

2006. június • III. évfolyam 2. szám

UROLOGIA ONKOLOGIA

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

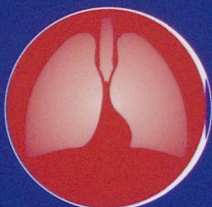
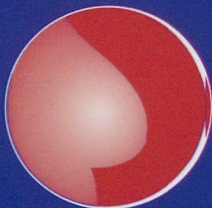


Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

ZOMETA[®]
zoledronat

HATÁSOS FÁJDALOM KONTROLL

Mert a
**hatás
számít**



CSONTMETASZTÁZIS ESETÉN

ZOMETA[®]
zoledronat



Megelőzi a szövődményt. Védi a beteget.

VÉD és MEGELŐZ

Zometa 4 mg/ 5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz M05BA08

Hatóanyag: 4 mg zoledronsav/5 ml koncentrátum

Javallat: Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegségek során a csontrendszeret érintő események (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére, a tumor indukálta hypercalcaemia (TlH) kezelésére. **Ellenjavallat:** terhesség, szoptatás, zoledronsav, más biszfoszfonát vagy a Zometa bármely segédanyaga iránti túlérzékenység. **Adagolás:** Csontrendszeret érintő események megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav - a koncentrátumot 100 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glukóz oldattal történő további hígítás után, 3-4 hetenként, legalább 15 perces intravénás infúzióként kell beadni.

Enyhe-mérsékelt vesekárosodás esetén a Zometa adagolása az alábbiak szerint történik:

Kiindulási kreatinin clearance (ml/perc)	> 60	50-60	40-49	30-39
Javasolt Zometa dózis	4,0 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg

Hypercalcaemiában az ajánlott adag 4 mg zoledronsav, egyszeri intravénás infúzióként beadva, amely nem tarthat 15 percnél rövidebb ideig. Enyhe-mérsékelt vesekárosodásnál nem szükséges a dózis módosítása. Beadás előtt és után a megfelelő hidráltást biztosítani kell. Ha nem áll fenn hypercalcaemia, napi 500 mg kalcium és 400 NE D vitamin adása szükséges.

Mellékhatás: Láz és influenza-szerű tünetek, csont-, izom- és ízületi fájdalom, fáradtságérzés és hidegrázás, az infúzió után hányinger és hányás. Néhány esetben vesefunkció károsodás, a beadás helyén bőrpír, duzzanat, fájdalom jelentkezhet. Előfordulhat még hypophosphataemia, hypocalcaemia, anaemia, fejfájás, conjunctivitis, anorexia, a vér kreatinin- és ureaszint emelkedése. Biszfoszfonát kezelés során sok betegnél helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist, ritkán osteonecrosis (állkapocs) jelentkezett. **Figyelmeztetés:** A szérumszintek rendszeres ellenőrzése javasolt. Minden egyes Zometa infúzió beadása előtt a szérumszint mérése kötelező. Súlyos vesekárosodásban a kezelés nem javasolt. Az esetleges állkapocs osteonecrosis tüneteiről, a kockázati tényezőkről a beteget tájékoztatni kell. A kezelés hatása 2-3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül. Gyermekkezelésében még nincs kellő tapasztalat. A Zometa-t kizárólag intravénás biszfoszfonát kezelésben jártas orvos alkalmazhatja. **Tárolás:** Hígítást követően 2-8°C közötti hőmérsékleten, 24 órán át stabil. **Csomagolás:** A Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz forgalmazott csomagolási egységei 1, 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmaznak.

Kiadhatóság: Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény.

Uniói Forgalomba hozatali engedélyének száma: **EU/1/01/176/004-006**

Bruttó fogyasztói ár: **72 450,-Ft.** Támogatás mértéke: **EU 100%**. Térítési díj: **0 Ft.**

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

Irodalom:

- 010 vizsgálat ZOMETA[®] vs Pamidronate Emlőrák ill. Myeloma multiplex csonttátréinek kezelésére Rosen et al. Cancer p:1735-44 Oct. 15. 2003
- 011 vizsgálat (Tudó és egyéb) ZOMETA[®] vs placebo tüdőrákban és más solid daganatokban Rosen et al. J Clin Oncol p:3150-57 Aug. 15. 2003
- 039 vizsgálat (Prostata) ZOMETA[®] vs placebo prostatarákban Saad F. et al. J Natl Cancer Inst Vol 94 (Oct 2) 2002

ZOM09/06MAR

 **NOVARTIS**
ONKOLÓGIA

1114 Budapest, Bartók B. út 43-47.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600

UROLOGIA

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

FŐSZERKESZTŐ – EDITOR IN CHIEF

Romics Imre

FŐSZERKESZTŐ HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF

Szűcs Miklós

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

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

Epidemiológia, statisztika
Gundy Sarolta, Józán Péter

Patológia
Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla

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

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

Sugárterápia
Németh György, Mayer Árpád

Intenzív terápia
Pénesz István, Joós Lajos, Szabó Krisztina

Nukleáris medicina
Trón Lajos, Szilvási István

Nőgyógyászat
Papp Zoltán, Paulin Ferenc

Sebészet, ortopédia
Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László

Képpalkotó eljárások
Gődény Mária, Mester Ádám

Laboratórium
Ottó Szabolcs

Pszichológia
Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

Kiadja: Illyés Géza Alapítvány

Felelős kiadó: Romics Imre

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

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

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

ISSN: 1785-864X

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

TARTALOM

Impresszum	29
Előrehaladott urogenitalis daganatok kezelési lehetőségei a marosvásárhelyi Urológiai Klinikán <i>Boja R., Osan V., Schwartz L., Mártha O., Golea O., Vass L., Nicolescu D.</i>	32
Hírek	36
Különbségek a prosztatata zónái és az ondómirigyek között a betegségek tükrében – immunhisztokémiai tanulmány <i>Laczkó István, Hudson L. David, Freeman Alex, Feneley R. Mark, Mesters R. John</i>	37
FUN XV. Urofarsang	42
Hólyagrák radiokemoterápiája <i>Patyánik Mihály dr., Takács Nagy László dr., Nagy Péter dr., Mayer Árpád dr.</i>	43
Gyermekekori kétoldali Leydig-sejtes heredaganat esete <i>Kovács Péter dr., Kulcsár Dániel dr., Kerényi Gábor dr.</i>	48
Az Európai Urológus Társaság (EAU) XXI. Kongresszus	50
Az Eligard® alkalmazása a prosztatatarák kezelésében	51
A cefixim jelentősége az urológiai eredetű infekciók kezelésében	52
In memoriam dr. Számadó István	53

