

2005. március • II. évfolyam 2. szám

UROLOGIA

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

85 éves

a budapesti Urológiai Klinika



Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

bicalutamide®
Calumid

kitartás, küzdelem, életerő



Hatékony, non-szteroid antiandrogént tartalmazó gyógyszer,
amely előnyös terápiás lehetőség a komplett androgén blokádnak
komponenseként a prosztatacarcinoma előrehaladott állapotában.

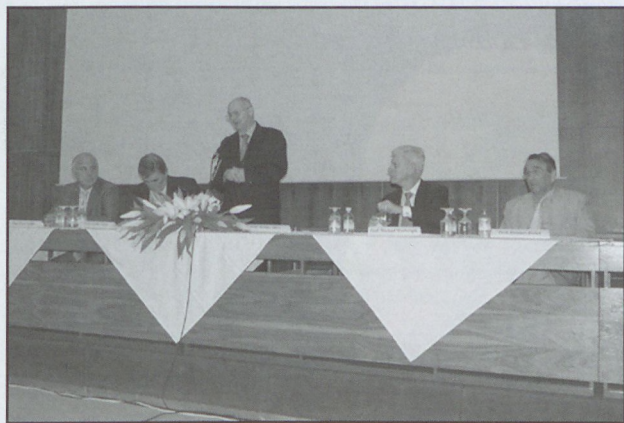


RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Urológiai Program: 431-4394, Fax: 431-4449
www.richter.hu

Calumid filmtabletta, minőségi és mennyiségi összetétel: 50,0 mg bicalutamid filmtablettánként. **Terápiás javaslatok:** Prostatacarcinoma előrehaladott, metastasisos, (D2 stádium) állapotának LH-RH analóg készítménnyel vagy műtéti kasztrációval kombinált kezelése. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Felnőtt férfiak szokásos napi adagja 1x1 filmtabletta (50 mg), beleértve az időskorúakat is. A kezelést az LH-RH analóg adásával, ill. a műtéti kasztrációval egyidejűleg kell elkezdni. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél adagmódosítás nem szükséges. Májkárosodásban szenvedő betegeknél adagmódosítás nem szükséges. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodás esetén akkumuláció előfordulhat. **Ellenjavallatok:** Bármely komponens iránti túlérzékenység. A Calumid filmtabletta nőknek és gyermekeknek nem adható. A bicalutamid együttadása terfenadinnal, astemizollal és cisapriddal ellenjavallt. **Mellékhatások:** A bicalutamid általában jól tolerálható. A farmakológiai hatás következtében számítani lehet bizonyos mellékhatások megjelenésére, mint pl. hőtűrés, viszketés, emlőérzékenység, gynecomastia, amely a kasztráció után mérséklődhet. A gyógyszer alkalmazása során hasmenés, émelygés, hányás, gyengeség, bőrszárasság előfordulhat. Az alkalmazáskor észleltek még májfunkció változást (transzamináz-szint emelkedés, cholestasis, sárgaság), melyek csak ritkán voltak súlyosak. Ritkán cardiovascularis hatások (angina, a PR és QT intervallum meghosszabbodása, aritmia, nem specifikus EKG változások) és thrombocytopenia fordulhatnak elő. **Figyelmeztetés:** A készítmény megfelelő körültekintéssel alkalmazandó közepesen súlyos, ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. 2004. október 1.-től érvényes **fogyasztói ár:** 26621 Ft, **Eü. 100% 9/k SzJ TB támogatás:** 26621 Ft, **beteg által térítendő díj:** 0 Ft OGYI-engedélyszáma: 6610/40/2004. Az új közlöny megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!**

85 éves a SE Urológiai Klinika



Balról:
Pierre Teillac, Szollár Lajos, Romics Imre,
Michael Marberger, Hámori József

Idén 85 éve, hogy Európában másodikként önálló urológiai klinika létesült Budapesten. Ennek tiszteletére ünnepséget szerveztünk a Semmelweis Egyetem Elméleti Tömbjének nagytermében.

A megemlékezésen számos hazai és külföldi egészségügyben és tudományos életben résztvevő személy jelent meg.

Hámori József, a Magyar Tudományos Akadémia alelnöke és Szollár Lajos, a Semmelweis Egyetem dékánja mellett foglaltak helyet a környező országbeli urológus professzorok is, így P. Teillac (Párizs), M. Marberger (Bécs), J. Breza (Pozsony), D. Bach (Bocholt), Jójárt J. (Arad), Walanszky L. (Kassa).

Romics Imre professzor bevezetőjében kitért az utódok felelősségére, és bemutatta az erre az alkalomra szerkesztett emlékkönyvet is. A gyűj-

teményben korhű szemelvények mellett megtalálhatóak a klinika jelenlegi sokrétű gyógyító, oktató és tudományos tevékenységét és eredményeit bemutató fejezetek is. A könyv előszavát Vizi E. Szilveszter, a MTA elnöke írta.

Ezután Sebestyén Márta, Kossuth-díjas előadóművész ritkán hallott népdalokat adott elő utánozhatatlan hangjával és egyszerű közvetlenséggel. Ezt követően Pierre Teillac professzor, az Európai Urológus Társaság főtítkára tartott összefoglalót a francia és a magyar sebészet és urológia történetéről és kapcsolatáról.

Mécs Károly, Kiváló művész következett, aki Arany János és Dzsida Jenő költeményeiből szavalt, majd Klein György sokak által már ismert írását olvasta fel Szilárd Leó hólyagdaganatának történetéről és gyógyulásáról.

Romics Imre professzor rövid, kordokumentumokon alapuló klinika történetét összefoglaló előadása után Jandó Jenő Kossuth-díjas zongoraművész Liszt, Bartók, Kodály műveket adott elő.

Ezután két külföldi vendégünk részesült intézményi, illetve egyetemi szintű elismerésben. Pierre Teillac-nak, az EAU főtítkárának az Illyés-Babics Emlékplakettet Romics Imre klinikaigazgató adta át. Michael Marbergernek, a Bécsi Orvosegyetem Urológiai Klinikája igazgatójának pedig Szollár Lajos dékán úr a Semmelweis Egyetem „Honoris Causa Professor” diplomát adományozta.

Az emlékező ünnepséget állófogadás zárta.

TARTALOM

Impresszum	34
Daganat-kockázat a hererákos betegek első fokú rokonaiban <i>Gundy Sarolta dr., † Babosa Mária dr., Baki Márta dr., Bodrogi István dr.</i>	35
Immediate treatment after PSA progression <i>Seitz, C., Remzi, M., Djavan B..</i>	42
Hírek	52
Kétoldali vesetumor patkóvesében <i>Riesz Péter dr., Nyirády Péter dr., Székely Eszter dr., Szelepcsényi János, Romics Imre dr.</i>	53
Beszámoló az EAU-AUA Academic Exchange Programme 2005-ről <i>Nyirády Péter dr.</i>	55
A hányáscsillapítók használatának irányelvei <i>Horti József dr.</i>	56
Hírek	57
Frans M. J. Debruyne professzor látogatása a klinikán	62

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 prosztatarákban
- Monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztatizáló prosztatarák kezelésére
- Metasztatizáló prosztatarák második vonalbeli kezelésére

Rövidített alkalmazási előírás:

Hatóanyag: 150 mg bicalutamid

Terápiás javallat: A Casodex 150 mg önmagában vagy más kuratív kezelés mellett adjuváns terápiaként lokális vagy lokálisan előrehaladott prosztatara rákban szenvedő betegek mielőbbi kezelésére javallt. Monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztatizáló prosztatara rák kezelésére, amikor mihamarabb hormonális terápia megkezdése javasolt. Metasztatizáló prosztatara rák kezelése olyan betegekben, akiknél sebészeti vagy gyógyszeres kasztráció nem vezet eredményre, vagy nem elfogadható. **Ellenjavallat:** A készítmény összetevőivel szembeni túlérzékenység. A Casodex 150 mg nőknél és gyermekeken történő alkalmazása ellenjavallt. **Gyakoribb mellékhatások:** Gynecomastia, emlőérzékenység (> 10%), hűhullámok, viszketés, gyengeség, hajhullás, szövet növekedés, bőrszárazság, csökkent libidó, impotencia és súlynövekedés (> 1%).

100%9kSzj (SZ) F.á.: 98 905 Ft. Tám.: 98 905 Ft.

Felírás előtt kérjük tanulmányozza át a részletes alkalmazási előíratot! (OGYI-eng. száma: 6724/40/2001)

A termék alkalmazásával kapcsolatos további információért hívja az AstraZeneca Kft. központi telefonszámát!

AstraZeneca
UROLOGY

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, Józan Péter

Patológia

Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla

Kemoterápia

Kásler Miklós, Bodrogi István,

Baki Márta, Géczy Lajos, Horti József,

Mavrogenis Stelios

Urológia

Farkas László, Pajor László, Tóth Csaba,

Szabó Zoltán

Sugárterápia

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

Képekalkotó 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.

Daganat-kockázat a hererákos betegek első fokú rokonaiban

Gundy Sarolta dr.¹, †Babosa Mária dr.³, Baki Márta dr.², Bodrogi István dr.²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Diagnosztikus Onko-Cytogenetikai osztály, ²Kemoterápia C osztály, ³Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

A daganatok halmozódását vizsgáltuk 293 heredaganatos (HD) beteg 1155, valamint 586, korban illesztett egészséges férfi 2309 első fokú rokonában. A rákkockázat szignifikánsan magasabb volt a HD-s betegek családjában (10,3% vs. 7,6%; OR:1,51; CI: 1,18-1,92), ami csaknem kizárólag a betegek hét fiútestvérénél észlelt heredaganatos halmozódásnak (OR: 11,7; CI: 1,42-256,5), valamint 200 utódjukban a hat gyermekkori daganat (bilaterális Wilms-tumor; bilaterális neuroblastoma, medulloblastoma; ALL, histiocytosis X, heredaganat) előfordulásának terhére írható (OR: 12,9; CI: 1,54-286,2). Egyéb ismert genetikai asszociációt vagy halmozódási szindrómát nem észleltünk az első fokú rokonokban. A betegek és az egészségesek fertilitása a családok szociális körülményeit tekintve nem különbözött, ugyanakkor a kontrollok nagyobb (85%), a HD-s betegek kisebb hányada (61%) nemzette az első gyermekét még 20-30 éves kora között. A HD-s betegek családjában több leány-, mint fiúgyermek született (1,00 vs. 0,72; p = 0,009), attól függetlenül, hogy a gyermek az apa kezelése előtt vagy után fogant. A betegek foglalkozása nem, a dohányzás azonban befolyásolhatta a daganat kialakulását. A fraternális heredaganat-halmozódás, az utódok 13-szoros daganatkockázat-emelkedése és a nemi arány eltolódása, valamint a spontán kromozómatorékénység emelkedése mind a HD-s betegekben, mind pedig gyermekeikben a heredaganatok egy bizonyos hányadában az örökletes faktorok jelentőségét húzzák alá, amelyek hátterét a jövőben molekuláris módszerekkel kell tisztázni. Ugyanakkor a veszélyeztetett családtagok azonosítására minden lehetséges szűrőprogramban való részvételt fel kell ajánlani.

Kulcsszavak: heredaganat; családi rákkockázat; gyermekkori daganatok

Bevezetés

Az elmúlt negyven esztendő során számos tanulmány foglalkozott a heredaganatos (HD-s) megbetegedések számának világméretű emelkedésével (1, 2). A betegség kialakulásában, majd a műtétet követő kezelések későbbi kö-

Cancer susceptibility was examined in 1155 first-degree relatives of 293 testicular tumour patients (TTPs) and 2309 relatives of 586 age-matched healthy males. Significantly increased risk was found in TTPs' families (OR: 1.51; CI: 1.18-1.92), however, except testicular cancer of 7 brothers (OR: 11.7; CI: 1.42-256.5) and 6 various childhood tumours (bilateral Wilms tumour; bilateral neuroblastoma, medulloblastoma; ALL, histiocytosis-X, and testicular tumour) out of 200 offspring (OR: 12.9; CI: 1.54-286.2) no association with other malignancies was observed. No differences were seen between fertilities of patients and controls when occupational or socioeconomic status of the families was taken into account. However, majority of the controls (85%) fathered the first child between 20-30 years of age, while only 61% of TTPs had the first child in the same age group. TTPs fathered more girls than boys (1.00 vs. 0.72; p = 0.009), and the lower male – higher female ratio of index children was also identical irrespective of the conception before or after father's treatment. Occupations did not, but the smoking might influence cancer susceptibility of patients. Aggregation of fraternal testicular tumours, and dramatically increased cancer-risk, altered sex ratio and elevated spontaneous fragility of peripheral blood lymphocyte-chromosomes of both TTPs and offspring indicate a remarkable role of hereditary factors in tumourgenesis and later consequences of certain portion of testicular malignancies, which must be refined by molecular studies.

Key-words: testicular tumour, familial cancer-risk, childhood tumour

vetkezményeiben szerepet játszó genetikai és környezeti kölcsönhatásokról azonban kevesebb szó esik. A genetikai tanácsadások során ugyanakkor gyakran szembesülünk a családalapításra vállalkozó fiatal férfiak aggodalmával, hogy a daganatos állapot vagy a daganat kialakulásában szerepet játszó, vélhetően környezeti eredetű mutációk so-

rozata befolyásolja-e az ivarsejtek normális funkcióját, a fogamzást, a születendő gyermekek vagy éppen a már megfogant utódok egészségi állapotát vagy rákkockázatát. A hererák családi halmozódásából (3-7) vagy a bilaterális heredaganat előfordulásából (8-11) a genetikai faktorok szerepének erősségét gyaníthatjuk, ugyanakkor a családtagok közös környezete (12), a betegek endogén és exogén környezeti körülményei (8-13) vagy a betegség világméretű emelkedése (1, 14) a környezeti tényezők szerepét hangsúlyozzák. Európa e részében a foglalkozások határozzák meg a családok szociális és környezeti viszonyait, amelyek aztán módosíthatják az életstílust, a táplálkozási vagy éppen a reprodukciós szokásokat (8, 15), ezzel együtt pedig a HD-s betegek és utódaik további sorsát. Eset-kontroll tanulmányunk adalékként szolgálhat a betegség kialakulásában és későbbi következményeiben szerepet játszó genetikai és környezeti összetevők jelentőségének tisztázásához. A betegek és az illesztett kontrollok első fokú rokonaiban a daganatos betegségek gyakoriságát, a reprodukciós készséget, a dohányzási szokásokat, valamint a szocioökonómiai viszonyokat vizsgáltuk. Minthogy a HD a csírasejtek még nem kellően feltárt mutációs kaszkádjának következménye, azt is megvitátjuk, hogy a betegek fertilitása a betegség vagy a terápia következményeként változhat-e. Emelkedett-e a HD-s betegek első fokú rokonaiban a rákkockázat? Milyen mértékű a betegekben és utódaikban a genetikai instabilitás? És vajon mindezek általános jellemzői lehetnek-e a HD-nak?

Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézetben 1989-1997 között diagnosztizált hererákos betegek kérdőíves felmérése alapján a természetes szülők, a vér szerinti testvérek és a biológiai utódok száma, ezek között a daganatos betegségek előfordulása, a gyermekek kora, valamint fogantatási ideje került összehasonlításra, korban illesztett egészséges kontroll férfiak adataival. 331 beteg közül 293 (88,5%) adott elmondása szerint pontos választ a hozzátartozók daganatos lokalizációjáról, míg 38 páciens (11,5%) kizártunk a felmérésekből a pontatlan válaszok és/vagy egyéb okok miatt (pl. nem kívánt válaszolni, pszichiátriai kezelés alatt állt, második primer tumora volt stb.). Az összes heredaganatos rokont, valamint a gyermekekben előforduló daganatokat sikerült a szövettani diagnózisok alapján azonosítani. A környezeti faktorok közül a betegséget megelőző három évben a foglalkozási tevékenységet, valamint a legalább egy évnél hosszabb dohányzási szokásokat rögzítettük. Minden daganatos esetre két, korban illesztett daganatmentes kontrollt választottunk ki 1570 egészséges személyből, akiket más célból vizsgáltunk. Az interjúkat a daganatos betegekkel azonos módon készítettük és dolgoztuk fel, így 586 egészséges férfi adataival számoltunk, akik munkaalkalmassági, rutin laboratóriumi vizsgálato-

kon vagy véradáson vettek részt. A kontrollok családjában előforduló daganatos esetek szintén önbevallás alapján kerültek feldolgozásra. Mind az esetek, mind a kontrollok között négy foglalkozási kategóriát különítettünk el: az értelmiségiek és alkalmazottak mentesek voltak valamilyen ismert foglalkozási expozíciótól. A mezőgazdasági csoportba azokat soroltuk, akik valamilyen módon növényvédőszerrel kerültek kapcsolatba, míg az ipari kategóriába olyan fizikai dolgozókat választottunk be, akik az iparban vagy manuális tevékenységük során exponálódhattak (pl. közlekedési, bánya-, festékipar). Akiknél nem volt valószínűsíthető foglalkozási eredetű expozíció (pl. villanyszerelő, műszerész, eladó, pincér stb.), azok az egyéb csoportba kerültek. A dohányosok egy vagy több éve szívtak legalább tíz szál cigarettát naponta. A genetikai instabilitás mérésére a perifériás vér lymphocyták spontán kromoszómatorékenységét a szokásos módszerrel vizsgáltuk (16). A statisztikai analízishez (17) a GraphPad InStat (Version 3.05, 2000 GraphPad Software, Inc.) komputerprogramot használtuk, 95%-os konfidencia intervallum melletti esélyhányados (OR) alkalmazásával. A $p < 0,05$ értéket vettük a szignifikancia határának.

Eredmények

A HD-s betegek és a kontrollok demográfiai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A szövettani diagnózisok az OOI-ban készültek. A HD-s csoportban kétszer több betegnek volt non-seminoma, mint seminoma ($p = 0,01$) típusú szövettani diagnózisa. A foglalkozási exponáltak összesített száma nem különbözött a két csoportban (43% vs. 48%), viszont míg az egészségeseknek csak 34,5%-a, a HD-s betegek 53,9%-a dohányzott. A HD-s betegek szüleinél és az egészségesek szüleinél sem a gyermekek száma – mint a parentális fertilitás mérője –, sem a gyermekek nemi hovatartozása nem különbözött ($p = 0,26$ és $p = 0,21$). A betegek 1155 első fokú rokonában 119 (10,3%), a kontrollok 2309 első fokú rokonában pedig 176 (7,6%) daganatos eset fordult elő, ami az előbbieknél 1,5-szeres daganatkockázati esélyét húzza alá ($p = 0,007$; CI: 1,18-1,92). Nagyobb mértékű szignifikáns kockázatnövekedés a HD-s betegek fiútestvéreiben ($p = 0,001$; OR: 4,91; CI: 1,58-16,17) és utódaiban ($p = 0,005$; OR: 12,90; CI: 1,54-286,2) fordult elő, de az apák, anyák és leánytestvérek esetében nem. Amikor a speciális daganathalmozódásokat vizsgáltuk, a HD-n kívül más daganattípusban nem volt halmozódás, azonban a hét fivérben, egy gyermekben és az egyik probandus édesapjában hererákot diagnosztizáltak (2. táblázat), vagyis összesen kilenc eset fordult elő a 484 férfi hozzátartozóban (1,9%), szemben a 974 kontroll férfirokonban észlelt egy esettel (0,1%). A fiútestvérek heredaganat-kockázata 11,7-szeres ($p = 0,004$; CI: 1,42-256,5). A 293 betegből hatnak (2,05%) volt kétoldali daganata, ezen kívül két fiútestvérben (az egyik közülük monozigóta

1. táblázat

Heredaganatos betegek és korban illesztett egészséges kontrollok demográfiai adatai

Személyek	Heredaganatos betegek	Illesztett kontrollok
Összes vizsgált (n)	293	586
Életkor (átlag ± SD) (min.–max.)	35,2 ± 9,7 (18–58)	34,8 ± 7,9 (18–58)
Szövetani diagnózis		
Seminoma	89 (30,4%)	
Non-seminoma	199 (67,9%)	
Extragonadalis	5 (1,7%)	
Bilateralis	6 (2,0%)	
Életkor (seminoma)	41,5 ± 7,6	
Életkor (non-seminoma)	33,8 ± 8,6	
Vizsgált első fokú rokonok (n)		
Apa	293	586
Anya	293	586
Fivér	107	168
Nővér	262	551
Gyermek	200	418
Gyermekek család	146 (49,8%)	307 (52,4%)
Gyermek/család	0,68	0,71
Összes első fokú rokon	1155	2309
Foglalkozás		
Értelmiségi/alkalmazott	92 (31,4%)	198 (33,8%)
Mezőgazdasági	23 (7,8%)	53 (9,1%)
Ipari	103 (35,2%)	227 (38,7%)
Egyéb	75 (25,6%)	108 (18,4%)
Dohányzási szokások		
Dohányzó	158 (53,9%)	202 (34,5%)
Nemdohányzó	135 (46,1%)	384 (65,5%)
Gyermekek dohányzók	99 (67,8%)	107 (34,9%)

2. táblázat Heredaganatos esetek előfordulása a 293 hererákos beteg első fokú rokonaiban

Család	Kapcsolat	Életkor a diagnóziskor	Oldal	A daganat szövettani típusa
1.	Probandus	39	Jobb (J)	Carcinoma embryonale + seminoma
	Fivér	31	Bal (B)	Seminoma
2.	Probandus	30	J	Seminoma
	MZ ikerfivér	24, 30	J+B	Carcinoma embryonale + seminoma
3.	Probandus	22, 29	J+B	Teratoma + carcinoma embryonale
	Fivér	31	B	Teratoma + carcinoma embryonale
4.	Probandus	23, 29	J+B	Teratoma + carcinoma embryonale +
	Fivér	27, 43	J+B	+ seminoma
5.	Probandus	33	B	Carcinoma embryonale + seminoma
	Fivér	18	B	Teratoma + carcinoma embryonale
6.	Probandus	23	J	Teratoma + carcinoma embryonale
	Fivér	37	B	Seminoma
7.	Probandus	34	B	Seminoma
	MZ ikerfivér	30	B	Teratoma + carcinoma embryonale
8.	Probandus	36	B	Seminoma
	Gyermek	17	B	Teratoma + carcinoma embryonale
9.	Probandus	41	J+B	Carcinoma embryonale + seminoma
	Apa	47	B	Seminoma

ikerpár) is ez a típus jelent meg. Ez 2,6%-os előfordulási arányt jelent, ha valamennyi (n = 302) HD-s beteget figyelembe vesszük. A bilateralitás egy esetben szinkron, a többiben 6-7 évvel az első diagnózist követően volt észlelhető.

Daganatmentes volt a kontroll családtagok 76,8%-a és a HD-s csoport 63,8%-a (OR: 0,533; CI: 0,393-0,724). Egy daganatot jelentettek az index családok 33,5%-ában és a kontrollok 18,9%-ában (OR: 2,151; CI: 1,564-2,958). Két vagy több daganat azonos számban fordult elő mindkét csoportban. Megfigyeléseink során a családokban a here-daganattal együtt semmiféle ismert, dominánsan öröklődő daganatos szindrómát nem találtunk (3. táblázat). A HD-s betegek gyermekei között előforduló hat daganatos megbetegedés (4. táblázat) azt igazolta, hogy utódaikban a gyermekkori daganat esélye 17 éves koruk alatt 13-szoros (p = 0,005; OR: 12,9; CI: 1,54-286,2). A három fiú- és három leánygyermek közül csak egy kislány (neuroblastoma) fogant az apa kezelése után kilenc hónappal, öt gyermek pedig (Wilms-tumor; medulloblastoma; akut lymphoid leukaemia, histiocytosis X és heredaganat) az apa diagnózisát megelőző 8,5; 2,5; 14,0; 4,0 és 17,0 évvel korábban. A 293 HD-s páciens közül 146 (49,8%) összesen 200 gyermeket nemzett: 84 fiút (42%) és 116 (58%) kislányt. Az 586 kontroll férfiből 307 apának (52,6%) 220 fia (53%) és 198 leánya (47%) született, ami összességében azonos fogamzási készségről tanúskodik a két csoportban. Lényeges azonban, hogy a kislányok aránya 28%-kal magasabb volt a HD-s csoportban (p = 0,009). A nemi arány eltolódása mind a kezelés előtt, mind az utána fogant gyermekek nemét érintette. Ugyanakkor fiatalabban, 20-30 éves kor között nemzette első gyermekét a kontroll apák 85%-a és a

3. táblázat

Daganatos megbetegedések a hererákos betegek és az illesztett egészséges kontrollok első fokú rokonaiban

	Heredaganatos beteg n (%)	Korban illesztett kontroll n (%)	p érték	OR (95% CI)
Összes heredaganatos beteg (n)	293 (100%)	586 (100%)		
Daganatos eset az első fokú rokonokban				
0	187 (63,8%)	450 (76,8%)	< 0,0001	0,533 (0,393–0,724)
1	98 (33,4%)	111 (18,9%)	< 0,0001	2,151 (1,564–2,958)
2	3 (1,0%)	14 (2,4%)	0,002	0,423 (0,121–1,483)
3	5 (1,7%)*	7 (1,2%)	0,5472	1,436 (0,452–4,565)
4	0	4 (0,7%)	0,3075	0,221 (0,012–4,113)
Összes daganat/összes első fokú rokon (n) (%)	119/1155 (10,3%)	176/2309 (7,6%)	0,0093	1,392 (1,090–1,777)

* Daganathalmozódások a HD-s betegek családjában:

1. anya: emlő	apa: gyomor	fivér: here	gyermek: ALL
2.	apa: tüdő	fivér: hólyag	
3. anya: méh	apa: tüdő	fivér: gége	
4. anya: emlő	apa: máj	nővér: méhnyak	
5. anya: gyomor	apa: nyelvgyök	fivér: prosztatata	

HD-s apák 61%-a ($p = 0,000$). A gyermekszám vonatkozásában a szocioökonómiai viszonyok nem mutattak különbséget a HD-s betegek és az egészségesek között. A hisztológiai diagnózis alapján a non-seminomás apáknak több

redaganat etiológiájában a genetikai komponens szerepe meglehetősen fontos. Mások (3-6) is a fiútestvérek között előforduló hasonló gyakoriságokról (1,3-3,5%) adtak számot. Úgy tűnik, hogy a probandus–fivér daganathalmozódás mellett a daganat bilaterális előfordulása is inkább biológiai eredetű, mintsem a terápia következménye.

Nicholson és *Harland* (11) 33%-ra becsülik az örökletes komponens szerepét a bilaterális tumorok kialakulásában, és feltételezik, hogy a genetikai részesedés egyáltalán nem véletlenszerű ezekben az esetekben. Ha összegezzük a kilenc familiáris, a hat bilaterális, a két familiáris + bilaterális esetet, eredményeink egyértelműen azt bizonyítják, hogy a heredaganatok egy részének kialakulásában minden bizonnyal jelentős a genetikai faktor szerepe.

4. táblázat

A nemí arány és a malignus betegségek előfordulása heredaganatos betegek és illesztett egészséges férfiak gyermekeiben

A gyermek neve	A gyermek fogantatásának ideje az apa kezelésének idejéhez viszonyítva				HD utód		Kontroll utód	
	előtte		utána		n	%	n	%
Férfi	58	41,7	26	42,6	84	42,0	220	52,6
Nő	81	58,3	35	57,4	116	58,0	198	47,4
Mindkettő	139	69,5	61	30,5	200	100,0	418	100,0
Férfi/nő	0,72/1		0,74/1		0,72/1*		1,1/1	
A gyermek kora átlagév ± SD	7,4 ± 4,1*		1,8 ± 0,8		5,7 ± 4,3*		6,4 ± 4,7	
Daganat az előfordulás szerint	5	3,6	1	1,6	6	3,0**	0	0
	Wilms-tumor, medulloblastoma, ALL, hererák, histiocytosis X		Neuroblastoma					

*A kontrolltól szignifikánsan különbözik: $p < 0,01$

** OR: 12,9; CI: 1,54-286,2

5. táblázat

Spontán kromoszómatorékenység a heredaganatos betegek és a kontrollok, valamint utódaik perifériás vér lymphocytáiban

Csoportok (n)	Kromatid törés		Kromoszóma fragment		Dicentrikus + Ring		Egyéb		Aberráns sejt		Összes aberráció	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Kezeletlen heredaganatos (103)	131	1,27	54	0,52	13+3	0,16	8	0,08	206	2,00	209	2,03
2. Egészséges kontroll (100)	61	0,61	31	0,31	5	0,05	–	0,00	87	0,87	97	0,97
3. Heredaganatosok gyermekei (103)	69	0,67	18	0,17	7	0,07	3	0,03	93	0,90	97	0,94
4. Egészségesek gyermekei (103)	42	0,41	19	0,18	3	0,03	–	0,00	64	0,62	64	0,62
Szignifikancia												
P ₁₋₂		0,000		0,010		0,020				0,870		0,020
P ₃₋₄		0,010		0,870		0,210				0,000		0,009

Ennek az információnak mindig tudatában kell lennünk a genetikai tanácsadások alkalmával, és feltétlenül fel kell hívunk a családok, különösképpen a fiútestvérek figyelmét a szűrőprogramokban való részvételre.

A fraternalis predispozíció mellett a genetikai tanácsadások egy másik igen fontos kérdése, hogy várható-e a gyermekekben a veleszületett rendellenességek vagy a rák-hajlam fokozódása. Korábban mi (17, 18) és mások is (19, 20) úgy találtuk, hogy a veleszületett genetikai rendellenességek nem gyakoribbak a heredaganatosak utódaiban, mint az egészségesekében. Ami viszont a gyermekkori daganatokat illeti, gyakorlatilag alig van valami információnk, és ezek is – szerencsére – inkább negatív asszociációról számolnak be (21-23). Mi azonban úgy gondoljuk, hogy a HD-s betegek 200 utódjában talált hat gyermekkori daganat mindenképpen genetikai eredetű! A csírasejtes daganatok általában az embrionális fejlődés során veszik kezdetüket (24), de a sorozatos mutációk indukciója a betegek élete során nem kizárólag a daganatok kialakulásának eredője. A genetikailag instabil állapot következményeként a spermio genesis bizonyos szakaszaiban az egyes DNS régiók is nagyobb kockázattal sérültek, így egyes utódokban a genetikai instabilitás és ezáltal a rákfogékonyág is nőtt (22, 25). Ezt a feltételezést ugyanakkor *Heimdal* és munkatársainak (21) adatai nem támasztják alá, hiszen ők mindössze két daganatos esetet regisztráltak 1261 norvég és svéd HD-s beteg utódjánál egy tízéves vizsgálati periódus során. Saját adatainkat azonban azért tartjuk figyelemre méltónak, mert az apai hererák és az általunk talált gyermekkori tumortípusok között a genetikai kapcsolat sok szempontból alátámasztható. A bilaterális Wilms-tumor és a neuroblastoma a két leggyakrabban előforduló extracranialis gyermekkori daganat. A gyermekkori bilaterális daganattípusok nagy valószínűséggel ivarsejti mutációk kö-

vetkezményei. Ivarsejti Wilms-tumor génmutációt (WT-1 tumorsuppresszor) nemcsak Wilms-tumorban, hanem egyes urogenitalis malformációkban is leírtak (26), ami a HD-s apa korábbi cryptorchismusa miatt a mi esetünkben is fennállt. A neuroblastomák 22%-a tekinthető ivarsejti mutáció következményének (27), ami bilaterális mellett – az index gyermek esetében – még kevésbé zárható ki. A 17 éves gyermek konkordáns heredaganata dominánsan átöröklött daganatként ismét egy ivarsejti mutáció következménye lehet. Ezen kívül mind a három daganattípust komplett vagy inkomplett Li-Fraumeni-szindrómában (LFS) mint kísérő daganattípusokat is megemlítik (28, 29), még ha ez a mi eseteinkben nem is teljesen felelt meg a klasszikus LFS kritériumoknak. Az ALL és az agydaganat (medulloblastoma) a p53 ivarsejti mutációk következményeként LFS-ben is ismert (29). Bár korábban úgy találták, hogy a p53 gén nem változik a heredaganat kialakulása során (30), nemrég arról számoltak be, hogy a p53 génnek kulcsfontosságú szerepe van a normális spermio genesisben (31), ami ha hibát szenved, számos daganatfajta képződését befolyásolhatja, így valószínűleg a gyermekkori tumorkét is (25, 29, 31).

