerepe. Az esetek 19-35%-ában a metasztatikus nyirokcsomó nem a megszokott területen jelentkezik, 45%-uk az iliacák, 29%-uk az oszlások, 9%-uk az apicalis részen található. Ez a szövettani differenciáltságon kívül (jórészt Gleason 8-10 között) nagyban függ a kezdeti PSA-értéktől is. Nem bizonyított, hogy a kiterjesztett lymphadenectomiának van-e terápiás előnye, lehet, hogy az

egyéb daganatokhoz hasonlóan megléte inkább prognosztikus jelentőségű.

Nagy ívű, átfogó előadást tartott Djavan professzor (Bécs) a radikális prostatectomiák és a besugárzások utáni PSA-emelkedésről. Terveink szerint ezt az értékes összefoglalót következő számunk egyikében közöljük.

Érdekes témát dolgozott fel Hammerer (Braunschweig), amikor a radikális prostatectomia utáni relapsust elemezte. Ennek előfordulása tíz év után M0 stádiumban 38%-os, míg M1 stádiumban 70%-os. Amennyiben a posztoperatív PSA a kezdeti 0-ról 0,2-re emelkedik, 11%-ban, ha 0,4-re, 100%-ban várható progresszió. Radikális prostatectomia után 30-50%-ban találkozhatunk valamilyen eredetű PSA-növekedéssel. Megoldásként a relapsus helyétől függően külső besugárzás vagy hormonkezelés jöhet szóba.

A radikális prostatectomia utáni vizelettartási zavarokkal foglalkozott Ravery (Párizs) összefoglalója. Gyakorisága 0-15%-os, attól is függően, hogy mit minősítünk inkontinenciának. A kritikus műtéti mozzanatok áttekintése után szó esett a vesicula seminalisok válogatott esetekben történő resectiójáról és az idegkímélő műtétek kevesebb mellékhatásáról. Nem javuló inkontinencia esetén urodinamikai vizsgálatokkal megalapozott antikolinerg kezelés kísérelhető meg.

A radikális prostatectomia utáni másik „szövődmény”, az erectilis diszfunkció kezelését foglalta össze Montorsi (Milano). A műtéti részen kívül a társbetegségekre és az ezek okozta állapotok kezelésére hívta fel a figyelmet, majd a gyógyszeres profilaxis szerepét emelte ki. A műtét utáni első hónapon belül az intracorporalis injekciók mellett a foszfodiészteráz-gátlók is eredményesek, ha kell, szokatlanul magas dózisban. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a műtét előtti esetleges anatómiai deformitásokat sem.

A lokálisan előrehaladott prosztaták sebészi kezelése volt a témája van Poppel (Leuven) előadásának. Amennyiben ez a stádium igazolódik (legtöbbször a staging vizsgálatok csekély érzékenysége miatt), kiegészítő kezelés szükséges. Az adjuváns hormon- vagy sugárkezelés jelentősen javítja a túlélési adatokat.

Repülönk indult, így nem hallhattuk a továbbiakban elhangzott prezentációkat a prosztaták hormonkezeléséről, a sugárterápiáról, a salvage radikális prostatectomiáról és az intermittáló kezeléssel.

A European Urology most megjelent száma az eddiginél részletesebb beszámolót ad a Kongresszusról.

Az EAU XX. Kongresszusa Isztambul, 2005. március 16-19.

Idén már valóban a történelmi szépségű Isztambul adott helyet az Európai Urológus Kongresszusnak.

Figyelmünket ezúttal is az uroonkológiai témákra irányítottuk. Több érdekes megközelítés került elő, többek mondandójában visszaköszöntek a másfél hónappal korábbi bolognai ESOU kurzus gondolatai.

Az első nap fő témája a recidív, pT1G3 stádiumú hólyagtumor esetén indikált cystectomy volt, amely külön figyelmet érdemel, hiszen a primer kezelések ellenére gyakori progresszió miatt ez a stádium tíz éven túl 20%-ban vezet halálhoz. A szoros követés mellett, illetve ennek részeként ismételt szó esett az utóresectio jelentőségéről. Egyedi esetbemutatás kapcsán rögzülhetett mindenkiben, hogy a halasztott kezelésnek, illetve a későn végzett cystectomiának évekre visszavezethetően is fatális következménye lehet.