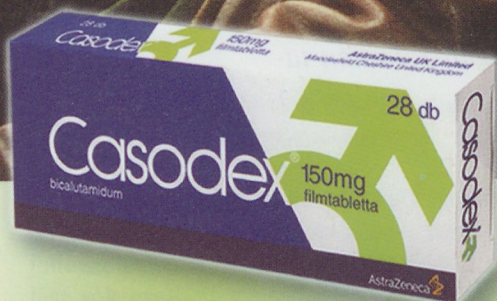
Romics Imre: Bartók Béla (1964) 13x18 tempera (Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika)

Casodex[®] 150mg

bicalutamide


150mg

...és elég idő jut mindenre



A Casodex 150 mg alkalmazható:

- önmagában, vagy más kuratív kezelés mellett adjuváns terápiaként, lokálisan előrehaladott prosztatatarákban
- monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztatizáló prosztatatarák kezelésére
- metasztatizáló prosztatatarák második vonalbeli kezelésére

AstraZeneca 
UROLOGY

AstraZeneca Kft. H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: (06-23) 517-300, Fax: (06-23) 517-457 www.astrazeneca.hu

Rövidített alkalmazási előirat: Casodex 150 mg filmtableta

Hatóanyag: 150 mg bicalutamid. Terápiás javallat: A Casodex 150 mg önmagában vagy más kuratív kezelés mellett adjuváns terápiaként lokálisan előrehaladott prosztatatarákban szenvedő betegek mielőbbi kezelésére javallt. Monoterápiaként lokálisan előrehaladott, nem metasztatizáló prosztatatarák kezelésére, amikor mihamarabb hormonális terápia megkezdése javasolt. Metasztatizáló prosztatatarák kezelése olyan betegekben, akiknél sebészeti vagy gyógyszeres kasztráció nem vezet eredményre, vagy nem elfogadható. **Ellenjavallatok:** A készítmény összetevőivel szembeni túlérzékenység. A Casodex 150 mg nőknél és gyermekeken történő alkalmazása ellenjavallt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A bicalutamid farmakológiai hatása következtében számítani lehet bizonyos mellékhatások megjelenésére. Ezek lehetnek: Gynecomastia, emlőérzékenység, hőhullámok, viszketés, gyengeség, hajhullás, szövetet növekedés, bőrszárazság, csökkent libidó, impotencia és súlynövekedés, émelygés, hasi fájdalom, depresszió, dyspepsia, haematuria, intersticiális tüdő megbetegedés. Túlérzékenységi reakciók, beleértve az angioneurotikus ödemát és urticariát, máj-funkció változások (transzaminázszint emelkedés, sárgaság). **⚠️ Kiadhatóság:** II/3.b csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmények (Sz). Fogy. ár: 98 905 Ft; 100% 9k Sz; Tb tám.: 98 905 Ft (Éü. Közlöny Segédlet 2005/2)

Kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előiratát! (OGYI-eng. száma: 18474/41/2005, 2005. november 30.)

Tisztelt Kolléganő/Úr!

A tervezett időben jelenik meg az UroOnkológia 3. évfolyamának 2. száma.

Emlékezetes mindannyiunk számára két éve Boja professzor közel hibátlan magyar nyelven tartott előadása az UROFARSANG-on. Ennek szerkesztett változatát olvashatjuk a lapban elsőként.

Laczkó István EUSP támogatással töltött hosszabb időt Londonban, eredményeit olvashatjuk a lap hasábjain.

Nagy öröm számunkra, hogy a társszakmából is kaptunk közleményt. Új lehetőség a hólyagdaganatok sugárterápiája – olvashatjuk Patyánik dr. és munkatársai tollából.

Ritkaság a gyermekkori kétoldali Leydig-sejtes heretumor – Kovács dr. és munkatársainak munkája.

Megszoktuk, hogy a fedőlap múzeumunk egy-egy féltve őrzött kincsét ábrázolja. Bartók év van – és mi az Urológiai Klinikán található Bartók portréval emlékezünk.

Budapest, 2006. június

Romics Imre dr.

Előrehaladott urogenitalis daganatok kezelési lehetőségei a marosvásárhelyi Urológiai Klinikán*

Boja R., Osan V., Schwartz L., Mártha O., Golea O., Vass L., Nicolescu D.

Marosvásárhelyi Urológiai Klinika

A szerzők bemutatják az előrehaladott stádiumú malignus urogenitalis daganatok kezelésében szerzett tapasztalataikat. Természetesen ezekben az esetekben a kezelés palliatív, a szenvedés csökkentésére, a beteg életének meghosszabbítására irányul.

Bemutatásra kerülnek a Marosvásárhelyi Urológiai Klinikán leggyakrabban használt kezelési módszerek, meghatározva ezeknek a beavatkozásoknak az indikációit, illetve az előrehaladott daganatok terápiájában elfoglalt helyüket.

Kulcsszavak: előrehaladott stádiumú urológiai tumor, távoli metasztázissal, palliatív kezelés

Az urogenitalis rendszer rosszindulatú daganatai gyakoriságuk, megtévesztő kórlefolyásuk, késői klinikai megnyilvánulásaik, illetve a kezelési lehetőségek összetettsége miatt a klinikai gyakorlat egyik legnehezebb problémakörét képezik.

Hólyagdaganatok jelenhetnek meg a Hodgkin-betegségek 4,5%-ában, a lymphosarcomák, illetve reticulosarcomák 1%-ában (2).

A vizeletkiválasztó és -elvezető rendszer rosszindulatú daganatainak kórismézése nehéz, mivel a panaszok nem jellegzetesek. A korai diagnózist és a korai radikális kezelést sok esetben megnehezíti az esetenként megtévesztő kórkép és az atípusos kórlefolyás, aminek következtében a prognózis is jóval rosszabb. Nagyon sok esetben a beteg későn jelentkezik szakorvosi ellátásra, ilyenkor főleg orvosi vonatkozású gondok merülnek fel.