A férfi-női nemi arány eltolódása a HD-s betegek utódaiban (több kislány, mint kisfiú) ismét kapcsolható az apai ivarsejtek funkcionális és/vagy genetikai változásaihoz. Finn és norvég HD-s betegekben a daganatok 39%-ában pl. Y kromoszómahiányt detektáltak (32). Az nem ismert, hogy a betegség kifejlődése előtt mikor történik meg az Y kromoszómavesztés – ami a tumorigenezis egyik fontos lépése lehet –, azonban feltételezhetjük, hogy az Y nemi kromoszómát tartalmazó hímivarsejtek életképességét is befolyásolhatja ez a körülmény. *Möller* (33) szintén kevesebb kisfiú, mint kislány születéséről számolt be HD-s betegek utódaira vonatkozó tanulmányában, de feltételezi,

hogyan az apai életkor előrehaladtával csökken a fiúutódok száma. Ezt a magyarázatot elfogadhatjuk, hiszen a mi HD-s betegek 38,4%-a 30 éves kora után nemzette első gyermekét, míg a kontrolloknak, ahol a nemek aránya kiegyenlített volt, mindössze 15%-a. Meglepetést okozott számunkra, hogy a beteg és egészséges csoport között a fertilitásban nem volt különbség, ami minden eddigi tapasztalatnak (34, 35) ellentmond. Arról ugyan nem kértünk információt, hogy esetleges családtervezési programjaikban hány gyermeket kívántak a HD-s betegek vagy a kontrollok, egy azonban bizonyos: az észak-európai országokban (36), ahonnan az erre vonatkozó fertilitási adatok zöme származik, a gyermekvállalási kedv jóval magasabb, mint Magyarországon. Adatainkból az is kiderül, hogy amennyiben a foglalkozás meghatározza a családok szociális helyzetét, akkor a magyar HD-s és kontroll családok között – másokhoz hasonlóan – szintén nincs különbség sem a betegségek kialakulásában (8), sem pedig a fertilitásban. A daganatképződésben – minthogy az egy többlépcsős folyamat – a dohányzásnak, mint potenciális környezeti karcinogénnek, jelentős szerepe lehet. Végül a genetikai instabilitás egy olyan biomarkeréről kell szót ejtenünk, amely valószínűsíti, hogy a spontán kromoszómaaberrációk

emelkedésével a rákkockázat is nő. Ezt mások (37) és magunk is a még kezeletlen betegekben, illetve utódaikban végzett citogenetikai vizsgálataink eredményei alapján megállapítottuk.

Összefoglalva a fentieket kijelenthetjük, hogy a genetikai faktoroknak igen nagy szerepük van nemcsak a heredagatok egy adott hányadának kialakulásában, hanem az utódok daganat-kockázatában és nemi arányuk eltolódásában is. Ugyanakkor a fiútestvérek és az utódok, nagy valószínűséggel halmoznak fel genom instabilitást okozó és daganathajlamosító géneket. Mindkét eset mögött más géncsoportok állnak. Minthogy a rákkockázat a fivéreknél magasabb, mint az apa-fiú relációban, ez recesszív vagy X-hez kötött öröklési modellel asszociálható jelenség (3, 7, 38). Egy vagy több domináns gén – esetleg korszpecifikus penetranciával – vagy az apáéval azonos fogékonysági gének szerepe azonban csak molekuláris genetikai módszerekkel tisztázható, amihez felmérésünkkel alappal szolgál. Addig is agresszív szűrést és követést kell tanácsolnunk a hererákos betegek családjában, első fokú rokonaiban, és különös figyelmet kell szentelnünk gyermekeik rákkockázatának.

†Mária emlékére, aki a betegek gyermekeinél számos vizsgálatot végzett.

Irodalom:

- Hoff Wanderas E, Tretli S, Fossa SD: Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. Eur. J. Cancer 31A:2044-2048, 1995
- Bergström R, Adami HO, Møhner M et al: Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. J. Natl. Cancer Inst. 88:727-733, 1996
- Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Feldgren P, Boressen A-L, Fossa SD: Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. Br. J. Cancer 73:964-969, 1996
- Sonnenveld DJA, Sleijfer DTh, Schrafford Koops H et al: Familial testicular cancer in a single-centre population. Eur. J. Cancer 35:1368-1373, 1999
- Dong C, Lönnstedt I, Hemminki K: Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. Eur. J. Cancer 37:1878-1885, 2001
- Spermon JR, Witjes JA, Nap M, Kiemeny LALM: Cancer incidence in relatives of patients with testicular cancer in the Eastern part of Netherlands. Urology 57:747-752, 2001
- Rapley EA, Crockford GP, Easton DF, Stratton MR, Bishop DT: Localisation of susceptibility genes for familial testicular cancer. APMIS 111:128-135, 2003
- Buetow SA: Epidemiology of testicular cancer. Epidem. Rev. 17:433-449, 1995
- Bokemeyer C, Schmoll H-J, Schöffsky P, Harstrick A, Bading M, Poliwoda H: Bilateral testicular tumors: Prevalence and clinical implications. Eur. J. Cancer 29A:874-876, 1993
- Geczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I: The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129:309-315, 2003
- Nicholson PW, Harland SJ: Inheritance and testicular cancer. Br. J. Cancer 71:421-426, 1995
- Khoury MJ, Beaty TH, Liang KY: Can familial aggregation of disease be explained by familial aggregation of environmental risk factors? A. J. Epidemiol. 127:674-683, 1988
- Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Mangtani P, Maconochie NES: Risk factors for testicular cancer: a case-control study in tweens. Br. J. Cancer 80:1098-1102, 1999
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J. Urology 170:5-11, 2003
- Swerdlow AJ, Douglas AJ, Huttly SRA, Smith PG: Cancer of the testis, socioeconomic status, and occupation. Br. J. Ind. Med. 48:670-674, 1991
- Gundy S, Babosa M, Baki M: Offspring of testicular cancer patients: A model for male-mediated mutagenesis and carcinogenesis. In: Richardson M (ed): Reproductive toxicology. Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VCH, 1993, pp. 143-151
- GraphPad Software, InStat guide to choosing and interpreting statistical tests, 1998, GraphPad Software, Inc., San Diego California USA, www.graphpad.com
- Babosa M, Baki M, Bodrogi I, Gundy S: A study of children fathered by men treated for testicular cancer, conceived before, during and after chemotherapy. Med. Ped. Oncol. 22:33-38, 1994
- Senturia YD, Peckham CS, Peckham MJ: Children fathered by men treated for testicular cancer. Lancet 2:766-769, 1985
- Fried P, Steinfeld R, Casileth B, Steinfeld A: Incidence of developmental handicaps among the offspring of men treated for testicular seminoma. Int. J. Andrology 10:385-387, 1987
- Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Flodgren P, Borreessen A-L, Fossa SD: Risk of cancer in relatives of testicular cancer patients. Br. J. Cancer 73:970-973, 1996
- Hemminki K, Vaitinen P: Effect of paternal and maternal cancer on cancer in the offspring: a population-based study. Cancer Epidem. Biom. Prev. 6:993-997, 1997
- Olsen JH, Boice JD, Seersholm N, Bautz A, Fraumeni JF: Cancer in the parents of children with cancer. N. Engl. J. Med. 333:1594-1599, 1995
- Moller H: Clues to the aetiology of testicular germ cell tumors from descriptive epidemiology. Eur. Urol. 233:8-13, 1993
- Chaganti RSK, Houldsworth J: Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. Cancer Res. 60:1475-1482, 2000

26. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM et al: WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 74:679-691, 1993
 27. Chompret A: The Li-Fraumeni syndrome. *Biochemie* 84:75-82, 2002
 28. Knudson AGJ, Strong LC: Mutation and cancer: neuroblastoma and pschrochromocytoma. *Am. J. Hum. Genet.* 24:514-522, 1972
 29. Kim E, Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Li FP: Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidem. Biom. Prev.* 10:83-87, 2001
 30. Heimdal K, Lothe RA, Lystad S, Holm R, Fossa SD, Borresen A-L: No germ line TP53 mutations detected in familial and bilateral testicular cancer. *Genes, Chromosomes, Cancer* 6:92-97, 1993
 31. Jones RH, Vasey PA: New directions in testicular cancer; molecular determinants of oncogenesis and treatment success. *Eur. J. Cancer* 39:147-156, 2003
 32. Peltomaki P, Lothe R, Borresen AL, Fossa SD, Brogger A, de la Chapelle A: Altered dosage of the sex chromosomes in human testicular cancer: a molecular genetic study. *Int. J. Cancer* 47:518-522, 1991

33. Moller H: Trends in sex-ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: Are they connected? *APMIS* 106:232-239, 1998
 34. Moller H, Skakkebaek NE: Risk of testicular cancer in subfertile men. *Br. Med. J.* 318:559-562, 1999
 35. Fossa SD, Kravdal O: Fertility in Norwegian testicular cancer patients. *Br. J. Cancer* 82:737-741, 2000
 36. Demographic Yearbook. Hungarian Central Statistical Office, Budapest, 2003
 37. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U et al: Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res.* 58:4117-4121, 1998
 38. Hemminki K, Vaittinen P, Dong C, Easton D: Sibling risks in cancer: clues to recessive or X-linked genes? *Br. J. Cancer* 84:388-391, 2001

A kutatás az OTKA 16003 és a Magyar-Amerikai Közös Alap (MAKA) JF 391 sz. grantok támogatásával készült.

Vario^{medic}

**Az Uromed termékek
kizárólagos képviselője:**

Variomedic Kft.

1113 Budapest

Harcos utca 4.

Tel./fax: 06-1-209-62-72



Immediate treatment after PSA progression

Seitz, C., Remzi, M., Djavan B.

Department of Urology, Medical University of Vienna, Austria

A PSA-progressziót követő azonnali kezelés

Az összefoglaló áttekinti a lokalizált prosztaták radikális kezelését követő PSA-progresszió esetén alkalmazott diagnosztikai módszerek újabb irodalmi ismereteit.

A PSA-progresszió a beteg és a kezelőorvos gyakori közös problémája.

A relapsusba került betegek prosztaták okozta morbiditási és halálozási kockázata eltérő.

A műtét utáni biokémiai kudarc a radikális prostatectomia után mérhető PSA-szinttel vagy a normalizálódott érték utáni emelkedés kezdetének idejével jellemezhető.

Ugyanakkor nem született egyértelmű definíció a sugárkezelés utáni PSA-progresszióról.

A progresszió prediktorainak pontosítására alkalmazott táblázatok és nomogramok jobb betegszelekcióhoz vezethetnek. A magas kockázatú betegek kiszűrése pontosabb kezelési tervet tesz lehetővé.

A radikális kezelés utáni visszaesés idejének elemzése, a PSA-kettőződési idő, a PSA-kinetika és a modern képalkotók kombinációja a relapsus pontosabb meghatározását engedi meg. Ezáltal az optimális kezelési mód - amilyen a lokális besugárzás, a salvage műtét, a hormonkezelés vagy ezek kombinációi - eredményeit elemezhetjük.

Az alternatív kezelések - mint a kryoterápia - további vizsgálatokat igényelnek.

Kulcsszavak: PSA-progresszió, diagnosztikai módszerek, PSA-szint

This review of the recent international literature updates the knowledge about the diagnostic procedures used in Prostate-specific antigen (PSA) progression following radical treatments of clinically localized prostate cancer. Prostate-specific antigen (PSA) progression in these patients is a common problem facing both the patient and the urologist.

Not all patients with relapsing disease have an equal risk of morbidity and death due to prostate cancer.

After surgery, biochemical failure can be defined as persisting detectable levels of PSA after radical prostatectomy or a PSA rise after a period of normalization. On the other hand, definitions of PSA progression after radiation therapy vary and no clear consensus can be found.

Predictors of progression are precised leading to a better patient selection, based on currently available tables and nomograms. Indeed, identification of high risk patients may allow a more appropriate treatment decision.

After radical treatment, the analysis of time to recurrence, PSA doubling time, PSA kinetics combined to modern imaging techniques may allow a better identification of the recurrence site.

Thus, an optimal treatment strategy such as local irradiation, salvage surgery, hormone therapy or combinations for which indications and results are provided may be envisaged. Alternative options such as cryotherapy still need further investigation.

Key-words: PSA progression, diagnostic methods, PSA-level

Introduction

The American Cancer Society still estimated that there will be approximately 189,000 cases in 2002 [1]. With this large shift in incidence has come an unprecedented stage migration. Radical prostatectomy (RPE) rates increased

from 17.4/100,000 in 1988 to 54.6/100,000 in 1992 [2]. In the end of the 1990s clinicians began seeing the effects of the diagnosis [3]. A large number of generally younger men who were treated for clinically localized prostate cancer have already had or are now experiencing recurrence. If approximately 200,000 patients are diagnosed with

prostate cancer per year, of which two-thirds are treated with surgery or radiation, and up to 40% may eventually have relapse, up to 50,000 men per year may have prostate-specific antigen (PSA) only early progression. Clearly this is a key issue for clinicians and, perhaps most importantly, for the man and his family. For the patient who has undergone a radical prostatectomy, a persistent PSA value is a sign of residual disease, but an undetectable value does not necessarily mean cure. But what if the PSA value had been undetectable and then becomes detectable and continues to increase? A rising PSA value can predate other signs of progression by months or even years [4]. Misinterpretation of the significance of the change in PSA levels can create havoc for patients who are profoundly concerned with their PSA determinations and for physicians who must address the anxieties and fears of their patients.

Patients with serum PSA failure within the first 2 years carried the highest risk of developing distant metastases [5]. Recent work from Djavan et al. [6] has suggested that benign prostate glands at the surgical margin are a significant cause of elevated serum PSA levels after radical prostatectomy. They identified benign glands on surgical margins of 95 (27%) of 351 prostatectomy specimens and reported that these glands were most commonly found in the posterior-lateral region. In their study, they suggested that this may represent a significant cause for post radical prostatectomy elevation of serum PSA. Ravery [7] reported that the incision of the prostate, exposing benign glands, can be identified in 40-90% of radical prostatectomy specimens, depending on the type of surgical approach. The ability to define and to redefine continually the prognosis of patients as the natural and treated course of their disease unfolds is central to this approach. Not all patients with relapsing disease have an equal risk of death due to prostate cancer and only some will develop clinical metastatic disease or symptoms of disease in their lifetimes.

The definition of PSA progression

Despite the fact that radical prostatectomy provides excellent cancer control, approximately 35% will experience a rising PSA level following surgery [8-13]. Although a persistent PSA value is considered a sign of residual disease, an undetectable value does not necessarily mean cure or complete eradication of the cancer. Unfortunately there seems to be a trend toward treating PSA values without pursuing the cause a detectable and rising PSA value which has been undetectable initially has to be differentiated from a persistent PSA value immediately following surgery. The latter condition certainly relates to either metastatic disease at the time of surgery or residual cancer (i.e. positive margins at the surgical specimen), whereas

the first condition reflects local recurrence and/or progression to metastatic disease, or the emerge of occult metastases present at the time at initial treatment.