A következő tárgykör a metasztatikus veserák kezelése volt.

Teljes egyetértést mutatkozott abban, hogy amennyiben a beteg állapota lehetővé teszi, a nephrectomiát el kell végezni, hiszen ez javíthat a progresszió és a túlélésen is.

A kiegészítő, adoptív kezelések közül megfelelő paraméterek esetén a kombinált (INF + IL + kemoterápia) kezelést javasolták. Talán többször merül feledésbe a metastasectomia lehetősége, pedig szerepe jelentős lehet, hiszen az egy helyen lévő áttétek esetén öt évet meghaladó túlélés lehetséges, míg a multiplex metasztázisnál ez az idő két év alatti.

A fentiekén kívül természetesen kiemelkedő jelentősége van a hisztológiai különbségeknek az alacsony grade-től a sarcomatoid típusig, valamint a tumor érbetörésének is.

Már *B. Djavan* professzor elnöklése is sejtette, hogy izgalmas eszmecsere folyik majd a magas kockázatú prosztatarák adjuváns hormonkezeléséről. A kérdés bonyolultságát több, a szekcióban részletezett gyógyszervizsgálat igazolja. Megértéséhez a PSA kettőződési idő pontos követése vihet közelebb. Megállapodás született abban, hogy előrehaladott esetekben (pT3N1) az adjuváns hormonkezelés mielőbbi alkalmazása indokolt, szervere lokalizált, alacsony grádusú tumor esetén az adjuváns hormonterápia megkérdőjelezhető. Az esetbemutatás arról a ritkább esetről szólt, amikor magas Gleason-score mellett kiterjedt tumornál alacsony PSA-szintet mértek – ekkor kemoterápia indikált.

Változás sejthető a korai stádiumú seminómák kezelésében – adta hírül *A. Horwich* professzor Londonból. Az eddig leggyakrabban alkalmazott 30 Gy sugárdózist ebben az eset-

ben 20 Gy-re csökkentik. Ettől is várják a másodlagos (pancreas, tüdő, bél) daganatok keletkezésének csökkenését.

A seminómák esetében véleménye szerint is egyre nagyobb szerepet kaphatnak a kemoterápiás kezelések akkor is, ha ezek egyéb szövődményei (1,6%-os kardiotoxicitás) ismertek. Talán ezért esett szó többször az adjuváns carboplatin-monoterápia ismételt alkalmazásáról.

Itt is téma volt a radikális prostatectomiák esetén végzett kiterjesztett lymphadenectomia szerepe. Pro érvként szerepelt, hogy a pozitív nyirokcsomók száma így háromszorosára emelkedik, amely a további kezelési stratégiát megváltoztatja. A műtét ideje csak 2x20 perccel növekszik, a nagyobb műtét viszont kissé növeli a társszövődmények (pulmonalis embolia, lymphoedema) számát. E helyen is valószínűnek tartották, hogy a talált nyirokcsomók megléte inkább prognosztikus értékű.

A parciális nephrectomiákról tartott összefoglaló előadást *A. Novick* professzor Cleavelandból.

Kiemelte, hogy a veserákok 90%-a alacsony (low stage) stádiumú a mai gyakorlatban. Nem talált összefüggést a negatív sebészi szél nagysága és a betegség további lezajlása között.

Kiszélesedni látszik a 4 cm-es primer tumor-nagyság is. A laparoscopiás műtételnél tapasztalt nagyobb szövődményráta a módszer széles körű elterjedése után valószínűleg nem okoz diszkriminációt.

Az örökletes prosztatarákról szólt *A. Bono* professzor előadása, amelyben többek között a D-vitamin-polimorfizmus és az androgénreceptor-aktiváció jelentőségének gyakorlati hasznát emelte ki.

A vizelet markerek fontosságáról szólt *F. Debruyne* „state of art lecture” előadása.

Összegzésként kiemelte, hogy az egyre szentívebb vizsgálatok sem helyettesíthetik a cystoscopiát, különösen, ha azt kiegészítjük fotodinámiás módszerrel. A jövőnek a fluoreszcens in situ hibridizációt jelölte meg.