Munkánk során sokszor előfordult már, hogy az előbb említett, előrehaladott stádiumú rosszindulatú daganatokban sokkal több, bonyolultabb problémával álltunk szembe, mint a radikálisan kezelhető esetekben. Ezen betegek orvosi ellátása rendkívül nehéz, nagy felelősséget igénylő tevékenység, amelynek során a megfelelő kezelés, a szenvedés

Therapeutical oppotunities of advanced staged urological tumours in Urological Teaching Hospital of Marosvásárhely

The authors present the most frequent, advanced staged urological cancers, in which cases the radical treatment modalities can be no more applied.

The treatment is only palliative, in order to diminish the patient complaints and to increase the survival.

The authors present the treatment possibilities used in the Urological Clinic of Tg-Mures, for the different urological tumors in advanced stages.

Key-words: local advanced urological tumors, or with distant metastases, palliative treatment

dés hathatós csökkentése érdekében mindig szem előtt kell tartanunk, hogy „primum nil nocere, deindre salutare”.

Vesedaganatok

Előrehaladott vagy már áttétet okozó, illetve funkcionális egy vesét érintő daganatok esetében a következő négy kezelési lehetőség ismert:

1. Citoredukciós sebészi beavatkozás, amelyet immunterápia követ
2. Kezdeti immunterápia után a jól reagáló esetekben nephrectomia
3. Nephrectomia és a szoliter áttét sebészi eltávolítása
4. Immunterápia

Romániában a fenti lehetőségeknek sajnálatos gátjai vannak, hiszen az onkológia külön szakként működik. Emiatt az urológián csak a sebészeti ellátás történik meg, a citosztatikus, illetve sugárkezelésre az onkológiai klinikákon kerül sor. Ez a módszer jelentősen megnehezíti a betegek állapotának követését, mert sok esetben kikerülnek az urológus látóteréből.

A már említett kezelési lehetőségek közül az első a szoliter áttétes esetek mindössze 2-3%-ában alkalmazható. A beavatkozások történhetnek egy időben, vagy a vese eltá-

*A Fűvészkerti Urológus Napok 2004. februári előadása napján.

volítását követően az áttét műtéti megoldására egy másik osztályon kerül sor.

Az interferon, illetve interleukin-2 segítségével történő immunterápia eredményei, úgy tűnik, nem kecsegtetőek. Az interferon-terápiát kb. húsz éve, 1983-ban kezdték el, és a szakirodalom adatai szerint mindössze az esetek 14%-ában tapasztaltak remissziót, teljes remissziót pedig csupán 4%-ban. A remisszió fogalma azonban nem egyenlő a gyógyulással, hiszen az előbbi csupán rövid ideig tart. Ha a fenti megállapításhoz hozzátesszük a kezelés rendkívül költséges voltát, akkor talán érthető, hogy mi miért nem vezettük be ezt a terápiát a mindennapi gyakorlatba (3).

Ismert, hogy az áttétet okozó veserák rezisztenciát mutat a hormon-, sugár-, illetve citosztatikus kezeléssel szemben. Betegeink 25-33%-ában már az első vizsgálat alkalmával áttét mutatható ki. A T1, T2 és T3 stádiumokban elvégzett radikális nephrectomia ellenére a betegek 20-25%-a meghal az elkövetkezendő öt évben. Áttétet okozó veserák miatt végzett nephrectomia után az esetek 80%-ában bekövetkezik a halál a beavatkozást követő első évben. Van azonban olyan esetek is, amelyekben a túlélés meghaladhatja akár az öt évet is. Ezt figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a veserákot bármilyen stádiumban operálni kell, természetesen csak akkor, ha azt a beteg biológiai állapotja megengedi (1, 3).

A nephrectomiát követően akár 5-10 évvel is megjelenhetnek áttétek.

A fentiek illusztrálása végett, illetve annak bizonyítására, hogy a veserák lefolyása milyen változó, megemlíteném egy nőbetegünk esetét, akinél tüdőáttétet okozó, T3a stádiumú veserák miatt totális nephrectomiát végeztünk, és akinél a tüdőáttétek 6-7 évvel a műtétet követően teljesen eltűntek. A beteg semmilyen onkológiai kezelésben nem részesült. Ez a megállapítás még egyszer alátámasztaná azt a véleményünket, miszerint veserák esetében mindenképpen meg kell kísérelni a daganat eltávolítását.

Azokban az esetekben, amelyekben nem volt lehetőség a daganat sebészi eltávolítására (T3c és T4), a daganat embolizálását végeztük, s a túlélés három év volt.

A kehelyrendszer és az ureter malignus daganatai

A kehelyrendszer és az ureter malignus daganatai az urothelialis daganatok mintegy 7%-át teszik ki. A legközismertebb rákkeltő anyagok az aromás aminoszármazékok, a nikotin, illetve a fenacetin. Az esetek 30%-ában a kórkép felállításkor már hólyagérintettséget is tapasztalunk (1, 4, 5).

A fenti daganatok jellemzője a súlyos kórlefolyás, így betegeink mintegy 25%-a az első évben, illetve 80%-a a második évben elhalálozott. Annak ellenére, hogy itt is urothelialis daganatokkal állunk szemben, ezek sokkal súlyosabbak, mint a hólyagdaganatok, nem is annyira szövettani jellemzőik, mint a fokozott penetrációs készségük miatt (4, 5).

Előrehaladott stádiumokban a diagnózis nem ütközik különösebb nehézségbe, és nem igényli a korai stádiumokban a diagnózis szempontjából sokszor szükséges szemirigid vagy flexibilis ureterorenoscopiát.

Az előrehaladott, áttéteket okozó pyelon- és ureterdaganatok esetében methotrexat és cisplatin alkalmazását javasoljuk. Kemoterapeutikumok alkalmazása esetén nem szabad elfeledkeznünk a gyógyszerek nephrotoxicitásáról. Az irodalmi adatok alacsony száma, illetve a randomizált tanulmányok hiánya miatt nincs lehetőségünk az eredmények helyes kiértékelésére, annak megállapítására, hogy a túlélést meghosszabbítják-e vagy sem.

Helyi, illetve távoli áttéteket okozó hólyagdaganatok

A hólyagdaganatok a rosszindulatú daganatok mintegy 2%-át teszik ki. Férfiak esetében a negyedik helyet foglalják el a tüdő-, prosztata-, illetve coloncarcinomák után, nőknél pedig a tizedik helyre kerültek. Leggyakrabban a 60-70 éves korcsoportot érintik, férfiaknál háromszor gyakrabban fordulnak elő, gyakoriságuk a kor előrehaladtával párhuzamosan növekszik (1).