Following radical prostatectomy, PSA should fall to an undetectable level within 2 or 4 weeks, providing that all malignant and benign prostatic tissue was removed at the time of surgery. It is recommended to perform a first PSA-test 3 months after surgery [14]. Conventional PSA assays like Hybritech (Tandem-R) have detection thresholds of 0.1 ng/ml and were not designed to be accurate at lower levels. After radical prostatectomy the PSA level below this nadir value is considered as „undetectable”. Undetectable levels immediately after surgery are not synonymous of cure since it has been proven that about 40% of these patients will progress in follow-up [15]. Biochemical failure can be defined as persisting detectable levels of PSA after radical prostatectomy or a PSA rise after a period of normalization. The PSA threshold for biological failure was determined at a detectable level (Hybritech) of 0.2 ng/ml [17], since 53% of patients with this value will develop clinical recurrence over time.

A clinically relevant detectable PSA level of 0.4 ng/ml (Hybritech) was proposed since all patients with a postoperative PSA value of 0.4 ng/ml had clinical evidence of disease recurrence within 6-49 months after surgery [18]. Similar findings were reported by Amling et al. They concluded that a PSA cut off of 0.4 ng/ml or greater may be the most appropriate cut point to use since a significant number of patients with lower PSA do not have continued increase in it [19].

An elevation in PSA after external beam radiation (EBR) has been demonstrated in the initial treatment phase. This occurs during delivery of the first 2 Gy and can be explained by cellular damage, necrosis, inflammation and subsequent release of PSA into the circulation [20]. Thereafter a biphasic evolution is observed, an early rapid decline followed by a slower but more sustained further decrease. It was calculated that a PSA decline of 50% occurs between 1.9 and 3 months [21 and 22]. Meek et al. [23] found a PSA serum half-life of 1.4 months thereafter.

Defining PSA recurrence after radiation therapy was widely debated [24 and 25]. In 1997 the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) held a consensus panel to determine guidelines for PSA recurrence after radiation therapy [26]. The panel agreed that biochemical failure is not justification per se to initiate additional treatment and not equivalent to clinical failure. However, it is an appropriate early end point for clinical trials. A reasonable definition of biochemical failure after radiation therapy is three consecutive increases in PSA. For clinical trials the date of failure should be the mid-

point between post-irradiation PSA nadir and the first of three consecutive increases. PSA nadir is a strong prognostic factor but no absolute level is a valid cut off for separating successful and unsuccessful treatments. PSA nadir is similar in prognostic value to pre-treatment prognostic variables.

Shipley et al. reported a multi-institutional pooled analysis of radiation therapy for clinically localized prostate cancer using these new criteria [27]. For 1765 men with clinical stages T1b, T1c and T2 tumors treated between 1988 and 1995 PSA recurrence-free rates at 5 and 7 years were 77.8 and 72.9%, respectively, in those with pre-treatment PSA <10 ng/ml. The 5-year PSA recurrence-free survival rates were 68, 51 and 31% for men with pre-treatment PSA 10-20, 20-30 ng/ml or greater, respectively. PSA nadir was also a strong prognostic factor. The 5-year PSA recurrence-free survival was 83, 68, 56 and 28% for PSA nadirs 0.5 or less 0.6-0.9, 1.0-1.9 and 2.0 ng/ml or greater, respectively.

Critz et al. reported a PSA bounce in 35% (273/779) men with T1T2N0 prostate cancer treated with 125iodine radioactive prostate seed implantation followed by external beam radiation. Critz et al. concluded that the PSA bounce produces anxiety in men previously treated for prostate cancer and confounds the diagnosis of recurrence [28].

Most recent reports about definitions of PSA progression after RPE (i.e. the EAU guidelines) define a PSA value of 0.2 ng/ml as a cut-off for defining PSA recurrence following RPE. It has also been shown that patients with a PSA relapse between 0.1 and 0.2 ng/ml after RPE had neither clinical nor biochemical disease progression. Following radiation therapy, however, the ASTRO recommendations define three consecutive increases of PSA as a PSA recurrence.

Diagnostic procedures

There are difficulties in determining the site of recurrence in the early phase of disease progression. The digital rectal examination (DRE) should be considered as a routine examination in follow-up in men with rising PSA, whereas DRE is not needed in patients with undetectable PSA after radical prostatectomy. [16 and 29]. Transrectal ultrasonography (TRUS) is not recommended in determining the site of the recurrence, but may be performed in an attempt to biopsy any abnormality palpated by DRE in the presence of a PSA elevation. However, a negative biopsy does certainly not exclude local recurrence.

Bone scans are rarely positive (<5%) until the PSA levels increase to 40 or 45 ng/ml after radical prostatectomy [30], but are recommended together with an abdominal

and pelvic CT-scan in any patient who is considered a candidate for additional salvage local therapy.

In the study by Malavaud et al. [31], no increase in urinary PSA (uPSA) was observed in patients who had undergone cystoprostatectomy, while an ample and statistically significant increase was demonstrated in the patients with prostate in situ. Furthermore, a cut-off value of 2.5 for the ratio (uPSA) after massage/uPSA before massage) correctly separated 100% of the patients into these two control groups.

In radical prostatectomy patients with neither clinical nor biological (PSA<0.1 ng/ml) evidence of disease such an approach was applied to. Urinary PSA concentrations and ratios were similar to those observed in the cystoprostatectomy patients. In patients after radical prostatectomy in whom biopsies of the urethro-vesical anastomosis had been performed, uPSA concentrations did not allow the patients with positive and negative biopsies to be distinguished from each other, either before or after massage. By contrast, the ratio of 2.5 was statistically proven to be relevant since it allowed 100% of patients to be correctly classified. However, these encouraging preliminary results were obtained on a small series of patients and should be validated in larger series. With a similar approach, a significant PSA increase, 5 min after a 30-s vigorous massage of the prostatic bed, was recently described in only 1 of 15 patients with a suspected local recurrence [32]. Also, the PSA doubling time, proposed as a new diagnostic criterion of metastatic disease [33], showed overlapping ranges in patients with and without metastases. Other diagnostic tools have been proposed for the assessment of local recurrence. Neither digital rectal examination [34] nor transrectal ultrasonography [35] were able to differentiate scar tissue from recurrent cancer they are thus unreliable indicators of local recurrence.

Bone scan

Traditionally, most patients with elevated post treatment PSA undergo radiographic studies, including CT and/or bone scan [36]. However, for patients with early PSA progression the yield of these studies is low. Recently Cher and Bianco studied 144 bone scans of 93 patients being evaluated for PSA recurrence after radical prostatectomy [30]. The lowest PSA associated with a positive bone scan in the absence of adjuvant hormonal therapy was 46 ng/ml. In a univariate and multivariate analysis disease stage and grade, preoperative PSA and time to recurrence did not predict whether a bone scan would be positive, and only PSA recurrence and a rapid slope of PSA increase (that is 5.0 ng/ml per month) were predictive. The authors recommended that no bone scans be used unless PSA recurrence

was greater than 40 ng/ml. Considering that the majority of patients are evaluated long before PSA even gets close to 40 ng/ml, for most patients bone scans are probably not necessary. Conversely, in a smaller study of 24 post-radical prostatectomy and 20 post-radiation PSA only recurrences Johnstone et al. reported that only 5% of men with PSA recurrence following RPE had a positive bone scan [37]. Thus, concluding the routine bone scan following early PSA recurrence was not justified in all patients.

CT scan

Results of CT of abdomen and pelvis for PSA only recurrence are similar to bone scan. Johnstone et al. reported positive CT in 2 of 18 surgery (11%) and 3 of 10 radiation (30%) recurrences [37]. Mean PSA for the 5 cases was 12.4 and mean velocity was 30.6 ng/ml per year. Only 1 of 5 scans documented unique distant recurrence, 3 showed local recurrence only and 1 confirmed a bone scan and CT is limited in the setting of PSA only recurrence after surgery or radiation unless PSA is high. More importantly, these tests appear to be of no added value unless the rate of PSA increase is more than 20 ng/ml per year.

¹¹¹In capromab pentitide scan

A scintigraphic radiolabeled monoclonal antibody imaging test based on prostate specific membrane antigen called ¹¹¹In capromab pentitide may have clinical usefulness for PSA recurrence after radical prostatectomy [38-45]. When the test was approved by the Food and Drug Administration (FDA) sensitivity, specificity and overall accuracy were reported to be 62, 72 and 68%, respectively [38 and 39]. In a multicenter study Hinkle et al. reported 75% sensitivity, 86% specificity and 81% accuracy [44].

Regarding PSA recurrence and capromab pentitide scan, Levesque et al. studied 48 patients with elevated PSA (mean 28.7, median 13.8 ng/ml) after prostatectomy and found that 73% had antibody activity beyond the prostatic fossa [40]. Only 3 patients (6%) had activity only in the prostatic bed. Furthermore, 65% of patients had activity in the pelvic nodes, despite prior negative lymphadenectomy at surgery, and 23% had more distant nodal activity. Kahn et al. reported a multicenter study of 181 radical prostatectomy cases with mean PSA 7.9 ng/ml (median 2.6) evaluated with capromab pentitide scan for recurrence [41]. Scan revealed disease in 108 of 181 patients (60%), of whom 32 (29.6%) had recurrence detected only in the fossa. The majority of men in both studies had distant capromab pentitide scan activity. A concern about both studies is that PSA at the time of scans was high and the value of the test with low PSA recurrence was unknown [40 and 41]. Petronis et al. studied 51 patients evaluated

with capromab pentitide scan, of whom 48 had radical prostatectomy and PSA recurrence [42]. Overall, 35 of 51 cases (70.6%) had a positive scan, of which only 8 (22.2%) were positive in the prostatic fossa only. Even for a PSA recurrence level of 0.1 to 1.0 ng/ml, capromab pentitide scan was positive in 60% of cases. As noted previously, Levesque et al. [40] and Burgers et al. [46] have postulated that capromab pentitide scan may be able to differentiate local from distant recurrence after radical prostatectomy, and improve selection of cases for salvage radiotherapy to the prostatic bed. In this setting Kahn et al. recently reported on 32 men who were radiated for PSA only recurrence after radical prostatectomy, with 13-month median follow-up [43]. Of 23 patients 16 (70%) with a normal capromab pentitide scan outside the prostatic fossa achieved a durable complete response. PSA decreased to 0.3 ng/ml or less for at least 6 months before latest follow-up. Only 2 of 9 men (22%) with a positive scan beyond the fossa achieved a durable complete response. At the American Urologic Association Meeting in 2001, this group reported longer term (median 55 month) follow-up on their cohort. For men who had a normal capromab scan, the durable response to salvage radiation was 60%. For men who had scan positivity in the fossa only or distant to the fossa the durable response was 44 and 25%, respectively. Furthermore, administration of the capromab pentitide scan test is operator dependent with nuclear medicine specialists requiring special training to read scans. Bowel and vascular structures may cause false-positive scans, and to our knowledge no histological confirmation of radical prostatectomy recurrences has been reported to date.

Role of transrectal ultrasound/biopsy

It has been the practice of some clinicians to perform transrectal ultrasound guided biopsy of the prostatic fossa or prostate gland after treatment to evaluate PSA recurrence or palpable abnormality, or as a routine measure of efficacy [47-49]. In the setting of post-radiation biopsies Crook et al. have the largest PSA era experience, reporting a prospective study of 226 patients [49]. It took 2.5-3 years for biopsies to convert to negative in many patients and, therefore, for those with PSA decrease or near nadir after radiation there is little value in performing biopsy before 3-year follow-up. Even after waiting this time the value of re-biopsy has been questioned. Specifically, Svetec et al. performed ex vivo sextant biopsy on radical prostatectomy specimens of 90 patients, of whom two-thirds had received neoadjuvant hormonal therapy, which yielded a 45.6% false-negative rate [50]. Their conclusion was that the risk of a false-negative sextant biopsy was too great to rely on this means to measure the efficacy of external beam radiation, brachytherapy or cryotherapy. Most

recently ASTRO reported a consensus panel recommendation that routine prostate biopsy not be performed for evaluation of PSA recurrence after radiation unless salvage prostatectomy or other salvage procedures were being considered [51]. There is controversy about the value of transrectal ultrasound biopsy of the anastomosis for increasing PSA after radical prostatectomy. The group from the University of California San Francisco has the most reported experience with and advocate prostate bed/anastomosis biopsy [47 and 52]. Of 114 patients who underwent 156 transrectal ultrasound biopsies for PSA only recurrence confirmed by biopsy [52]. Two-thirds of cases had recurrences were found at the anastomotic site. Conversely, Fowler et al. concluded that routine transrectal ultrasound guided anastomotic biopsy is not indicated, and use of PSA and PSA doubling time is sufficient for clinical practice [48].

Predictors of progression

Pre-treatment PSA, prostatic acid phosphatase, prostatectomy or biopsy specimen Gleason sum, pathological stage, tumor volume, endorectal coil magnetic resonance imaging (MRI), DNA ploidy, race, angiogenesis and more recently molecular biomarkers, including p53, p27, bcl-2 and Ki-67, have shown significant correlation to PSA recurrence [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 and 70]. Most recently investigators have combined prognostic variables into models or equations used to predict the likelihood of progression. Partin et al. [57] were the first to develop a simple biostatistical model equation that categorized post-radical prostatectomy cases into three groups of low, intermediate and high risk for likelihood of serological failure Bauer et al. have also developed a model to predict recurrence after radical prostatectomy using traditional clinical and pathological variables combined with molecular biomarkers (p53 and bcl-2 immunohistochemistry of radical prostatectomy specimens) [61].

These equations rely on postoperatively obtained pathological data. Recently Kattan et al. developed a nomogram to predict disease recurrence after radical prostatectomy based on pre-treatment variables of 983 PSA era treated cases [68]. Using a validation sample they showed reasonable accuracy with the area under the receiver operator characteristics curve of 79%. In 2002 the value of the Kattan nomograms were confirmed by a large international study including 6754 patients [69]. The nomogram was accurate when applied at international treatment institutions with similar patient selection and management strategies. The AUC for all institutions combined was 75%, with individual institutions AUCs ranging from 67 to 83%. D' Amico et al. published nomogram

tables to predict 2-year PSA recurrence rates based on pre-treatment PSA, biopsy Gleason sum and American Joint Committee on Cancer clinical stage for 892 radical prostatectomy cases from 1 institution [70]. The advantage is that these and other nomograms can be used without a computer. Conversely, with the proliferation of computer networks equations on local area networks or the Internet are becoming widely available in clinic settings. Roberts et al. [72] developed a multivariate proportional hazards model based on easily obtainable clinical and pathologic information: lymph node status, seminal vesicle status, surgical margin status, and Gleason score.

Interestingly, this study did not find the PSA level to add significantly to the final overall model for either the modeling ($p=0.14$) or validation ($p=0.08$) groups. However, among patients classified as low risk, the PSA level did provide some additional predictive information (10-year event-free rate of 90, 84 and 67% for PSA <4, 4 to 10 and greater than 10 ng/ml, respectively; $p<0.01$). The results of the univariate and multivariate analyses yielded the following equation based on the multivariate Cox model coefficients:

Men at highest risk of early recurrence were defined as having a Rw' greater than 2.84. This cut-off value was selected because it resulted in a greater than 50% rate of biochemical recurrence by 3 years.