Többször hallott vita ismétlődött a PSA szerepéről a prosztatarák szűrésében. A pro érv a szűrés korábbi kezdését és a PSA-szintben végbement változások értékelését emelte ki. Normál értékeknél az ellenőrzés gyakoriságának csökkentését engedélyezte.

Az ellenérvet hangoztatók ismételtelen a túlélési adatok ellentmondásosságát hangsúlyozták, új marker bevezetését követelve.

UROFARSANG 2005

Már csaknem hagyománynak nevezhető, hogy a tél végén a FUN az Urofarsang keretein belül kerül megrendezésre.

Így történt ez idén is, a XIII. Fűvészkerti Urológus Napok 2005. február 18-19-én a Termál Hotel Héliában kapott helyet.

Az érdeklődést a több mint 250 regisztrált résztvevő jelezte, idén többen jelentkeztek, mint eddig bármikor. Be tudható ez a tudományos programnak is. Az eddigi szokások szerint a programot a környező országbeli vendég előadók kezdték, majd ezután hazai előadások következtek. Ezt követte a nem szakmai, korunk történelméhez vezető gondolatok fejezete, amelynek témája idén az „egykori NDK végnapjai” volt.



A további sorrend is a megszokott volt: szponzorált előadások, majd urológiai történelem.

Romics professzor közvetlen hangnemben nyitotta meg a kétnapos konferenciát. Bevezetőjében kitért arra, hogy nemrégiben ünnepelte megalakulásának 80. évfordulóját a Magyar Urológus Társaság. A történelmi utalás után *Wolfgang Horninger*, az Innsbrucki Egyetem tanára tartott elsőként előadást „PSA screening – Tyrol Project” címmel. A hatalmas anyagot felölelő – többünk által már ismert mondanivalójú – prezentáció után sokunkban fogalmazódott meg az a kérdés, hogy miért is kérdőjelezik meg gyakran világszerte a PSA alapú szűrést, és hogy miért nem ta-

lál megértésre a hazai egészségügyi vezetésben ennek esze-meisége?

Sok, általunk eddig nem ismert sebészi és egyéb kezelési módot vonultatott fel *Tomas Hanus* Prágából „Incontinence in women: challenges and new perspectives” című előadásában. A jövő lehetőségeit is ismertető bemutatója során megbizonyosodhattunk arról, hogy nem kell messze mennünk ahhoz, hogy a legkorszerűbb tapasztalatokkal gazdagodjunk.

Az első rész befejező előadója *Glück Gábor* (Bukarest) volt, aki cystectomiával kezelt daganatos betegekkel kapcsolatos több évtizedes eredményeit foglalta össze. A magyar nyelven tartott beszámoló őszintén felvetette a kiterjesztett műtétek szövődményeinek problémáját is.

Rövid szünet után *Romics Imre* professzor összegezte a tadalafil-tartalmú gyógyszerekkel végzett multicentrikus vizsgálat eredményeit.

Az ebédet követően *Pajor László* professzor előadása következett, amelynek témája a radikális prostatectomia utáni potenciazavarok kezelése volt. Az előadótól megszokott szellemes fordulatokból megtudhattuk, hogy a régebben össze nem tartozó két fogalom egyesülhet, a radikális műtét után a potencia megfelelő műtéti és gyógyszeres kezeléssel az esetek felében megőrizhető.

A szakmán kívüli rész színvonalát két neves előadó *Habsburg Ottó* és *Kozma Imre* határozta meg. Lenyűgöző volt, ahogy a „királyi fenség” beszélt a magyarságról, mondataiból olyan elkötelezettség áradt, amely bármely honfitársunk részére példamutató lehet. Nem csak átvitt értelemben volt gerince a beszédnek, megemelt fővel tekint az ígéretesnek vélt jövő felé. Még most is fülemben cseng a tört „r”-el kimondott szó: Brravó!

Sok érdekeset tudhattunk meg *Kozma atyától* is, aki beszédét a 15 évvel ezelőtti történelmi napok, a kelet-német rendszer végnapjai köré csoportosította. Éreztük, mégsem tudtuk pontosan, hogy ekkor történelmet frunk. „Nem gondolkoztam, ösztönösen cselekedtem” hangzott az őszinte mondat. Ilyen ösztönöket kívánunk mindenkinek.