A betegség diagnosztizálásakor a betegek 75%-ában felületes hólyagdaganatot, 20%-ában infiltratív, illetve 5%-ában már távoli áttétet is okozó daganatot találtunk (1, 6). Tanulmányunk a klinikánkon hólyagdaganat miatt beutalt és kezelt betegek 25-30%-ára vonatkozik.

A pozitív diagnózis, a daganat staging-je a klinikai vizsgálatok, a vezetéssel érzéstelenítésben elvégzett urethroscopia, a bimanuális betapintás, illetve a biopsziás célból elvégzett transurethralis resectio segítségével történt. Ez utóbbit a daganat mélybe való terjedésének megállapítása érdekében is végeztük. Ezen kívül természetesen a képalkotó eljárások – mint hasi ultrahang, CT, mágneses rezonancia – is nagy segítségünkre voltak. Nem mondtunk le az urografiáról, erről a morfofunkcionális vizsgálatról sem, amely még most is őrzi aktualitását. A fentiek mellett csont- és tüdőrontgen-felvételeket is készítettünk a hólyagdaganatok esetében ritkábban, de mégis előforduló csont- és tüdőáttétek kimutatása érdekében.

A lokális, illetve távoli tovaterjedést mutató hólyagdaganatok esetében a prognózis rendkívül rossz, így a kezelési lehetőségek is beszűkültek.

A Mainz-Pouch II elvezetéssel társított totális cystectomy, amelyet klinikánkon is végzünk, csak néhány esetben javallt, így T3, illetve T4a stádiumokban, regionális nyirokcsomó-, illetve távoli áttétek hiányában. A cystectomiát követő szisztémás kemoterápia (M-VAC) célja a lokális recidívák csökkentése, illetve a már meglévő mikrometasztázisok eliminálására végezzük. A kezelés methotrexat, vinblastin vagy adriamycin és cisplatin szisztémás adagolását jelenti, amelyet országunkban az onkológiai hálózatban végeznek (6, 7).

Az utóbbi esetekben a kezelési lehetőségek még jobban leszűkültek. Így szóba jöhet a palliatív transurethralis re-

sectio végzése a haemostasis javítása, citoredukció céljából és a hólyagkapacitás növelése érdekében.

A Bricker-féle elvezetést klinikánkon nem végezzük, mivel túl agresszív beavatkozásnak tartjuk a hólyagrák által legyengített, súlyosan szenvedő szervezet számára. Lokális invázió következtében kialakult kétoldali vesetágulat, illetve anuria esetén percutan cirkuláris nephrostomát végzünk. Az említett vizeletelvezetés létrehozása egy rendkívül bonyolult, sokszor filozofikus jellegű probléma, számos orvostikai, morális vonatkozással. Így a cirkuláris nephrostomia egy utolsó esély a beteg életének a meghosszabbítása érdekében.

A beavatkozást csak a beteg vagy a hozzátartozók beleegyezésével végezzük. A két, egymástól külön álló nephrostomás csatornát 7-10 nap különbséggel valósítjuk meg, csakis azokban az esetekben, amelyekben ezt a beteg általános állapota megengedi és a vese működése normalizálódik. A nephrostoma cseréjére háromhavonta kerül sor. Említésre méltó, hogy beteganyagunkban két évig terjedő túlélésre is volt példa.

A hólyagkúpulán elhelyezkedő daganatok esetében (a hólyagdaganatok 10%-a), a hólyagmegtartó műtétek, amelyeket akár T3 stádiumban is végezhetünk, számos előnyvel járnak, így nincs szükség vizelet-elvezetésre és a szexuális funkció is megtartott. Ha nincsenek távoli áttétek (szervi vagy akár nyirokcsomó), a hólyagmegtartó műtétek követően sokkal jobb az életminőség, illetve jóval kedvezőbb a túlélés, mint radikális cystectomy esetén, természetesen akkor, ha a műtétet onkológiai szempontok szerint végezzük (6, 8). A fenti beteganyag esetében a citosztatikus kezelés társításával (M-VAC) a túlélés időtartama a betegek 25%-ában öt évre tolódott ki.

Prosztatarák

A prosztatarák a férfiak egyik leggyakoribb rákos megbetegedése, az összes ilyen jellegű megbetegedés mintegy 32%-át teszi ki, megelőzve a tüdő- és vastagbél-carcinómákat. Gyakoriságuk főleg időskorban növekszik, maximális frekvenciát érve el a nyolcadik évtizedben (1). A gazdaságilag fejlett országokban a második leggyakrabban kóris-mézett rákféleség, a férfiak elhalálozási okait tekintve pedig a negyedik helyet foglalja el.

Említésre méltó, hogy okkult prosztatarák sokkal gyakrabban fordul elő, mint a klinikailag manifeszt forma. Az utóbbi kórlefolyása rendkívül változatos, a kezelést tekintve is számos ellentmondással kerül szembe a szakorvos. Következtetésként elmondhatjuk, hogy a prosztatarák kezelése állandó kihívást jelent az urológus számára, hisz a „watchful waiting”-től az agresszív kezelésszámba menő totális prostatectomiáig számos lehetőségünk van a beteg kora, a daganat grade-je, stádiuma és nem utolsó sorban a szakellátás felkészültségi foka szerint.

Előrehaladott, metasztázissal járó vagy anélküli prosztatarák (T3,T4, N1-2, M1) kezelési lehetőségei

A prosztatarák rendkívül heterogén daganat, amelyet hormonérzékeny és hormonrezisztens sejtek alkotnak. A daganat hormonérzékenysége határozza meg az androgén-blokkoló kezelés eredményességét.

Az orhiektomia a legolcsóbb és leghatékonyabb kezelési módszer, amely a here eredetű androgén-szuppressziót illeti. A beavatkozást követően betegeink 40%-ában a folyamat fejlődése leáll, míg 20%-ukban további fejlődésnek, növekedésnek lehetünk tanúi. Természetesen az idő múlásával – párhuzamosan a hormonrezisztens sejtek szaporodásával – a kezelés veszít hatékonyságából. Távoli áttétek okozó, infiltratív prosztatarákban szenvedő betegeink 80%-át az első öt évben elveszítjük, a túlélés átlagértéke pedig kb. két év (6, 9).