This same equation was then applied to the validation cohort with the same Rw' cut-off. The modeling group biochemical recurrence free rate was 95, 91 and 80% in the low-risk group at 3, 5 and 10 years, respectively and 42, 35 and 18% in the high-risk group at 3, 5 and 10 years, respectively. Recently D'Amico et al. published a nomogram to predict PSA only recurrence for external beam radiation treated cases [70]. Using pre-treatment PSA, biopsy Gleason sum and American Joint Committee on Cancer clinical stage for 762 radiated cases, a probability of PSA recurrence with confidence intervals was developed. None of these patients received neoadjuvant or adjuvant hormonal therapy, and ASTRO recurrence criteria [26] were used. While this nomogram makes a contribution, many more patients are receiving variable durations of neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy. This additional treatment will need to be accounted and adjusted for in future radiation recurrence modeling, and the current nomogram would not appear to be valid for these cases. Also, PSA nadir after radiation may be an important prognostic factor but takes time to ascertain and is affected by adjuvant/neoadjuvant hormones. Finally, it is unknown whether this nomogram will have any applicability to patients who receive brachytherapy or higher dose conformal radiation.

Nevertheless artificial neural networks (ANN) to predict biochemical failure were developed for predicting biochemical failure after radical prostatectomy [73]. Porter et al. reported using the clinical and pathological data from 196 patients who had undergone RP at one institution between 1988 and 1999 for developing their ANN. Forty-four percent of the patients suffered from biochemical failure with an average duration of follow up of 2.5 years (range 0-11.5 years). Forty-two percent of patients had pathologic evidence of non-organ confined disease. The ANN with had a AUC of 80%, a sensitivity of 74%, a specificity of 78%, a positive predictive value of 71%, and a negative predictive value 0.81%. These results suggest that ANN models can predict PSA failure using readily available preoperative variables. Such predictive models may offer assistance to patients and physicians when deciding upon diagnostic steps and therapeutic regimens for PSA recurrence.

Treatment of biochemical failure

Treatment of early progression of PSA, or serological only recurrence, after radical prostatectomy and radiation is controversial. Options for surgery cases include observation, external beam radiotherapy to the prostatic bed, traditional full hormonal therapy, including orchiectomy, luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) agents or combined hormonal therapy, and non-traditional hormonal therapy, including intermittent hormonal therapy, antiandrogen monotherapy or medical combinations, such as an antiandrogen and 5-reductase inhibitor. For radiation cases the choices are similar except that salvage prostatectomy, cryotherapy and perhaps brachytherapy are options for carefully selected cases.

Radiation for PSA progression after radical prostatectomy

The value of adjuvant external beam radiotherapy for pathological stage C prostate cancer after radical prostatectomy has been debated for years. To our knowledge no randomised study has been reported to prove or disprove adjuvant radiotherapy in this setting, and nonrandomised case series have been conflicting. Most have only shown that radiation reduces the local recurrence rate. The Southwest Oncology Group intergroup study 8794, which randomised pathological stage C cases to radiation versus observation closed to new enrolment approximately 5 years ago but results will not be available until at least 2002 (unpublished data). In the related setting of using radiation for postoperative PSA elevation the data are even more controversial and preliminary. In stage C disease and PSA recurrence cases there is a dilemma in that it is unknown whether disease is localized in the potential field of radiation or if there are systematic occult metastases. Furthermore, even if dis-

ease is localized, it is not clear that the dose of radiation delivered will eradicate residual/recurrent cancer.

During the last decade there has been a growing body of literature on therapeutic radiation for PSA only recurrence after surgery [25, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 and 88]. The majority of cases had pathological stage T3 disease after radical prostatectomy, and mean and median PSA at the initiation of radiation was generally between 1 and 2 ng/ml.

Taking the optimistic view Forman et al. studied 47 patients who received 66 Gy therapeutic irradiation to the prostate bed for PSA greater than 0 ng/ml [81]. At a median follow-up of 36 months (range 18-48) patients with initial PSA recurrence 2 ng/ml or less had an 83% disease-free survival. Conversely, if PSA was greater than 2.0 ng/ml, the disease-free survival rate was only 33%. Overall, 64% of the cohort was disease-free at 3 years. Even for men who do not achieve undetectable PSA after radical prostatectomy, although others had previously assumed metastatic disease, [75] the Wayne State group found equivalent disease-free survival compared to patients who achieved undetectable PSA [84]. They believe that the key is initiating radiation when PSA is <2 ng/ml rather than whether a postoperative undetectable value is achieved [84]. Furthermore, they strongly recommend that at least 66 Gy radiation to the prostatic bed be delivered to achieve the best outcome.

A recent study from Johns Hopkins Hospital portrays a more pessimistic view of radiation for increasing PSA after surgery [83]. Of 1699 men treated with radical prostatectomy between 1982 and 1995, 82 with elevated PSA only (57) or local recurrence (25) received salvage radiation, with a minimum follow-up of 2 years. Mean pre-radiation PSA was 2.2 ng/ml in PSA only and 4.1 in local recurrence cases. Of the 57 cases with PSA recurrence 15 (26%) had undetectable PSA (<0.2 ng/ml) 2 or more years following radiation. Overall 5-year actuarial PSA recurrence-free rate after radiation was 10%. PSA remained undetectable 2 or more years after radiation in no patient with Gleason sum 8 or greater, positive seminal vesicles or positive lymph nodes. Furthermore, only 1 of 16 men (6%) who had PSA recurrence in the first year after surgery was rendered disease-free by salvage radiation. Conversely, for patients who had delayed PSA recurrence there was a higher likelihood of responding to radiation. Specifically, for men who had PSA recurrence 5 or more years after surgery 2-year disease-free survival after radiation was 44%. Despite pre-treatment PSA not being a statistically significant variable for predicting success of radiation, patients with low initial PSA did better. Initial mean PSA was 1.7 ng/ml for the 17 patients who had undetectable

PSA 2 years after radiation compared to 3.1 for those who did not remain disease-free. Similar to the Johns Hopkins experience [83], Haab et al. [77], Egawa et al. [87] and Vicini et al. [88] have recently reported disappointing disease-free survival rates after salvage radiotherapy.

These contrasting studies illustrate a number of key concepts [77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 and 88]. Initial PSA seems to be a key factor in dictating success. Aside from PSA level, Forman [25 and 81] and Garg et al. [8] believe that a radiation dose of 66-70 Gy is critical to success.

The value of salvage radiation to the prostate bed for PSA only progression after radical prostatectomy remains in question. All of the currently published studies lack long-term follow-up, and so the ultimate impact on survival is unknown. Short-term follow-up suggests that patients who undergo radiation when PSA recurrence is <2.0 ng/ml do better than those who are treated when PSA is higher. Radiation dose may also be important and preliminary data support the use of therapeutic doses of 66 Gy or higher [25, 81 and 84]. ASTRO published a consensus panel report recommending that patients receive salvage radiotherapy before PSA >1.5 ng/ml and at least 6400 cGy radiation dose be delivered to the prostatic bed [51].

Salvage prostatectomy for radiation failure

Although salvage radical prostatectomy for local recurrence after radiation therapy has the potential to provide long-term disease-free survival, it has not gained widespread acceptance due to associated morbidity, particularly incontinence, and high recurrence rate compared to surgery for previously untreated prostate cancer [89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 and 98]. Before the PSA era, when cases were selected based on digital rectal examination and biopsy, morbidity was substantial with a 40-50% incidence of post-prostatectomy incontinence, universal impotence and higher risk of operative complications, such as rectal injury and reoperation [89, 90, 91, 92 and 93]. In the current era, when cases would likely be selected based on PSA recurrence, the morbidity and outcome may be improved but no large series have been reported. More recently investigators from Wayne State University and University of Florida have reported more optimistic results of salvage prostatectomy [99 and 100]. Gheiler et al. evaluated 40 patients who had undergone salvage prostatectomy between 1992 and 1997, and who were selected by increasing PSA after radiation and documented recurrence on biopsy [100]. Mean preoperative PSA was 14 ng/ml (range 1.3-43) and, when stratified by PSA less than or greater than 10 ng/ml, the 3-year disease-free survival rate was 68% versus 26%, respectively. Furthermore, in a subset of men with preoperative PSA 4.0 ng/ml or less 5 of 6 had organ confined disease and 5 (83.3%) were disease-free biochemically at 3-

year follow-up. Finally, in this more modern experience 30 of 40 men (75%) had no surgical complications.

Garzotto and Wajzman found that neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy with salvage prostatectomy improved outcome for a number of men [99]. In 29 patients who received salvage prostatectomy with neoadjuvant and/or adjuvant hormonal therapy between 1985 and 1993 positive margins of the salvage specimen and response to preoperative hormones were strong prognostic factors. At a mean follow-up of 5 years clinical and biochemical disease-free survival was 80% in men who had negative margins (69% of the cohort) versus 44% for those with positive margins (31%). Also, in 5 men preoperative hormones were used and failed (increasing PSA), and they only had a 20% disease specific survival at 5 years. The authors were even enthusiastic about this approach in patients with clinical T4 disease (11 in their series), finding only a 36% recurrence rate at 5-year follow-up with the addition of hormonal therapy. Despite their enthusiasm, this series was small and 21 of 29 patients continued hormones indefinitely, and so it was not clear at 5-year follow-up whether results were improved by surgery or more related to continuous hormonal therapy [101].

In general, salvage radical prostatectomy should only be considered for carefully selected patients with clinical organ confined disease before initial radiation therapy and who still have such disease [100 and 101]. This protocol would include men with low to intermediate Gleason sum (less or equal than 6), low pre-treatment PSA (<10 ng/ml) and low tumor stage (T1c or T2a) initially. At PSA only recurrence and consideration for salvage treatment the patient should still have a favorable Gleason sum (<6), tumor stage (<T2b) and PSA (ideally <4.0 ng/ml) [100]. Some have advocated performing seminal vesicle biopsies and eliminating from consideration anyone with a positive result [94]. Patients should also be well informed of the potential morbidity, particularly clinically significant incontinence, and carefully documented informed consent should be obtained. With more patients in the early 2000's selecting transrectal ultrasound guided perineal brachytherapy, it is reasonable to treat them by the aforementioned guidelines but it is unclear if the morbidity and outcome will be different from that seen after traditional external beam therapy.

Salvage cryotherapy for radiation failure

Cryotherapy for localized prostate cancer using transperineal cryoprobes that are placed by transrectal ultrasound guidance has been performed since 1990 [102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 and 110]. This procedure has also been proposed as potentially less morbid alternative

to savage prostatectomy in patients with local recurrence after radiotherapy [103, 105, 106 and 108]. The group from MD Anderson reported incontinence in 28% with a commercial urethral warming device, and in 89% with an alternate homemade urethral warmer. The MD Anderson Cancer Center has had the largest published experience with percutaneous cryoprostatectomy to treat radiation recurrent, clinically localized prostate cancer [108]. A total of 150 patients with locally recurrent prostate cancer following radiation, hormonal therapy and/or systemic chemotherapy underwent salvage cryotherapy [108]. Of the men 71 had a single freeze-thaw cycle and mean follow-up of 17.3 months, and 79 had double freeze-thaw cycles and mean follow-up of 10.0 months. Overall, 45 patients (31%) had persistently undetectable PSA. Specifically, prior radiation only group men who received a double freeze-thaw treatment had a 93% negative biopsy rate 6 months after treatment and 44% biochemical failure rate (>0.2 ng/ml PSA above nadir). However, the morbidity was substantial [109]. In 143 patients the rate of postcry and 88% when 2 separate salvage cryotherapy procedures were performed. The overall rate of postcryotherapy incontinence was 43%, and 72% of incontinent men required 2 or more pads daily. The authors did not believe that post-cryotherapy incontinence improved with the learning curve but also did not believe it was made worse by a potentially more effective double freeze technique. Most recently quality of life was assessed in this series of salvage cryotherapy [110]. Using a modified UCLA Prostate Cancer Index instrument, incontinence, perineal pain, tissue sloughing and American Urological Association score were associated with sub optimal urethral warming. Overall satisfaction with salvage cryotherapy was 33% and the authors did not believe that cryotherapy offered any quality of life advantage compared to salvage prostatectomy. Lee et al. used cryotherapy and adjuvant hormonal therapy to treat radiation recurrent disease [111]. They believe that using thermocouples to monitor prostate temperature lowers the risk of incontinence.

A new device was introduced by the Columbia University using a smaller probe using brachy technique. The PSA nadir was 0.1 or less, 1 or less and greater than 1 ng/ml in 81.5, 13.2 and 5.3% patients, respectively. Biochemical recurrence-free survival was 86% at 1 year and 74% at 2 years. Reported complications included rectal pain in 39.5%, urinary tract infections in 2.6%, incontinence in 7.9%, hematuria in 7.9% and scrotal edema in 10.5% [112].

Salvage brachytherapy for radiation failure

There is little experience with salvage brachytherapy and presently it is considered experimental [113]. Wallner

et al. reported their experience with 13 men who had biopsy proved palpable local recurrence following iodine implantation and then received a second implant [114]. Results were disappointing, with 2 men suffering severe rectal complications, 4 having incontinence and none remaining free of metastatic disease 6 years after re-treatment. In another study salvage brachytherapy with radioactive gold seeds appeared to be well tolerated but a mean follow-up of only 23 months was too short to assess efficacy [115].

Grado et al. recently reported the first large experience with salvage brachytherapy for men with recurrence after prior external beamradiotherapy [113]. In 49 patients (mean follow-up 64 months) with biopsy proved local recurrence treated with transperineal transrectal ultrasound guided palladium (37) or iodine (12) the 3 and 5-year actuarial biochemical disease-free survival rate was 48 and 34%, respectively. It is noteworthy that the reported morbidity was much lower than for salvage radical prostatectomy or salvage cryotherapy. Specifically, incontinence (defined as use of a pad) only occurred in 6% of patients and was only seen in association with transurethral prostatic resection (overall transurethral resection required in 7 (14%)). In addition, 2 patients had rectal ulcers and 1 required a colostomy. Salvage brachytherapy deserves further study, and more reports with longer follow-up are awaited.

Hormone therapy

The mainstay of therapy for advanced metastatic prostate cancer has been androgen deprivation with bilateral scrotal orchiectomy, estrogen therapy or androgen blockade [116, 117 and 118]. Estrogens are currently rarely used because they may cause cardiovascular toxicity [119]. Combining an oral antiandrogen with testicular ablation therapy as hormonal treatment for advanced prostate cancer has been used for more than a decade [120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129 and 130].

An NCI trial found an approximate 7-month survival benefit of flutamide plus leuprolide versus placebo and leuprolide in stage D2 prostate cancer cases. A later sub-analysis of approximately 85 patients with minimal metastatic disease and normal performance status revealed that LH-RH with flutamide provided an approximately 20-month survival benefit [122 and 131]. The survival benefit of LH-RH plus flutamide was compared to orchiectomy alone [124]. Patients treated with combination therapy had an approximate 15 month disease specific survival advantage [124 and 132]. However, most recently a large randomised trial (NCI 0105) compared orchiectomy plus flutamide to orchiectomy plus placebo and found no appreciable benefit of combination therapy [126]. The study

included more than 1300 stage D2 cases and, although flutamide treated cases had a superior PSA response, there was no statistically significant survival advantage to this treatment arm. Furthermore, the potential benefit of combination therapy using flutamide in patients with „minimal” metastatic disease could not be confirmed. Most recently, a 10% survival benefit overall was found in a meta-analysis of more than 4000 patients from 9 randomised trials examining the efficacy of flutamide in combination therapy [130].

Efficacy and safety were based on a randomised study comparing bicalutamide to flutamide [125]. Bicalutamide was found to be statistically equivalent to flutamide as an antiandrogen combined with an LH-RH agent for combination therapy. A number of large studies have documented a survival benefit with orchiectomy and a recent meta-analysis also confirmed a survival benefit in patients with stage D2 prostate cancer when using nilutamide [127].