Ilyen kiegészítő programot jövőre is!

Befejezésül szponzorált előadások következtek, amelyek témái: „Krónikus prostatitis előfordulása ismeretlen eredetű merevedési zavarok esetén” (Fekete Ferenc), „Az

erectilis diszfunkció megbízható kezelése – Vardenafil® a legfrissebb klinikai vizsgálatok tükrében” (Berényi Pál) és „Új szemlélet az urológiai daganatok biszfoszfonát kezelésében” (Szűcs Miklós) voltak.

A nap záró előadását Romics professzor tartotta „Az amerikai urológia az Üllői úton született?” címmel. A vendégkönyvből és egyéb hivatalos dokumentumokból megismerhető tények sok érdekes gondolatot vetnek fel, és a múltból is eredő önbecsülésünket erősíthetik.

Az esti gondúzó báli vacsora jó hangulatát a kellemes környezet és a professzionális zenekar biztosította. Az idő meghatározó részében a táncparkett területe kicsinek bizonyult.

Mégsem kezdődött álmosan a következő nap tudományos programja.

„Privatizáció? Felkészültünk?” volt a címe Majoros Attila előadásának. A praxis marketing témája csak átmenetileg lehet szokatlan hazánkban, erre készített fel a számos tanácsokkal teli fél óra.

Idén is volt poszter szekció: 31 érdekes esetet dolgoztak fel a szerzők, amelyek megtárgyalására is maradt idő.

Így zajlott le a harmadik Urofarsang Budapesten. Reméljük, sokak örömeire szolgált.

Szándékaink szerint jövőre is beszámolhatunk róla, köszönet a résztvevőknek, köszönet a támogatóknak.

SEGÍTSEN!

Hogy: továbbra is elláthassuk gyógyászati segédeszközökkel (kórházi ágy, decubitus matrac, kerek szék stb.) az otthoni ápolásban részesülő betegeket,

továbbra is működtethessük a fogyatékkal élők támogató szolgálatainkat,

ne kelljen bezárni a gyerekeknek, csellengő fiataloknak szabadidejük értelmes eltöltést nyújtó máltai játszótereinket, foglalkoztatóinkat.

Köszönjük!

Kérjük, másolja le, és tegye a rendelkező nyilatkozatot egy szabványméretű borítékba, és a lezárt borítékot 2004. évről szóló személyi jövedelemadó bevallásával együtt, azzal egy borítékban küldje meg az adóhivatalnak! Ha az Ön 2004. évi személyi jövedelemadóját a munkáltatója számolja el, akkor a nyilatkozatát tartalmazó lezárt, a szükséges adatokkal ellátott borítékot a munkáltatójának adja át! Ebben az esetben a borítékot a ragasztott felületére átnyúlóan, sajátkezűleg írja alá!

RENDELKEZŐ NYILATKOZAT A BEFIZETETT ADÓ EGY SZÁZALÉKÁRÓL

A kedvezményezett adószáma:

1	9	0	2	5	7	0	2	–	1	–	4	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

A kedvezményezett neve:

Ennek a kitöltése nem kötelező

Magyar Máltai Szeretetszolgálat Egyesület

TUDNIVALÓK

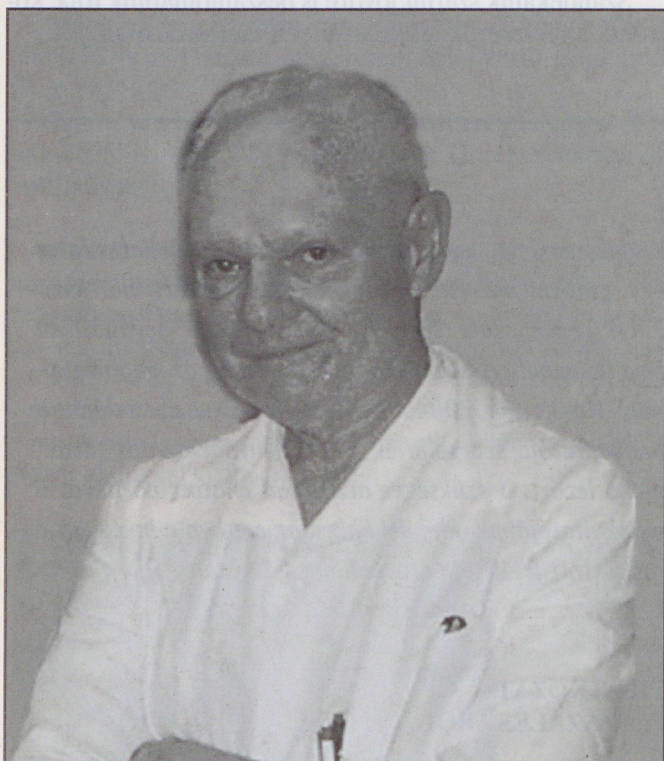
Ezt a nyilatkozatot csak akkor töltsse ki, ha valamely társadalmi szervezet, alapítvány vagy külön nevesített intézmény, elkülönített alap javára kíván rendelkezni.

A nyilatkozatot tegye egy olyan postai szabvány méretű borítékba, amely e lap méretét csak annyiban haladja meg, hogy abba a nyilatkozat elhelyezhető legyen.

FONTOS

A rendelkezése csak akkor érvényes és teljesíthető, ha a nyilatkozaton a kedvezményezett adószámát, elnevezését, a borítékon pedig az **ÖN NEVÉT, LAKCÍMÉT ÉS AZ ADÓAZONOSÍTÓ JELÉT** pontosan tüntette fel.

In memoriam dr. Csontai Ágoston (1933-2005)



Csontai Ágoston 1933. január 10-én született Budapesten. Középiskolai tanulmányait a Budapesti Szent Benedek Rendi Gimnáziumban kezdte, ahol 1950-ben az Országos Biológiai Versenyt megnyerte. Ugyanitt 1951-ben kitűnő eredménnyel érettségizett, de a gimnáziumot ekkor már Fazekas Mihálynak hívták. Ezen évben felvételt nyert a Budapesti Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karára, ahol summa cum laude minősítéssel 1957-ben diplomázott. Végzés után a II. sz. Kórbonctani Intézetben helyezkedett el, mint gyakornok, majd tanársegéd, ahol már egyetemistaként is tudományos diákköri munkát végzett. 1960. október 15-én kórbonctani és kórszövettani ismeretekből kitűnő eredménnyel szakvizsgázott.

Ezt követően Babics professzor meghívására az Urológiai Klinikán dolgozott tovább, majd 1964-ben

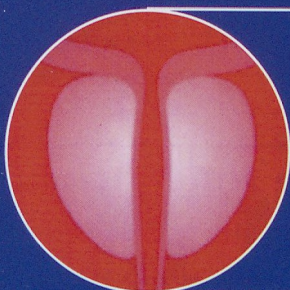
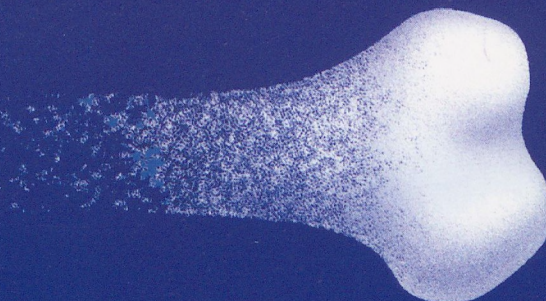
jeles eredménnyel a húgy- és ivarszervek bántalmairól szakvizsgát tett. A klinikán tanársegéd, majd adjunktus. Gyógyító munkáján kívül aktívan részt vett a graduális és posztgraduális oktatásban. 22 évig tanulmányi felelős, majd oktatási igazgató helyettes. Kiemelkedő nevelő munkájáért 1976-ban az Oktatásügy Kiváló Dolgozója, majd 1981-ben a SOTE Kiváló Oktatója díjjal tüntették ki. Számos külföldi tanulmányúton járt: 1969-ben, Prágában, 1970-ben, Moszkvában és Leningrádban, 1981-ben Lundban. 1986-ban pályázat útján a Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorháza Urológiai Osztályának főorvosa, majd 1991-től annak osztályvezetője.