A közelmúltban a totális antiandrogén-blokádát a cast-ratio és az ösztrogénadagolás társításával valósítottuk meg. A dietil-stilbösztrol 3 mg/nap adagban az LH szuppressziója révén fejt ki hatását, kevéssé ismert, hogy ezen kívül a sejtekre közvetlenül is hat. A kettő társítása (orhiektomia + ösztrogén) *Smith* szerint nem javítja a túlélést. A tudomány mai állása szerint az ösztrogének számos mellékhatásuk miatt (thromboembolia, perifériás ödémák, vízvisz-szatartási zavarok) veszítenek népszerűségükből.

Napjainkban sokkal hatékonyabb és kevesebb mellékhatású készítményeket alkalmazunk. Így megemlíthjük az analóg származékokat (leuprorelin, goserelin és buserelin), amelyek hatékonysága az orhiektomia és ösztrogén társításával megegyező. A Zoladex Depot® (goserelin), amelyet havonta vagy háromhavonta alkalmazunk, országunkban nem szerepel az ártámogatott gyógyszerek között, így magas ára miatt kevés beteg számára hozzáférhető (9, 10).

Gyakrabban alkalmazzuk a maximális antiandrogén-blokádát (MAB), amely tulajdonképpen az orhiektomia antiandrogénnel való társítását jelenti. Az androgén-antagonistái közül leggyakrabban az Androcurt® (200-300 mg/die) és Eulexint® (3x250 mg), illetve az androgénszintézist inhibáló készítményeket (mint spironolacton, aminoglutetimid és ketoconazol) adjuk. Az első csoport készítményeinek előnye, hogy a betegek többségében a libido megtartott, szemben a második csoport gyógyszereivel, amelyek mellékhatásai jelentősek.

A betegek utánkötése teljes mértékben lehetetlen, mivel a műtétet követően az ellenőrzés és a kezelés kivitelezése az onkológiai szakellátásban történik.

Palliatív kezelési módszereket fájdalomkialakító járó csontmetasztázisok, illetve vizeletfolyási akadályt okozó hólyagalap-invázió következtében kialakult anuria esetén alkalmazunk. Így csontáttétek esetén kedvező eredményeket értünk el sugárkezeléssel. Elfolyási akadályt okozó, infiltratív prosztataráknál pedig antiandrogén-blokádát és/vagy transurethralis prosztataresectiót végzünk.

Az anuriás betegek számára mintegy utolsó terápiás lehetőség a magas vizelet-elvezetés, amely után a túlélés kb. hat hónapra tehető.

A hormonrezisztens prosztatarák esetében megkísérleljük a citosztatikus kezelést is (5-fluouracil, adriamycin, methotrexat vagy mitomycin), amelyre az onkológiai szakellátásban kerül sor (11). Az áttétek okozta fájdalom csökkentését estramustin foszfát adagolásával kíséreltük meg, amely citosztatikus, illetve antigonadotrop hatású, rövid ideig ható készítmény.

Heretumor

A heretumor a férfiakat érintő rákfélések 1%-át teszi ki, az urogenitalis apparátus szempontjából ez az érték 4%-ra emelkedik, 15-35 év között a leggyakoribb. Az esetek 97%-ában a tumor egyoldali, a fennmaradó 3%-ban pedig kétoldali előfordulást mutat. Az esetek kb. 5%-ában a rák ectopiás herén alakul ki (1, 12).

Klinikánkon hererák esetén a kórisme a klinikai vizsgálatok eredményein, a tumormarkerek meghatározásán és különböző képalkotó eljárásokon (abdominalis ultrahang, röntgenvizsgálatok – tüdőrontgen, urographia, illetve CT) alapszik. Természetesen a szövettani vizsgálat a perdöntő.

A hererákot – mivel fiatal korban jelentkezik, illetve korán hoz létre áttéteket (nyirokrendszer, tüdő, csont) – súlyos kórképnek tekintjük.

A betegek 33-60%-ában a diagnózis megállapításakor már áttétet mutatunk ki. A hererák az urológus számára az egyik legsúlyosabb rákféléseket jelenti. Kezelés nélkül 2-3 év alatt halálhoz vezet. Ez alól kivétel a choriocarcinoma, amikor a beteget sokkal korábban veszítjük el. Súlyos kórképnek tekinthető azért is, mert fiatal betegeknél alakul ki, hatványozottan érinti a nyirokrendszert, és annak ellenére, hogy a here felszínesen helyezkedik el és ezáltal könnyen vizsgálható, a kórkép rendkívül ritkán kerül megállapításra a kezdeti stádiumban (12).

A helyi, illetve távoli áttétet létrehozó hererák esetében az inguinalis úton megejtett orhiectomiát sugár- és/vagy citosztatikus (vinblastin, actinomycin D, bleomycin, cisplatin, cyclophosphamid) kezelés követi, amelyekre a kolozsvári vagy a bukaresti onkológiai klinikákon kerül sor.

Mivel a megbetegedés fiatal korban jelentkezik, a kezelést stádiumtól függetlenül el kell kezdeni, hiszen nagyon sok esetben bebizonyosodott, hogy a válasz rendkívül kedvező volt. Egyébként az összes rákfélések közül az egyik legjobb eredménnyel kezelhető a hererák. A sebészeti be-

avatkozás és a kemoterápia alkalmazása több mint ötéves túléléshez vezethet (13). A hererákok esetében előrehaladott stádiumot jelent a T3a (mediastinumban és retroperitoneumban kimutatható áttétek, szervi áttétek nélkül) és a T3b (szervi áttétek is fellelhetők).

T3a stádiumban lévő seminomák esetén az orhiectomiát sugárkezelés követi, melynek során 3000-4000 R adaggal sugarazzuk be az inguinalis, kismedencei és para-aorticus régiót, illetve 2000-2500 R adaggal a supraclavicularis és mediastinalis régiót. Ezekhez adódik hozzá a citosztatikus kezelés, amely vinblastin, actinomycin, bleomycin, cisplatin, illetve cyclophosphamid adagolását jelenti.

T3b stádiumban a kezelés megegyezik a fentiekkel, ezen kívül a szervi áttétek besugarazása 3500-4000 R adaggal történik. A seminomákra a nagyfokú sugárérzékenység jellemző (14).

Non-seminomás daganatok esetében a sebészi kezelés orhiectomiából és retroperitonealis lymphadenectomiából (kolozsvári Onkológiai Intézet) áll, amelyhez a már fent is említett citosztatikumokat társítjuk.