The overall value of combination hormonal therapy for advanced prostate cancer remains in debate. A total of 4 meta-analyses have been published in attempts to determine the clinical benefit of combined therapy [129, 130, 131 and 132]. Results have ranged from no significant survival benefit in the Prostate Cancer Trialists Collaborative Group study [128] to a 22% benefit reported by Caubet et al. [129] which translated into a 7-month survival benefit. Some but not all studies have found that patients with minimal metastatic disease have a more pronounced survival benefit with combined androgen blockage. It is possible that patients with PSA only recurrence could represent a similar subgroup who would have better survival with combination therapy. However, there is no randomised trial of LH-RH agonist or orchiectomy alone versus combination therapy in this particular clinical setting, and any benefit regarding this approach is purely speculative.

Recent data from the Medical Research Council (MRC) in Great Britain indicates that early hormonal therapy delays disease progression and improves survival compared to delayed treatment for patients with non-metastatic (M0) and traditional stage D2 (M1) disease. In the immediate hormonal therapy arm by stage groups M0, MX and M1, the death rates were 54, 57 and 76%, respectively, compared to 70, 62 and 80%, respectively, for men who received only deferred hormones. Cancer specific survival was superior ($p=0.02$) in the immediate hormonal therapy arm for all patients and most pronounced in those with M0 disease ($p<0.001$), who may be analogous to those with PSA recurrence after local therapy. If clinicians believe that M0 category in this study is similar to current era PSA only recurrences, traditional hormonal therapy would appear to be beneficial.

Aside from the MRC study, Messing et al. [131] reported an Eastern Cooperative Oncology Group randomised, multicenter trial of early versus delayed hormonal therapy for advanced prostate cancer. Of the 98 men with pelvic lymph node metastases (stage D1) who underwent radical prostatectomy those who received immediate hormones had a 4.3% death rate from prostate cancer at 7-year follow-up compared to 30.8% for those observed initially ($p<0.01$). Furthermore, recurrence rates were 18.8% versus 75%, respectively, favoring immediate treatment. Whether this stage D1 disease study can be extrapolated to justify a benefit to early hormonal therapy for men with PSA only recurrence is unknown. Most recently Moul et al. reported in an AUA 2002 press release that new data presented today shows that prostate cancer patients who have had radical prostatectomy benefit significantly from early hormonal therapy. Hormonal therapy given for PSA-only recurrence prior to objective progression significantly extends progression-free survival.

The true value of traditional hormonal therapy in patients with early PSA only progression is unknown because no randomised trials with this specific category have been performed to my knowledge. Furthermore, it is unknown what constitutes a proper level of PSA to institute therapy, which is from barely detectable, such as 0.1-0.4 ng/ml, to a higher level, such as 10, 20 or even 50. In this setting patients are likely to derive long-term freedom from another PSA relapse but the survival benefit is unknown. Furthermore, the side effects of traditional hormonal therapy must not be underestimated, particularly in men who are clinically well with only increasing PSA. Today many of these men are relatively young and otherwise healthy, and the prospects of hot flashes, loss of libido, decreased muscle mass, mild anaemia and long-term concern for osteoporosis are significant.

Intermittent hormonal therapy

A topic of focus during the last few years has been the concept of intermittent hormonal therapy with the expectation that side effects such as loss of libido and impotence may be more limited. This concept has received much attention in the current era of reversible androgen deprivation with LH-RH agents and antiandrogens, early use of hormonal therapy and manifestation of potential side effects with long-term hormone therapy use [132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144 and 145].

In the specific setting of intermittent hormonal therapy for PSA only recurrence Kurek et al. reported a series of 44 patients and reviewed the literature [144]. Patients were recruited to a pilot study using leuprolide acetate (1-month depot) and cyproterone acetate when PSA after radical prostatectomy was >3.0 ng/ml. Patients were then

treated for 9 months with continuous hormonal therapy and all reached a PSA nadir of <0.5 ng/ml. When PSA increased to >3.0 ng/ml they were restarting hormonal therapy for a 9-month repeat cycle. At a mean follow-up of 48 months no patient had progression to hormone refractory disease and average duration off hormones was 26.6 months. In other series in which PSA only recurrences were treated with intermittent hormonal therapy PSA threshold at study entry was not stated and PSA at discontinuation of hormonal therapy ranged from a fixed value of 0.5-4.0 ng/ml or until nadir was achieved. The threshold to restart hormonal therapy was even more variable ranging from 3.0-40.0 ng/ml. Although animal and in vitro cell line studies suggest that intermittent hormonal therapy is beneficial, human studies with sufficient safety and efficacy are not yet available. In many cases enthusiasm for intermittent hormonal therapy has been patient driven. However, patients must be informed that the long-term efficacy of intermittent hormonal therapy is unknown, regardless of its potential benefit.

5-Reductase inhibitors and antiandrogens

Finasteride (a 5-reductase inhibitor) and flutamide (a nonsteroidal antiandrogen), the most common agents used to date, exert effects on the prostate by blocking intraprostatic conversion of testosterone to dihydrotestosterone and blocking the cytoplasmic dihydrotestosterone receptor, respectively. Neither of these drugs has proved acceptable as monotherapy for prostate cancer. However these 2 drugs used in combination could potentially offer major advantages compared to conventional hormonal therapy [146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 and 157]. These agents would work additively at the final intracellular pathway for androgen dependent growth of prostate tissue, including block of androgens which are produced by the adrenal gland (about 9% of total androgens in the intact male) and, therefore, which would be unaffected by testicular androgen ablation. Finasteride and flutamide do not decrease serum testosterone systemically. Serum testosterone may actually increase if flutamide blockade of the central androgen receptors stimulates an increase in luteinizing hormone through negative feedback mechanisms. Because testosterone conversion is blocked selectively in the prostate, systemic testosterone is still active when using this combination therapy. Therefore, most patients should retain pre-treatment libido, potency, muscle mass and erythropoiesis as well as psychological status. Another advantage of this combination is lower cost compared to traditional LH-RH agonist hormonal therapy. Andriole et al. used 10 mg finasteride orally daily to treat 120 men with PSA only recurrence after radical prostatectomy [146]. Pre-treatment PSA levels were between 0.6 and 10.0 ng/ml at PSA recurrence and

entry into the study. Although well tolerated, finasteride alone did not provide a durable decrease in PSA. Fleshner and Trachtenberg were the first to report the use of finasteride and flutamide combination therapy [147]. Their early studies and that of Fleshner and Fair involved patients with advanced prostate cancer and high PSA (mean 34-116 ng/ml). Similarly, Ornstein and Brufsky et al. [149 and 150] treated advanced cases with high PSA (mean 94-96 ng/ml). Others were the first to report a larger series of men with early progression by PSA only [151, 152, 153, 154, 155, 156 and 157]. In the latest report to date 73 men previously treated with radical prostatectomy or external beam radiation who had PSA recurrence (mean 7.0 ng/ml) were treated with 10 mg finasteride and 250 mg flutamide daily [157]. Mean PSA nadir was 1.35 ng/ml and average time to reach the nadir was 6 months. Of the 73 men 45 (61.6%) achieved a nadir PSA of <0.2 ng/ml. Breast tenderness, breast enlargement and nipple tenderness occurred in 71, 60 and 33% of cases, respectively. Furthermore, gastrointestinal disturbance was noted in 18% and elevated liver function tests in 9% of patients at some time during the trial. Longer follow-up of patients treated with oral combination therapy is needed and a randomised phase III trial in early progression cases is warranted. Work on antiandrogens alone for PSA only recurrence is ongoing. Data from the EPC trial using an immediate bicalutamide 150 mg monotherapy in localized or locally advanced prostate cancers showed a significantly reduced risk of disease progression [158]. These approaches will continue to expand in popularity as younger, healthier men have PSA recurrence, and do not desire the immediate and long term side effects of full hormonal therapy.

Watchful waiting

Observation or surveillance/watchful waiting are invariably used in the management of PSA recurrence. Some patients are observed for a short duration before choosing or being encouraged by the physician to opt for salvage local or systemic therapy. Others are observed for the long term, particularly those who are older, have significant comorbidity or are deemed to have slow disease progression. Until recently there was complete uncertainty about this option because there was no natural history study of PSA recurrence cases. In mid 1999 Pound et al. published a landmark study which provided natural history data about PSA recurrence in radical prostatectomy cases [5]. Of 1997 cases of radical prostatectomy performed at Johns Hopkins Hospital between 1982 and 1987, 315 (15%) had PSA recurrence, including 304 observed until the development of documented clinical metastasis. Median actuarial time for development of metastasis was 8 years and median time from metastasis to death from prostate cancer was an additional 5. Gleason grade 8-10, PSA recurrence 2 years or less

from surgery and PSA doubling time of <10 months were adverse factors that decreased metastasis-free survival. Using these prognostic factors the authors provided algorithms for prediction of metastasis-free survival [5].

Although this article provides novel natural historical data, it must be recognized that overall median follow-up of the 1997 cases was only 5.3 years. Furthermore, only 344 (17%) men have been followed for 10 years, only 103 (5%) have had metastatic disease and only 43 (2.2%) have died of prostate cancer. In addition, this experience may reflect a selection bias that may make the data not applicable to more general patient populations. Finally, these data are only for radical prostatectomy cases and may not be relevant to those treated with external beam radiation or brachytherapy. Despite these limitations, the 8 and 13-year intervals from PSA recurrence to metastases and death, respectively, and the algorithms are useful to counsel patients regarding observation.

Conclusion

Patients experiencing biochemical failure may not necessarily experience rapid disease progression. Indeed, pro-

gression may take many years and cancer specific death even more. Certainly, adequate patient selection, based on currently available tables and nomograms may reduce biochemical failure rates. Furthermore, identification of high risk patients may allow a more „specific” treatment decision such as combination therapy, neoadjuvant or adjuvant hormone therapy.

PSA doubling time, time to recurrence, and PSA kinetics may allow a more accurate identification of recurrence site and thus, the optimal treatment strategy, such as local irradiation, hormone therapy or both. Salvage local therapy is gaining popularity with more conformable radiation protocols. PSA progression, is occurring within 7 years in up to 30% of patients. Positive cancer margins, metastasis present at the time of treatment but also benign glands at surgical margins are correlated with biochemical failure. Careful patient selection may minimize biochemical failure rate and the use of artificial neural networks will enhance the later and also allow a more adequate selection of patients requiring immediate/delayed radiation or hormone therapy.

References are available at the editorial board.

Hírek

Nyolcvan holland urológus látogatása a budapesti Urológiai Klinikán

Április 7-én a szokottnál is mozgalmasabb volt a délután a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján.

Az AstraZeneca szervezésében 80 urológus látogatta meg intézetünket Hollandiából.

A delegáció vezetői nemzetközi elismertségű személyiségek, mint prof. Mensik, prof. Maugma, prof. Van Kerrenboeck, prof. Nijman, prof. Zwartendijk,

dr. de Reike, dr. Mulders, dr. van Moorseelaar voltak.

Érkezésüket kétrészes tudományos program követte. Első felében hazai előadók szerepeltek: Romics Imre professzor köszöntője után a magyar urológia történetéről beszélt, kiemelve ebben a Klinikai történelmi hagyományait. Ezután Ludwig Endre tanár úr tartott összefoglalót az MRSA rezisztenciaspektrumáról. A szünet után Majoros Attila következett, aki a retropubicus radikális prostatectomiák utáni urodinamikai változások

kat összegezte klinikai tapasztalatok alapján. A holland vendégek előadásai zárták a tudományos részt: J. A. Shalken a prosztatarák új prognosztikus markereiről szólt, I. de Jung összefoglalta a PET szerepét a prosztataadaganat diagnosztikájában.

Az előadások után klinikalátogatás következett: a vendégek kis csoportokban ismerkedhettek meg a patinás épület három szintjével.

Este jó hangulatú vacsora zárta a programot.

Az Európai Urológus Társaság V. Közép-Európai Kongresszusa Budapest, 2005. október 7-8.

2001 után második alkalommal éri az a megtiszteltetés a magyar urológiát, hogy földrajzi régióink nemzetközi kongresszusát szervezheti. A kongresszus elnökének Romics Imre professzort kérték fel.

A fő témák a laparoscopos sebészet, a hólyagtumor, a prosztataadaganat, a gyermekurologia és az urolithiasis.

A meghívott előadók mellett a fenti témákban poszterszekció is lesz, az abstractok leadási határideje: szeptember 1. Ismét pénzdíjat tűztek ki a három legjobb poszter szerzőinek.

Részletes információ:
www.uroweb.org honlapon,
valamint az
info@congressconsultans.com
e-mail-címen érhető el.

Minél több hazai kolléga jelentkezésére is számítunk!

Kétoldali vesetumor patkóvesében

Riesz Péter dr.¹, Nyirády Péter dr.¹, Székely Eszter dr.², Szelepcsényi János³, Romics Imre dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Urológiai Klinika, ²II. Sz. Patológiai Intézet
³családorvos, Nagykáta

A szerzők egy igazi irodalmi ritkaságnak számító esetről számolnak be. Patkóvesében észleltek kétoldali vesesejtes carcinomát. A beteg kétoldali radikális nephrectomiát végeztek, majd a posztoperatív szakban immunkemoterápiában részesítették. Három évvel a műtét után recidívamentes volt, de akut keringési elégtelenség miatt exitált. Hasonló kétoldali vesetumorról a mai napig csak egy közlemény jelent meg.

Kulcsszavak: vesetumor, kétoldali patkóvesedaganat

Bilateral renal cell cancer in horseshoe kidney is a rare diagnosis, only one publication was found in the literature. Authors present their case, a male patient who underwent bilateral radical nephrectomy.

Postoperative adjuvant immuno-chemotherapy was administered. 3 years after surgery he was free of recurrence. He died because of cardiorespiratoric insufficiency.

Key-words: renal cell carcinoma, bilateral, horseshoe kidney tumour

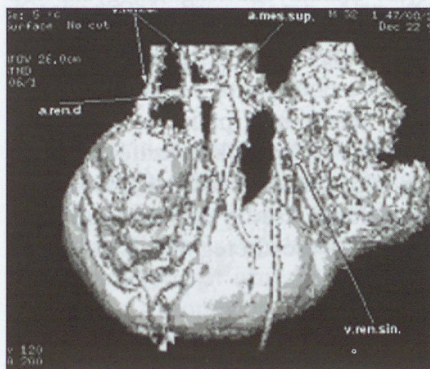
Esetismertetés

Az 53 éves, jó általános állapotban lévő, sportos testalkatú férfibeteg négy évvel ezelőtt került felvételre klinikánkra. Anamnéziséből a gyermekkori fertőző betegségeken kívül csak enyhe fokú osteopathia emelhető ki. Otthonában két alkalommal makroszkópos vörzselést észlelt, ezért kereste fel előbb háziorvosát, majd klinikánkat. Ultrahangvizsgálatot végeztünk, melynek során patkóvesét találtunk. Az isthmus a bifurcatio fölött kezdődött és 7,5 cm hosszúságban feküdt rá az aortára, magassága az aorta fölött 2,2 cm volt. A jobb oldali vesefélből kissé alaktalan, 7,8 cm átmérőjű, finoman inhomogén, echoszegény terime emelkedett ki ventralis irányba. Az üregrendszer alsó része kissé tágult volt. A bal oldali vese medialis helyzetű, alsó pólusa ép szerkezetű volt, a felső pólusban 8 cm legnagyobb átmérőjű, heterogén echoszerkezetű térfoglalás volt látható. A retroperitoneumban egyéb kóros nem látszott. Rutin laboratóriumi vizsgálat során a gyorsult (40 mm/h) vörösvértest-süllyedést leszámítva kórosat nem találtunk. Az elvégzett mellkasröntgen és teljes test csontscintigraphiás vizsgálat távoli metasztázist nem mutatott. CT és CT-angiographia nagy segítséget nyújtott a műtét pontos tervezésében. Megállapítottuk, hogy – a több rendellenes artériát is figyelembe véve – szervmegtartó műtét nem jön szóba (1., 2. ábra).