Az ország egyetlen gyermekurologiai osztályának vezetőjeként kiemelt figyelmet fordított a kis betegek húgy- ivarszervi megbetegedésének urológiai szemléletű gyógyítására. Felnőtt urológiai tapasztalatával az endoszkópos beavatkozások indikációit kiszélesítette, és 1996-ban osztályán bevezette a laparoszkópos beavatkozásokat. 1998. májusában nyugdíjba vonult, de tudására és tapasztalatára az osztály, mint szaknásadó főorvos továbbra is számíthatott. Élete során 132 hazai és nemzetközi előadást tartott és 129 magyar és idegen nyelvű közleménye jelent meg. 1980-tól a Magyar Urológusok Társaságának vezetőségi tagja és 1982-től 2000-ig annak pénztárosa. Munkásságáért 2000-ben a legrangosabb urológiai díjjal az Illyés Emlékplakettal tüntették ki. 2005. február 24-én hosszas betegség után elhunyt.

Munkájában, családi életében és kollégáihoz, betegeihez való kapcsolatában szigorú erkölcsi normák vezették. Kimagasló szakmai érdeklődése és ismeretei mellett, a XX. század történelme foglalkoztatta. Személyének elvesztésével, egy kiváló urológussal és egy mély, tiszta érzésű baráttal, kollégával, főnökkel lettünk szegényebbek.

Dr. Nyirády Péter

Prosztata tumoros csontmetasztázis esetén



Hatásos a prosztatadaganat
csontszövődményeinek
megelőzésében

ZOMETA®
zoledronat



Megelőzi a szövődményt. Védi a beteget.

VÉD és MEGELŐZ

Zometa 4 mg/ 5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Zometa 4 mg/5 ml infúziós koncentrátum M05A08
NOVARTIS PHARMA

Hatóanyag: 4 mg acidum zoledronicum/poramp. Oldószer: 5 ml aqua dest. pro inj./amp. Javallat: Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológias törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére, a tumor indukálta hypercalcaemia (TtH) kezelésére.

Ellenjavallat: A Zometa por oldatos infúzióhoz ellenjavallt terhességben, szoptató anyáknak valamint olyan betegeknek, akik zoledronsavra, más biszofzfonaatra vagy a Zometa készítmény bármely segédanyagára - klinikailag jelentősen - túlérzékenyek.

Adagolás: Csontvázrendszeri szövődmények megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav, melyet feloldás és 50 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glukóz oldattal történő további hígítás után. (hígítás 100 ml 0,9 %-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5 %-os (m/v) glukóz oldattal) 3-4 hetenként, legalább 15 perces intravénás infúzióként kell beadni.

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 (hígítás 100 ml 0,9 %-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5 %-os (m/v) glukóz oldattal) egyetlen 15 perces intravénás infúzióként kell beadni.

Mellékhatás: Láz (72%) és influenza-szerű tünetek (9%), csontfájdalom (9,1%), ízületi fájdalom (3%), fáradtságérzés (4,1%) és hidegrázás (2,9%), az infúziót követően hányinger (5,8 %-ban) és hányás (2,6 %-ban). Néhány esetben vesefunkció károsodás (2,3%). Bőrkiütés, viszketés, a beadás helyén bőrpír, duzzanat, fájdalom (<1%) jelentkezhet. Előfordulhat még hypocalcaemia, anaemia, fejfájás, conjunctivitis, anorexia.

Figyelmeztetés: se-elektrolit szintek, vesefunkciók, hidráltóság obs.! Veseműködés romlása esetén a haszon-kockázat arányt mérlegelni kell, súlyos vesekárosodásban a kezelés nem javasolt. A kezelés hatása 2-3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül. Gyermekek kezelésében még nincs kellő tapasztalat. Járművezetésre gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Zometa-t kizárólag intravénás biszofzfonaat kezelésben jártas orvos alkalmazhatja.