Tüdőáttétek esetében a fenti kezelést követően meg lehet kísérni a daganat sebészi eltávolítását is.

Következtetések

Az urogenitalis rendszer malignus daganatainak kezelése rendkívül összetett, több szakmát érintő probléma. A kezdeti stádiumban lévő daganatok esetében sikerrel alkalmazható a sebészi kezelés, amely a daganat teljes eltávolítását jelenti, sokszor tartós eredménnyel. A helyi, illetve távoli áttéteket okozó daganatok esetében a kezelés eredményei nem túl kecsegtetőek, a daganatos folyamat nehezen vagy egyáltalán nem uralható, az immunitás és a szervezet helyi és általános védekezőképességének lecsökkenése miatt a „quo ad vitam” prognózis beszűkül.

Köztudott, hogy minél hatékonyabb egy kezelési módszer, annál költségesebb. Így például a kemoterápia nagyon költséges, de hatásos módszer a rák kezelésében. Az urológiában kevés olyan rákos megbetegedés van, amely kemoterápiára kedvező választ mutat, ez alól kivétel a testistumor, amely az urogenitalis rendszert érintő összes daganat közül a legkedvezőbben reagál. Az újonnan kifejlesztett, modern kemoterapeutikumok, az új kezelési protokollok javítani látszanak az eddig elért eredményeket.

Az urogenitalis rendszer daganatos megbetegedéseinek kezelése és főleg gyógyítása a jövő problémája, hiszen jelenleg a rendelkezésünkre álló lehetőségek csak néhány esetben biztosítanak kedvező és tartós terápiás eredményt.

Irodalom:

1. Black RJ, Bary F, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union. Cancer registry data and estimates of natural incidence for 1990. Eur. J. Cancer 33:1075-1107, 1997

2. Burgehele Th: Patologie chirurgicală: Cancerul renal. Ed. Med. Buc. 6:567-602, 1972

3. Mickish G, Carbellido J, Hellsten S, Schultze H: Guidelines on renal cell cancer. Eur. Urol. 40:252-255, 2001

4. Proca E: *Tratat de patologie chirurgicală: Tumorile pielocaliceale si ureterale*. Ed. Med. Buc. 8:166-181, 1984
5. Sinescu I: *Urologie clinică: Tumorile uroteliale înalte*. Ed. Med. Amaltea Buc. 1998, pp. 218-226
6. Marberger M, Stockle M, Pansadoro V, Sterberg CM: Management on outcome in invasive and locally advanced bladder cancer. *Eur. Urol.* 40:1-9, 2001
7. Oesterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PV: Guidelines on bladder cancer. *Eur. Urol.* 41:105-112, 2002
8. Sinescu I: *Urologie clinică: Tumorile vezicii urinare*. Ed. Med. Amaltea Buc. 1998, pp. 218-239
9. Albertsen P, Hanlye JA, Murphy S, Stetzko M: Statistical consideration when assessing outcomes following treatment for prostatic cancer. *J. Urol.* 162:439-444, 1999
10. Mesting HM, Manolo J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D: Immediaty hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 341:1781-1788, 1999
11. Iversen P, Abrahamsson PA, Mulders FA: Advanced prostate cancer. *Eur. Urol.* 39:1-10, 2001
12. Proca E: *Tratat de patologie chirurgicală: Tumorile testiculare*. Ed. Med. Buc. 8:294-336, 1984
13. Boja R: *Curs de Urologie*. University Press Tg-Mures, 2000, p. 171
14. Sinescu I: *Urologie clinică: Tumorile testiculare*. Ed. Med. Amaltea Buc., 1998, pp. 270-278

Hírek

Az Erdélyi Múzeum Egyesület a térség Orvos- és Gyógyszertudományi Szakosztályának XVI. Tudományos Ülésszakát 2006. április 27-29. között Csíkszeredán tartotta. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáját négy előadó képviselte. *Romics Imre* professzor „Tapasztalataink 100 radikális retropubikus prostatectomiával”, *Szűcs Miklós* „Az urológus szerepe az onkológiai

kezelésekben”, *Hamvas Antal* „A iatrogén uretersérülések és ellátásuk”, *Szendrői Attila* a „Vesetumor miatt végzett radikális nephrectomia és cava inferior thrombectomia” címmel tartott előadást. Jó volt látni a határ két oldaláról nagyszámban összesereglett, magyar nyelven szóló tudósok összefövetelét.

Utazásunk során rövid időt töltöttünk a Romániában egyedüli-

ként létesített magyar nyelvű orvosképzés helyszínén, Marosvásárhelyen. A tanszékvezető Boja professzor meleg fogadtatásban részesített, bemutatta klinikáját, részt vehettünk megbeszélésükön, majd két tantermi előadást tartott *Romics Imre* professzor és *Hamvas Antal* docens, amelyek témája a prosztatarák, illetve az inkontinencia volt – tömött padosorok között...

Prof. dr. Romics Imre
az Orvosi Hetilap
szerkesztőbizottsági tagja lett.

Romics Imre professzort
az Association of Academic
European Urologists
rendes tagjává választották.

Különbségek a prosztatata zónái és az ondómirigyek között a betegségek tükrében – immunhisztokémiai tanulmány

Laczkó István^{1,3}, Hudson L. David¹, Freeman Alex², Feneley R. Mark¹, Masters R. John¹

¹The Prostate Cancer Research Centre, Institute of Urology, University College, London;

²Hisztopatológia Osztály, Royal Free and University College Medical School, London;

³Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, DEOEC Oktató Kórháza, Urológiai Osztály, Debrecen

A prosztatata három mirigy zónából: transitionális zóna (TZ), perifériás zóna (PZ), centrális zóna (CZ), valamint egy fibromuscularis részből áll. A különböző zónákban jellemzően eltérő betegségek fordulnak elő.

A prosztatatacarcinoma a perifériás zónában, míg a benignus prosztatata-hyperplasia (BPH) a transitionális zónában jelenik meg gyakrabban. A centrális zónában és a vesicula seminalisban ritkábban fordulnak elő ezek a betegségek. Ennek az érdekes megfigyelésnek sem a celluláris, sem a molekuláris háttere nem tisztázott. Vizsgálatunk célja, hogy immunhisztokémiai módszerekkel különbségeket keressünk a zónák között.