Műtéti előkészítést követően, median laparotomia után, transperitonealis behatolásból bilaterális radikális nephrectomiát végeztünk. Intraoperatív, illetve posztoperatív szövődmény nem lépett fel. A műtét utáni második naptól – az alkaron előzetesen elkészített Cimino-fistulán – hemodialízist végeztünk.



1. ábra
Kétoldali
vesetumor
patkóvesében –
CT kép



2. ábra
A vesetumorok
CT-angiographiás
vizsgálat során
ábrázolt érellátása

A szövettani feldolgozás során a patkóvesében észlelt két tumorgóc szövettanilag lényegében megegyező képet mutatott. Mindkét daganat viszonylag jól differenciált, acinaris és papillaris struktúrákat egyaránt létrehozott világossejtes veseráknak felelt meg, mely jól differenciált, növényi sejtekre emlékeztető, normochrom, monoton, egyforma magokkal rendelkező tumorsejtekből épült fel. A daganatban nagy degeneratív területek, illetve cysták voltak azonosíthatók. Mindkét tumor infiltrálta a vesetokat, egy-egy ponton a környező zsírszövetbe is betört. Mindkét daganaton belül voltak kissé differenciálatlanabb, polimorfabb magvú daganatsejtekből felépülő részletek. A tumor melletti daganatmentes veseállományban kifejezett gócos, idült lobsejtes infiltráció volt észlelhető. Nagy érbe-törés vagy a pyelumba való betörés nem volt azonosítható. A szövettani stádium T3, a daganat differenciáltsága grade 2 volt.

A műtétet követően heti három alkalommal interferon alfa-2b kezelésben részesült, melyet havi 5 mg vinblastinnal egészítettünk ki. A beteg a művesekezést jól tolerálta, kontrollvizsgálatokon recidíva- és panaszmentes volt. Három évvel az operáció után akut szívelégtelenség lépett fel, melynek következményeként exitált.

Megbeszélés

A patkóvesét, mint az uropoeticus rendszer egyik fejlődési rendellenességét, már a XVI. század előtt ismerték (1, 8). Az esetek nagy többségében a vesék az alsó póluson keresztül kapcsolódnak egymáshoz (14). Előfordulása egyezelék, férfiakban 2-3-szor gyakoribb, mint nőkben (10). A patkóvesés emberekben más congenitalis anomáliák is gyakrabban fordulnak elő (14, 15). Egymástól függetlenül végzett vizsgálatok során *Buntley* és *mtsai*, illetve *Blachard* és *mtsai* kimutatták, hogy patkóvesében magasabb százalékban fordul elő Wilms-tumor és kb. 3-4-szer gyakrabban pyelumtumor (2, 3). Ez utóbbit a patkóvesénél gyakran észlelhető vizeletfolyási akadályozottságnak, gyakoribb vesekövességnek, infekciónak tulajdonítják. *Buntley* vizsgálataival azt is kimutatta, hogy a vesesejtes rák előfordulása nem gyakoribb patkóvesében, mint szabályos szerkezetű vesében (3). Az első vesetumort patkóvesében 1894-ben *Hildebrand* közölte (5). Az általunk hozzáférhető irodalomban a mai napig 123, patkóvesében diagnosztizált vesecarcinomás esetet találtunk. Eddig egy kétoldali vesesejtes rákban szenvedő patkóvesés beteg volt ismert, akit

1998-ban operáltak (13). A mi esetünk tehát a második az irodalomban. Közölték egy olyan beteg esetét, akinél egy időben volt jelen vesesejtes rák az egyik, míg urothelialis carcinoma a másik patkóvesefélben (6). Bilateralis nephroblastomát gyakrabban észleltek. *Paulino* 1950 és 1997 között felismert Wilms-tumoros betegek adatait analizálta, és 108 olyan esettel találkozott, ahol egyidejűleg vagy metachron kétoldali tumor jelentkezett (11). [A gyermekek 17,5%-nál egyéb fejlődési rendellenességet is talált, négy gyermeknél (3,7%) a későbbiekben más rosszindulatú malformáció is jelentkezett.] Japán szerzők irodalmi ritkaságként patkóvesés betegnél megfigyelt kétoldali uretertumorról számoltak be (7).

A patkóvesében jelentkező veserákok hosszú ideig tünetmentesek lehetnek. A betegségre a bizonytalan hasi fájdalom hívhatja fel a figyelmet, melyet azonban okozhat maga a patkóvese isthmusa is (12). Mindenesetre az esetek nagy részében hasonló panaszokat követő ultrahangvizsgálat során diagnosztizálják a daganatot. Tünetei lehetnek a tapintható hasi terime vagy a mikroszkópos, illetve makroszkópos vérvizelés, előrehaladott esetekben az általános állapot romlása, testsúlyvesztés, a távoli metasztázisok miatt jelentkező csontfájdalmak (6).

Az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálat után laboratóriumi, majd ultrahangvizsgálatot kell végezni (6). CT-, MRI-vizsgálatokkal nyerhetünk pontosabb képet a patkóvese, illetve a tumor viszonyáról. A patkóvese vérellátása nagyon variábilis, ezért a műtéti terv kidolgozása érdekében a szerzők szelektív angiographiás vizsgálatot vagy digitális szubtrakciós angiographiát, újabban CT-angiographiás vizsgálatot tartanak szükségesnek (6, 13).

Kétoldali daganat esetén *Hohenfellner* középső median laparotomiát javasol, mert ebből a metszéstől a patkóvese mindkét fele és az összes ér hozzáférhető (6). Az operáció során, amennyiben lehetséges, vesemegtartó műtétre kell törekedni. Ez nagyban függ a tumorok méretétől, számától, elhelyezkedésüktől, továbbá a patkóvesét ellátó érhálózatba való viszonyuktól. Kétoldali vesecarcinoma eltávolítása után további kezelés javasolt a posztoperatív szakaszban (citokinek és ezek kemoterápiás szerrel történő kombinációi) (4, 6, 9).

Esetünkben azért végeztünk kétoldali radikális nephrectomiát, mert a daganatok mérete mindkét oldalon meghaladta a 7,5 cm-t és az előzetes képalkotó vizsgálatok alapján nem volt lehetőség megfelelő vérellátású vese megtartására.

Irodalom:

1. Berengario da Carpi J: Isagogae breves. Bononiae: per Benedictum Hectoris. chapt. 1, p. 17, 1959
2. Blackard CE, Mellinger GT: Cancer in a horseshoe kidney. A report of two cases. Arch. Surg. 97:616, 1968

3. Buntley D: Malignancy associated with horseshoe kidney. Urology 8:146, 1976
4. Fossa S, Jones M et al: Interferon-alpha and survival in renal cell cancer. Br. J. Urol. 76:286-290, 1995
5. Hildebrand O: Beitrag für Nierenchirurgie. Dtsch. Z. Chir. 40:90, 1894
6. Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Lampel A et al: Tumor in the

horseshoe kidney: clinical implications and review of embryogenesis. J. Urol. 147:1098-1102, 1992

7. Hosokawa S, Nishimoto N: Bilateral asynchronous ureteral tumors associated with a horseshoe kidney: a case report. Hinyokika. Kiyo. 30:199-203, 1984

8. Morgagnus IB: De Sebidus, et Causis Morborum per Anatomen Indagatis. Venetiis: Ex Typographia Remondiniana, liber 3, epist. 48, art. 16, p. 233, 1761

9. Muss HB, Castanzi JJ, Leavitt R et al: Recombinant alpha interferon in renal cell carcinoma: A randomized trial of two routes of administration. J. Clin. Oncol. 5:286-291, 1987

10. Nation EF: Horseshoe kidney, a study of thirty-two autopsy and nine surgical cases. J. Urol. 53:762, 1945

11. Paulino AC: Malignant neoplasm after treatment for metachronous bilateral Wilms' tumor: A literature review. Pediatr. Hematol. Oncol. 16:533, 1999

12. Rovsing T: Symptomatology, diagnosis and treatment of horseshoe kidney. Ztschr. Urol. 5:586, 1911

13. Schubert RA, Soldner J, Steiner T et al: Bilateral renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: preoperative assesment with MRI and digital subtraction angiography. Eur. Radiol. 8:1694-1697, 1998

14. Zondek LH, Zondek T: Horseshoe kidney and associated congenital malformations. Urol. Int. 18:347, 1964

15. Wilson C, Azmy AF: Horseshoe kidney in children. Br. J. Urol. 58:361, 1986

Beszámoló az EAU-AUA Academic Exchange Programme 2005-ről

Az Európai Urológus Társaság (EAU) és az Amerikai Urológus Társaság (AUA) 1993-ban indította útjára a két kontinens fiatal urológusai számára a csereprogramot. Célja a másik földrész urológiájának közletről való megismerése és szorosabb kapcsolat kiépítése. Egyik évben Európából, a másik évben az Egyesült Államokból utaznak a résztvevők, hat akadémiai központot látogatnak meg és részt vesznek a másik kontinens éves kongresszusán. 2002-ben a Jay Y. Gillenwater által vezetett csapat a SE Urológiai Klinikáját is meglátogatta és 3-4 napot töltöttek nálunk.

A programba való bejutás minden fiatal urológus számára elérhető. Feltétel az akadémiai munkahely, az angol nyelvismeret és a nemzetközi publikáció.

Romics professzor ajánlatára 2005-ben módomban volt részt venni az amerikai úton. Vezetőnk *prof. Bernard Lobel*, a rennes-i urológiai klinika igazgatója volt, kollégáim Rómából és Moszkvából az ottani klinikáról érkeztek. Négyhetes utunkat Baltimore-ban kezdtük, ahol meglátogattuk az AUA vadonatúj székházát és a Johns Hopkins Egyetem urológiai intézetét. A Brady nevet viselő klinika a prosztatadaganat-kezelés egyik fellegvárára, melynek tavaly nyugdíjba vonult vezetője *Patrick C. Walsh* volt. Nevéhez fűződik a radikális retroperitonealis, idegkímélő, anatómiai prostatectomia leírása.

Utunk Baltimore-ból az Egyesült Államok fővárosába, Washington D.C.-be vezetett, ahol a Georgetown University urológiai klinikáját látogattuk meg. A klinika egyik fő profilja az onkológia, de itt a specializálódás már nem csak egy szervre terjed ki. Érdekes volt, hogy az intézet igazgatója nyíltan beszélt a prosztata radikális eltávolításával kapcsolatos saját tapasztalatairól.

Atlanta volt a következő állomás, ahol az Emory Egyetem urológiai klinikáját vezető *Marshall dr.* a vesedaganat



Az EAU díszplakettjének átadása a Johns Hopkins Hospitalban az intézet vezetőjének, Alan W. Partinnak (Cosimo DeNunzi – Roma, Alan W. Partin – Baltimore, Bernard Lobel – Rennes, Nyirády Péter, Timofey Volkov – Moszkva)

és a prosztatarák kezelésében szerzett világhírűvé. A radikális idegkímélő prostatectomiát 8 cm-es mini laparotomiából végzi, és átlagos műteti ideje 90 perc körül van.

Innen Texasba repültünk, ahol három híres egyetemi klinika működését ismerhettük meg Dallasban, Houstonban és San Antonioban. Végállomásunkon részt vettünk az AUA 100. éves kongresszusán.

Rendkívül hasznos és érdekes utunk során felületes betekintést nyerhettünk a rendkívül jól szervezett amerikai egészségügyi ellátásba, ahol az onkológiának még az Európánál is kiemeltebb szerepe jut.

dr. Nyirády Péter

A hányáscsillapítók használatának irányelvei

a Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Perugia Konszenzus Konferencia 2004 javaslatai

A kemoterápiás kezelés egyik legsúlyosabb mellékhatása a hányás és émelygés. A setronok megjelenése előtt a betegek kb. 20 % utasította vissza a kemoterápiát a csillapíthatatlan hányások miatt. Új citosztatikus és hányáscsillapító szerek, új kemoterápiás kombinációk széles körű alkalmazása miatt időről időre a szakmai szervezetek felfrissítik a kezelési irányelveket. A hányás csillapítók helyes használatával kapcsolatos irányelveket a Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) a 2004-ben Perugiában tartott Konszenzus Konferencián dolgozta ki. A kongresszuson az alábbiak szerint módosították a potenciális emetogén hatásuk szerint az intravénásan alkalmazott legfontosabb kemoterápiás szereket:

Magas: cisplatin, cyclophosphamid, dacarbazin,

Közepes: oxaliplatin, carboplatin, ifosfamid, doxorubicin, epirubicin

Alacsony: paclitaxel, docetaxel, mitoxantron, gemcitabin, methotrexat, cetuximab

Minimalis: bleomycin, vinblastin, vincristin, bevacizumab

Az orálisan monoterápiában alkalmazott szereket is osztályozták, hiszen több napos, esetleg folyamatos alkalmazásuk speciális megközelítést igényel. A közepes emetogén csoportba a cyclophosphamid, etoposid mellett az imatinib tartozik, míg a capecitabin az alacsony, a gefitinib a minimálisan emetogén csoportba került.

A magas emetogén hatású kemoterápiás szerek intravénás adásakor fontos célkitűzés az akut hányás megelőzése. A szelektív serotonin antagonisták típusú szerek (5-HT₃) erre a célra egyformán alkalmasak. A különböző országokban a hatóságok által elfogadott dózis különbözhet. Az ondansetron a hatóság által elfogadott dózisa Magyarországon és az Egyesült Államokban 32 mg, míg néhány európai országban 8 mg. Egyetértés van abban, hogy egyetlen hatásos dózisú szelektív serotonin antagonisták típusú szer elegendő az akut hányás megelőzésére. Többszörös adagolás csak akkor javítja a határfokot, ha a kezdeti dózis elégtelen volt. Amennyiben az akut fázisban mégis jelentkezik hányás/hányinger, az valószínűleg más receptorhoz kötött. A klinikai vizsgálatok tanúsága szerint a szelektív serotonin antagonisták típusú vegyületek egyformán hatásosak, és hasonló típusú nem kívánt hatás profil-

lal rendelkeznek. Szintén a vizsgálatokra hivatkozva, bizonyított, hogy jó biológiai elérhetőséggel rendelkeznek, így orális alkalmazásuk az egyszerűbb felhasználás miatt preferálható. A magas emetogén hatású kemoterápiás szerek alkalmazásakor a kemoterápia előtt 20 mg egyszeri dózisú dexamethason javítja az 5-HT₃ vegyületek antiemetikus hatását. (Jó effektussal szintén alkalmazható kombinációban az aprepitant, amely új neurokinin-1 receptor gátló szer, amely azonban Magyarországon nem elérhető.)

A magas emetogén hatású kemoterápiás szerek gyakran felelősek a megkésett hányásért, amely a kezelés kezdetétől számított 24 órán túl alakul ki, és akár 5-6 napig is eltarthat. E jelenségnek kevesebb figyelmet szentelnek, részben azért, mert ez a beteg távozása után fordul elő. A legfontosabb prediktív faktora, az, hogy fordult-e elő akut hányás a kezelés során. Szintén fontos faktor a korábbi kemoterápiás kezelés alatt alkalmazott antiemetogén terápia, az emetogén szer dózisa, a nem és a kor. Nagy dózisú cisplatin kezelés után leggyakrabban 48-72 óra múlva jelentkezik, majd az azt követő 2 nap alatt fokozatosan csökken. Erősen emetogén kezelés után a késleltetett hányás megelőzésére két napig 2 x 8 mg, majd további két napig 2 x 4 mg javasolható. Különböző setronokkal végzett klinikai vizsgálatok eredménye szerint placebohoz viszonyítva ugyan csökkentik a hányások számát megkésett hányás esetén, de a különbség nem volt minden vizsgálatban szignifikáns. Alkalmazásukat az akut hányások kivédésével elért rizikócsökkentés indokolja. Az új neurokinin-1 receptor gátló aprepitant már a preklinikai fázisban hatékonynak bizonyult a megkésett hányás kivédésében. A Perugia Konszenzus Találkozón külön munkacsoport foglalkozott a több napig alkalmazott kemoterápia mellett alkalmazandó antiemetikus kezelés irányelveinek a kidolgozásán, hiszen több daganatos betegség ellátásakor jön szóba ilyen lehetőség. Kettős vak klinikai vizsgálat bizonyította a 32 mg ondansetron+dexamethason hatásosságát, amikor a mások karon metoclopramid+dexamethason kombinációt alkalmaztak. Az előbbi a betegek 55 %-nál, az utóbbi 19%-nál eredményezte a hányás/hányinger teljes megelőzését. 5 napos cisplatin infúzió adagolásakor megfigyelték, hogy napi 32 mg ondansetron egyenértékűnek bizonyult napi 3 mg granisetron alkalmazásával. A több napos kemoterápia

mellett a MASCC irányelv az az 5-HT3 és dexamethason kombinációját javasolja.