Alkalmazási előírás OGYI eng. szám: EU/1/01/176/001-003

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

Irodalom: Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedjian, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jeferson J. Vinholes, J. Allen Goas, Ming Zheng, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 96, No. 11, June 2, 2004

Ideje változtatni a terápiás szokásokon...

Hormonrefrakter metasztatikus prosztatatarák

Dokumentált
PSA-emelkedés vagy
progresszió két ciklus
hormonterápia után

Szimptómás vagy
aszimptómás

A túlélési eredmények ehhez hasonló pillanatok sorával ajándékozhatják meg a betegeket...

PSA

TAXOTERE[®]
(docetaxel)
az adatok életre kelnek

TÚLÉLÉS

Fájdalom



TAXOTERE (docetaxel)

HATÓANYAG: A TAXOTERE 20 mg koncentrátum infúzióhoz egyadagos injekciós üvege 20 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában. A vízszükséges oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxelt tartalmaz. **JAVALLATOK: Emőcarcinoma:** A TAXOTERE docetaxel és ciklofoszamid kombinációja operatív, nyirokcsomó pozitív emőcarcinoma adjuváns kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) docetaxel és cyclophosphamide kombinációja emőcarcinoma kezelésére javasolt olyan betegeknek, akik korábban ezen betegségek miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben. TAXOTERE (docetaxel) monoterápia citotoxikus kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőcarcinoma kezelésére javasolt. Az előzetes kemoterápia során anthraccin származékot vagy alkiláló ágenszt kellett alkalmazni. TAXOTERE (docetaxel) traszuzumabmal kombinálva olyan betegek metasztatikus emőcarcinomájának kezelésére javasolt, ahol a daganatban HER2 overexpresszió van jelen, és akik korábban nem részesültek metasztatikus betegség miatt alkalmazott kemoterápiában. TAXOTERE (docetaxel) kombinációban capecitabinnal citotoxikus kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőcarcinoma kezelésére javasolt. Az előzetes kemoterápia során anthraccin származékot kellett alkalmazni. TAXOTERE (docetaxel) kombinációban inoperatív, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőcarcinoma kezelésére javasolt olyan betegeknek, akik korábban ezen betegségek miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben. **Prostata carcinoma:** A TAXOTERE (docetaxel) prednizonnal vagy prednizonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javasolt. A docetaxel kezelést csak kemoterápiás kezelésre alkalmas szakambulancián, a daganatellenes kemoterápiában járatos szakorvos felügyelete alatt végezhető. **ELLENJAVALLATOK:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A docetaxel nem alkalmazható olyan betegekben, akiknél a kiindulási neutrophil granulocita szám 1500 sejt/mm³ alatt van. A docetaxelt terhes vagy szoptató nőben nem szabad alkalmazni. A docetaxel nem alkalmazható olyan betegekben, akiknél a májműködése súlyosan károsodott, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni. **ADAGOLÁS:** Emőcarcinoma és nem-kissejtes tüdőcarcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, orális kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 nappal a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve (lásd a 4.4 pontot). Profilaktikus céllal G-CSF adható a haematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére. Prostata carcinoma prednizonnal vagy prednizonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió. A docetaxelt egy órával infúzióban kell beadni három hétenként. **Alkalmasságban:** a docetaxel ajánlott adagja kombináció terápiaiban 75 mg/m² monoterápiában 100 mg/m² (részletesen: lsd. Teljes alk. El.) **MELLÉKHATÁSOK:** A legfontosabb mellékhatások: Jérszindróma és rosszindulati daganatok (beleértve a cystákat és polypokat), vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek, immunrendszeri betegségek, a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei, látásvisszatartás, emésztőrendszeri betegségek, idegrendszeri betegségek, szívbetegek, érbetegek, máj-, epebetegségek, anyagcsere- és táplálkozási betegségek, szembetegségek, pszichiatrai rendellenességek, láz, köhögés, és csontrendszeri betegségek, légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek, reproduktív rendszer és emlő rendellenességek.

EUI/195/002/001; Kérjük, alkalmazás előtt feltétlenül olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

sanofi aventis

1045 Budapest • Tó u. 1-5. • Tel: (06 1) 505 0050 • Fax: (06 1) 505 0060 • www.sanofi-aventis.hu

HTX065401