Anyagok és módszerek: A prosztatata és ondómirigy szervpreparátumokat kilenc fiatal szervtranszplantációs donorból távolítottuk el. Immunhisztokémiai módszerekkel a következő antigének expresszióját vizsgáltuk: keratin 5/6, keratin 14, keratin 17, keratin 19, laktoferrin, androgén receptor, Ki-67, PNA, chromogranin A, szerotonin, PSA, PAP, dezmin, simaizom α -aktin, TUNEL teszt.

Eredmények: A zónák között a proliferációban, illetve apoptózisban észleltük a legnagyobb különbséget.

A Ki-67 expresszió által vizsgált proliferáció, illetve a TUNEL-lel vizsgált apoptózis a CZ-ban volt a legalacsonyabb, míg a PZ-ban és TZ-ban magasabb.

A chromogranin A-val és szerotoninnal jelzett neuroendokrin sejtek disztribúciója szintén jelentősen különbözött: 50%-kal több neuroendokrin sejtet találtunk a PZ-ban és a TZ-ban, mint a CZ-ban.

A zóna-specifikus markereknek számító PNA és laktoferrin is jellegzetes módon különböző módon festette a zónákat.

Következtetés: A TZ-ban és a PZ-ban észlelt magasabb proliferációs ráta tükrözheti a BPH és a prosztatatarák magas előfordulási arányát e zónákban.

Differences between prostatic zones and seminal vesicles regarding their diseases – immunohistochemical study

The prostate contains three glandular zones (central, peripheral, transition) with widely differing susceptibilities to cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH). Most of the prostate is derived from urogenital sinus, but the central zone may be derived from Wolffian duct, in common with the seminal vesicles (SV). The peripheral zone is the most frequent site of cancer and the transition zone is the almost exclusive site of BPH.

Method: We compared the histology and immunohistochemistry of the SV with those of the prostate zones in order to identify differences associated with susceptibility to disease or different embryological origins. Sections from the prostates of nine organ donors (aged 15-36) were stained for tissue-specific markers, antigens previously shown to stain differentially between the zones and markers of cell proliferation and cell death.

Results: Neuroendocrine cells were absent from the SV and significantly fewer neuroendocrine cells were seen in the central zone compared to the peripheral zone. Most of the SV epithelium stained for lactoferrin, compared to approximately one-third of central zone and only 2% of peripheral zone epithelial cells. The proliferative index of the central zone was approximately 50% lower and the incidence of apoptotic cells approximately half that of the peripheral and transition zones.

Conclusions: The central zone has features in common with both the SV and the other zones of the prostate. The higher incidence of proliferative diseases in the transition and peripheral zones

A CZ-ban és a vesicula seminalisban észlelt alacsonyabb apoptosis és proliferáció adhat választ a betegségek alacsonyabb előfordulási arányára e régiókban.

Vizsgálatunkban sikerült olyan jegyeket találni a centrális zónában, melyek azt mind a PZ-hoz, mind a vesicula seminalishoz hasonlóvá teszik.

Kulcsszavak: zonális különbségek, normál prosztata, prosztatarák, BPH

A férfiakat érintő két leggyakoribb betegség a prosztata-hyperplasia (BPH) és a prosztatarák. A prosztata három zónából és egy elülső fibromuscularis részből áll, melyekben a betegségek eltérő gyakorisággal fordulnak elő. A prosztatarák főleg a perifériás zónában, a BPH majdnem kizárólagosan a transitionális (átmeneti) zónában jelentkezik. Prosztatarákot elvéve találunk a centrális zónában. Az ondómirigyekben pedig még ritkábban jelenik meg adenocarcinoma (33). Ennek az érdekes zonális betegség-előfordulásnak a funkcionális és molekuláris háttere nem tisztázott. A prosztata eltérő embriológiai eredete is magyarázhatja a különbségeket: korábbi megfigyelések azt feltételezték, hogy az ondómirigy és a centrális zóna, melyekben a carcinoma előfordulása kevésbé gyakori, a Wolfcsöből származik(24). A McNeal-féle zonális prosztata-anatómia (23, 24, 36) a korábbi prosztatamodelleket minden tekintetben meghaladta (7, 8, 20). Számos immunhisztológiai, fehérjeexpressziós (1-3, 14, 15, 17, 18, 25, 28-31, 34), radiológiai (11, 16, 27, 32, 37), hisztológiai (22), hisztopatológiai vizsgálat (4-6, 9, 19, 22, 26, 35) erősítette meg a modell helyességét. E tanulmány célja a prosztata zónáinak és az ondómirigyek morfológiai, immunhisztokémiai és sejtkinetikai összehasonlítása volt. Fiatal férfiakból származó, betegségtől mentes szerveket vizsgáltunk. Az epithelium és a mesenchyma sejteinek eloszlását, apoptoticus és proliferációs aktivitását vizsgáltuk. Szövet-specifikus és funkcionális markereket hasonlítottunk össze.

Módszerek

15 és 36 év közötti (átlag: 26 év) férfi cadaver donorokból eltávolított prosztata- és vesicula seminalis preparátumokat vizsgáltunk. A donorok közül egyiknek sem volt

may be associated with the higher rate of cell turnover observed in these zones.

Key-words: zonal variation, normal prostate, prostate cancer, BPH

olyan betegsége, mely a prosztatára hatással lehetett volna. A prosztatákat az apex-től a bázisig kb. 5 mm-es szeletekre vágtuk fel, majd 4%-os pufferelt formalinban fixáltuk 24-48 óráig. Fokozatos alkoholos dehidráció után a metszeteket Histoclear®-be (National Diagnostics) helyeztük, majd paraffinba ágyasztuk. A blokkokat szobahőmérsékleten tároltuk. 5 mm vastag, teljes átmérőjű metszeteket készítettünk, melyeket Vectabond®-dal (Vector Labs) kezelt tárgylemezre vittünk fel. Minden egyes blokkból egyet hematoxilinnel és eoizzinnal festettünk meg szövettani vizsgálatra. Hisztopatológiai vizsgálat erősítette meg, hogy a szervek betegségtől mentesek voltak, illetve ekkor határoztuk meg a zónákat is.