Sugárkezelés kapcsán az érintett régiótól függően a betegek 40-80%-a jelez hányást, hányingert a kezelési periódusban. A frakcionált besugárzás során a betegek több héten keresztül akár 40 adagban kapják meg a kezelésüket, ami nagyban befolyásolja az életminőségüket. A kezelés tervezésekor meg kell határozni a beteg egyéni rizikó faktorait, a korábbi kemoterápia kapcsán észlelt hányást, a beteg nemét és életkorát, alkoholfogyasztását. A betegek több mint 90 %-a tapasztal hányást, hányingert teljes test besugárzás esetén, míg a felsőtest vagy a hasi régió sugárkezelésekor a betegek 60-80%-nál. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hányás szempontjából nagy rizikójú sugárkezelés esetén az 5-HT3 szignifikánsan előnyösebb a placebónál a hányinger, hányás profilaxisában. A dózis ondansetron esetén 16-32 mg, granisetron esetén 2-4 mg naponta. Súlyosabb esetben dexamethason kombinációs kezelés indokolt.

A konszenzustalálkozó rámutatott arra, hogy érdemes az alkalmazott kemoterápia és a beteg individuális rizikójának ismeretében a kezelés megindítása előtt megtervezni az antiemetikus profilaxist is. A betegek a hányinger rizikójával összefüggésben 4 csoportba oszthatók:

Magas: ha várhatóan a betegek több mint 90% fog hányani

Közepes: ha várhatóan a betegek 30-90 %-a fog hányani
Alacsony: 10-30% között

Minimális: ha várhatóan csak a betegek kevesebb, mint 10%-a fog hányani.

A megfelelően alkalmazott antiemetogén kezelés mellett csökken azon betegek száma, akik a kemoterápiás kezelés kapcsán az ún. anticipátors, a korábbi kezelése alatt „tanult” hányások miatt szenvednek. E betegcsoport számára a fentiekben túlmenően pszichológiai tréning, illetve benzodiazepinek kombinációja indokolt.

dr. Horti József

Hírek

Onco Update 2004

Az Onco Update-et hetedik alkalommal rendezték meg, a Jansen-Cilag és a Novartis cég támogatásával. Célja, hogy a résztvevők segítségével az aktuális évben megjelent legfontosabb onkológiai közleményeket ismertessék, és ezeket később könyv alakban kiadják.

Így történt 2005. január 19-23. között a svájci Arozában is, ahol a 32 résztvevő tüdő-, hasnyálmirigy-, urogenitalis daganatok citológiai, patológiai, genetikai, képalkotó, sebészeti, kemoterápiás, sugárterápiás témájú

közleményeit ismertette egymással, majd viták, hozzászólások után alakította ki közös álláspontját.

A könyv a konferencia után hamarosan meg is jelent.

A 32 résztvevő közül az urológiai daganatok patológiáját Sági Zoltán, citológiáját Székely Eszter ismertette. Az egyes urológiai tumorok prognosztikai faktorait Timár József, az új genetikai ismereteiket Kopper László mutatta be. A képalkotó eljárásokról Forrai Gábor, az új sebészeti megoldásokról Pánovics József számolt be az irodalmi adatok tükrében. E fejezet írója, Romics Imre, betegsége mi-

att nem vett részt a találkozón. Az onkológiai kérdésekről és a legújabban alkalmazott gyógyszerekkel szerzett tapasztalatokról Szűcs Zoltán, a kemoterápiás eredményekről Gyergyay Fruzsina számolt be. A besugárzással kapcsolatos legújabb ismereteket Ágoston Péter foglalta össze, Telekes András a fájdalomcsillapítás eredményeit ismertette.

A megjelent könyv hasznos új ismereteket tartalmaz az érdeklődők számára, többek között az urogenitalis daganatokról.

Pánovics József dr.

Frans M. J. Debruyne professzor látogatása a klinikán

Az Európai Urológiai Ösztöndíj Program (EUSP) a 2005. év egyik visiting professzori lehetőségét a Semmelweis Egyetem prof. dr. Romics Imre vezetése alatt álló Urológiai Klinikájának ítélte oda. Romics professzor prof. dr. Frans Debruyne-t, az Európai Urológus Társaság korábbi elnökét, a hollandiai Radboud Egyetem Nijmegen Orvosi Központjának professzorát, tiszteletbeli igazgatóját hívta meg. A professzori látogatás 2005. április 28-tól 30-ig tartott; jó példáját adta a néhány éve az Európai Urológus Társaság által életre hívott program sikerének.

Debruyne professzor április 27-én este érkezett Budapestre. A repülőtéren dr. Lovász Sándor fogadta. Másnap reggel a professzor csatlakozott a napi betegbemutatóhoz és -megbeszéléshez, ahol nagyszámú érdekes esetet vitattak meg, beleértve a kórszöveti leleteket is. Az orvosi kar tagjai és rezidensek mutatták be eseteiket, amelyek az urológiai patológia összes területét lefedték. Többségük prosztata- és hólyagtumor volt, továbbá vese- és ureterkő, húgycső-rekonstrukció és vizeletdeviálás esetei kerültek megvitatásra. Bemutatottak között nagy számban szerepeltek a diagnózis késlekedését mutató, előrehaladott daganatos esetek, melyeket többnyire az magyaráz, hogy a betegek túl későn keresik fel az orvost urológiai (onkológiai) tüneteikkel.

A klinika saját uroonkológiai egységgel rendelkezik, amely a standard szisztémás kemoterápiáért és az immunterápiáért felelős (prostatarák, hólyagrák, veserák). A heredaganatok előrehaladott eseteit azonban speciális onkológiai osztályra küldik intenzív kemoterápiára céljából.

Az esetmegbeszélés után bemutatták a napi műtéti programot, ami a beavatkozások széles körét tartalmazta, nyílt (Hryntschak szerinti prostatectomiát, veseműtétet) és transurethralis műtéteket egyaránt. A klinikának saját aneszteziológus csapata van, amely minden nap rendelkezésre áll, és a szimultán működő négy műtő valamennyi aneszteziológiai feladatát ellátja. A műtők is az önálló urológiai épületben kapnak helyet, mely saját diagnosztikai laboratóriummal és standard urológiai radiológiai egységgel rendelkezik. A jól felszerelt ambulancia naponta több mint száz betegvizsgálatot bonyolít le.

Délután, a műtéteket követően Debruyne professzor előadást tartott „A lokalizált prostatarák kezelése” címmel. Az előadást élénk vita követte, ami az urológus hallgatóság széles körű tájékozottságát bizonyította. Emelte az alkalom ünneplését, hogy Romics professzor a két híres magyar urológusnak emléket állító Illyés-Babics díj plakettjét ajándékozta a professzornak.

Az előadás után a klinika munkatársai áttekintést adtak kutató munkájukról. A következő témák kerültek megbeszélésre:

- A húgycső és a genitáliák rekonstrukciós sebészete – prof. dr. Kelemen Zsolt

- A felső húgyutak urodinámiai vizsgálata – egy nagyon újszerű megközelítéssel – dr. Lovász Sándor
- Az andrológiai-urológiai tevékenység bemutatása – dr. Rusz András
- Az uroonkológiai tevékenységet dr. Szűcs Miklós mutatta be, megjelölve a diagnosztikus és terápiás lehetőségek széles körét, amelyek valamennyi bemutatott területen rendelkezésre állnak.

A nap látogatással folytatódott a Szent István bazilikában, amit az Operaház előadása és vacsora követett.

Másnap Debruyne professzor újból részt vett a reggeli betegmegbeszélésen, majd a nagyviziten. Ez utóbbi a három osztály (két férfi, egy női osztály) valamennyi betegének meglátogatását jelentette. A klinikának 80 ágya van, ebből hat az intenzív osztályon. Valamennyi ágy felnőtt betegeké, mivel a gyermekurologiát egy külön specializálódott gyermekkorházban művelik.

Az átlagos kórházi ápolási idő 4,6 nap, ami nagy forgást mutat. A betegek többsége a legkülönbözőbb urológiai sebészeti beavatkozások céljából kerül felvételre. A betegmegbeszélések során a rezidensek az urológiai patológia széles körét mutatták be, s ezeket behatóan megvitaták. A röntgenfelvételek bemutatását és a kórszöveti leletek megvitatását fizikális vizsgálat egészítette ki, ami optimális eszmecserét tett lehetővé a klinika munkatársai és Debruyne professzor, mint látogató között. Nagyon hasznos, tanulságos ülés volt.

A nagyvizit után a professzor egy második „state of the art” előadást tartott „Új markerek a prostatarák korai diagnosztikájában” címmel. Ezt a bemutatót is megbeszélés követte. A reggeli ülést a klinika urodinámiai munkacsoportjának tevékenységét bemutató előadás zárta. Dr. Majoros Attila ismertette a radikális prostatectomia előtt és után végzett urodinámiai vizsgálatainak eredményeit, melyeket a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján és a németországi Bocholt Szent Ágnes Kórházában végeztek.

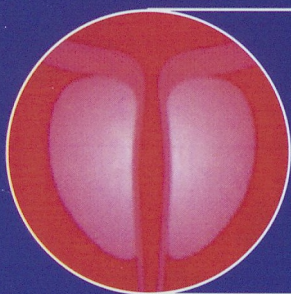
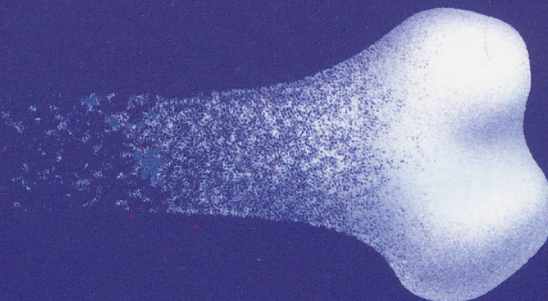
Ezt a napot is városnézéssel fejezték be (Parlament, Terror Háza). A délután a Duna-kanyarban folytatódott a közép-kori visegrádi vár meglátogatásával, majd vacsora Szentendréen, a tipikus magyar művészvárosban, jellegzetesen magyar rusztikus arculattal és életstílussal.

Kedves volt Romics professzortól, hogy szombatja nagy részét további Budapest-környéki látóival meglátogatására áldozta. Ezt a vendég igen nagyra értékelte.

Debruyne professzor nagy megelégedéssel térhetett haza, egyszersmind a legmagasabb fokú elismeréssel a Semmelweis Egyetem Romics professzor vezette Urológiai Klinikájának kiváló munkája iránt.

Prof. Debruyne az EAU Today számára írt írásos beszámolója alapján fordította: dr. Lovász Sándor

Prosztata tumoros csontmetasztázis esetén



Hatásos a prosztata daganat
csontszövődményeinek
megelőzésében

ZOMETA®
zoledronat



Megelőzi a szövődményt. Védi a beteget.

VÉD és MEGELŐZ

Zometat 4 mg/ 5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Zometat 4 mg/5 ml infúziós koncentrátum M05A08

NOVARTIS PHARMA

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

Ellenjavallat: A Zometat por oldatos infúzióhoz ellenjavallt terhességben, szoptató anyáknak, valamint olyan betegeknek, akik zoledronsavra, más biszofoszónátra vagy a Zometat 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 glükóz oldattal történő további hígítás után, (hígítás 100 ml 0,9 %-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5 %-os (m/v) glükóz oldattal) 3-4 hetenként, legalább 15 perces intravénás infúzióként kell beadni.

Hypercalcaemiában az ajánlott adag 4 mg Zometat, melyet feloldás és 50 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glükóz oldattal történő további hígítás után (hígítás 100 ml 0,9 %-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5 %-os (m/v) glükóz 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 kezelést 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 Zometat-t kizárólag intravénás biszofoszónát 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 Tchekmedyian, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jefferson 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)

ATC kód: L01CD02

HATÓANYAG: A TAXOTERE 20 mg koncentrátum infúzióhoz egységnyi injekciós üvege 20 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában. A vízmentes oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxelt tartalmaz. **JAVALLATOK:** **Emlődaganatok:** A TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinálva operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlődaganatok adjuváns kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) doxorubicinnel kombinálva helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlődaganatok kezelésére javasolt olyan betegeknek, akik korábban ezen betegségről még nem részesültek citotoxikus kezelésben. TAXOTERE (docetaxel) monoterápiát citotoxikus kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlődaganatok kezelésére javasolt. Az előzetes kemoterápia során anthracyclin származékot vagy alkiláló ágenszt kellett alkalmazni. TAXOTERE (docetaxel) trastuzumabmal kombinálva olyan betegek metasztatikus emlődaganatjainak 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 emlődaganatok kezelésére javasolt. Az előzetes kemoterápia során anthracyclin származékot kellett alkalmazni. **Nem-kissajtes tüdőcarcinoma:** TAXOTERE (docetaxel) előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissajtes tüdőcarcinoma kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) cisplatinnal kombinációban operábilis, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissajtes tüdőcarcinoma kezelésére javasolt olyan betegeknek, akik korábban ezen betegségről még nem részesültek kemoterápiás kezelésben. **Prostata carcinoma:** A TAXOTERE (docetaxel) prednizonnal vagy prednizonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javasolt. A docetaxel kezelés csak kemoterápiás kezelésre alkalmas szakambulancián, a daganatellenes kemoterápiában jártos szakorvos felügyelete alatt végezhető. **ELLENJAVALLATOK:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A docetaxel nem alkalmazható olyan betegekben, akiknél a kiindulási neutrophil granulocyták szám 1500 sejt/mm³ alatt van. A docetaxelt terhes vagy szoptató nőknél nem szabad alkalmazni. A docetaxel nem alkalmazható olyan betegekben, akiknek a májműködése súlyosan károsodott, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni. **ADAGOLÁS:** Emlődaganatok és nem-kissajtes tüdőcarcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, orális kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 napig a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve (lásd a 4.4 pontot). Profilaktikus cisplatin 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 hetente. Általánosságban: a docetaxel ajánlott adagja kombinációs terápiában 75 mg/m², monoterápiában 100 mg/m² (részletesen: lásd. Teljes alk. El.) **MELLEKHATÁSOK:** A legfontosabb mellékhatások csoportok: Jándulati és rosszindulati daganatok (beleértve a cystákat és polypokat), vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek, immunrendszeri betegségek, a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei, jóindulatú hyperplázisok, idegrendszeri betegségek, idegrendszeri betegségek, szívbetegségek, érbetegségek, máj-, epa- és vesebetegségek, nyál-, epa- és vesebetegségek, anyagcsere- és táplálkozási betegségek, szembetegségek, pszichiatriai rendellenességek, vázizom-, kötőszöveti- és csontrendszeri betegségek, légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek, reproduktív rendszer és emlő rendellenességek.

EU/1/95/002/001; 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

HTAX050401