A metszeteket Histoclear®-ben mentesítettük a paraffintól, majd fokozatos alkoholos rehidrációt követően 800 W-os mikrohullámú antigén-visszanyerést alkalmaztunk 30 percig, Vector Unmasking Solution® (Vector Labs) oldatot használva. 0,3%-os hidrogén-peroxid oldatban az endogén peroxidáz-aktivitást kioltottuk. Foszfáttal pufferolt sóoldat (PBS) és 10%-os borjúsérum oldatban történt egyórás blokkolást követően a primer antitestekkel a metszeteket 12 óráig inkubáltuk 4°C-on (a primer antitestek részletes adatait lásd az 1. táblázatban). Háromszori 5 perces öblítést követően az 1:200 hígítású másodlagos antitesteket fél óráig hagytuk fent. Immunhisztokémiai vizsgálatához biotinnal konjugált anti-egér IgG monoklonális (Vector Labs) vagy anti-nyúl poliklonális immunoglobulint (Sigma) használtunk. Immunfluoreszcens vizsgálatához FITC-cel vagy TRITC-cel konjugált másodlagos antitestet használtunk (Southern Biotechnology Associates, Inc.). Háttérfestésként a sejtmagokat 1 mg/ml Hoechst 33258 oldatban festettük. A színreakcióhoz avidin-biotin-torma peroxidáz (Vector ABC Elite Kit) vagy avidin-biotin-alkalikus foszfatáz (Vector ABC-AP Kit) technikát al-

Rövidítések jegyzéke

BPH	benignus prosztata-hyperplasia	TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl Transferase	PZ	perifériás zóna
PBS	foszfáttal pufferelt sóoldat (phosphate buffered saline)	RGB	Biotin-dUTP Nick End Labeling	TZ	transitionális (átmeneti) zóna
H&E	hematoxilín és eozin	PSA	vörös, zöld, kék (red-green-blue)	CZ	centrális zóna
ABC	avidin-biotin-torma (horseradish) peroxidáz komplex	PAP	prosztata-specifikus antigén	SV	vesicula seminalis (ondóhólyag)
DAB	diamino-benzidin	PNA	prosztatikus alkalikus foszfatáz	ChrA	chromogranin A
DPX	1,3-dietil-8-fenilxantin	SMA	peanut (mogyoró) agglutinin	PU	utriculus prostaticus
		NE	simaizom (smooth muscle) a-aktin	N/A	nincs adat
		TPA	neuroendokrin	FITC	fluoreszcein izotiocianát
			szöveti (tissue type) plazminogén aktivátor	TRITC	tetrametil-rhodamin izotiocianát

1. táblázat

A tanulmányban használt antitestek listája izotípus, klón, alkalmazott hígítás és a forrás megnevezésével

Antigén	Izotípus	Klón	Hígítás	Forrás
Keratin 5/6	Egér IgG1	MAB1620	1:200	Chemicon
Keratin 14	Egér IgG3	LL002	1:50	Novocastra
Keratin 17	Egér IgG2b	E3	1:200	Dako
Keratin 19	Egér IgG2b	LP2K	1:10	Ajándék EB Lane-től
Laktoferrin	Nyúl	A0186	1:100	Dako
Androgén receptor	Egér IgG1	MU256-UC	1:250	Affinity Biogenex
Ki-67	Nyúl	A0047	1:50	Dako
PNA (biotinizált)	Lectin	B-1075	1:5,000	Vector
Chromogranin A	Egér IgG2b	DAK-A3	1:500	Dako
Szerotonin	Egér IgG1	5HT-H209	1:50	Dako
PSA	Egér IgG1	Er-PR8	1:25	Dako
PAP	Egér IgG1	Clone PASE/4LJ	1:100	Dako
Dezmin	Egér IgG1	DE-U-10	1:200	Sigma
SMA	Egér IgG2a	1A4	1:1,000	Sigma

kalmaztunk 30 percig. Háromszori 5 percig tartó öblítést követően Vector DAB, Novared vagy Vector Blue kromogént alkalmaztunk 3-20 percig. Tízperces hematoxin vagy metilén-zöld háttérfestés után tízperces öblítés következett PBS-ben, majd a fentiekben leírt módon ismét dehidráltuk a metszeteket, és DPX-ben vagy Mowiol 4-88-ban fedőlemezzel láttuk el. Az apoptózis vizsgálatához in situ TUNEL tesztet használtunk (APO-TH), a gyártó (Sigma) instrukcióit követve torna peroxidáz/DAB festést alkalmazva.

Az immunhisztokémiai metszeteket fénymikroszkóppal vizsgáltuk (Olympus BX50) és 200x nagyításnál legalább három képet készítettünk (Nikon Coolpix 995) minden egyes területről, véletlenszerűen kiválasztva a vizsgált régiót. Az immunfluoreszcens metszeteket Zeiss Axiophot mikroszkóppal elemeztük. Photonic Science Coolview 12 digitális fényképezőt használva, Image ProPlus Software segítségével képeket készítettünk. A három csatornát (RGB) Adobe Photoshop 4.0 segítségével egyesítettük. Minden egyes területen a pozitívan festődött és a nem festődött sejtek sejtmagjait számoltuk meg. Az értékek átlagát Mann-Whitney-tesztel hasonlítottuk össze SPSS for Windows v11.0 szoftvert használva (SPSS Inc., Chicago, IL).

Eredmények

A H&E-nal festett metszeteken a perifériás és a centrális zóna egyértelműen elkülöníthető volt morfológiai megjelenésük és anatómiai tulajdonságuk alapján. A perifériás zónában az acinusok relatíve kisebbek és kerekűek, a stroma pedig laza szerkezetű simaizomrostokat tartalmaz. A centrális zóna acinusai nagyobbak, keresztmetszeti képük alapján szögletes alakúak, és az őket elválasztó stroma szorosan elhelyezkedő simaizomrostokat tartalmaz. A centrális zóna a ductus ejaculatoriusok körül helyezkedik el. A

transitionalis (átmeneti) zóna szerkezete a perifériás zónáéra hasonlít. Egyértelműen csak három mintában sikerült elkülöníteni a transitionalis zónát.

A citokeratin 5 a bazális sejteket egységesen, folytonosan festette meg a prostaticus epitheliumban. A vesicula seminalisban viszont a festés foltos volt és nem volt folytonos. A citokeratin 14 festés a prosztatában a bazális réteget nem folytonosan, az ondóhólyag epitheliumát pedig egyáltalán nem festette meg. A nem folytonos citokeratin 19 expresszió szintén a bazális sejtrétegben volt

megfigyelhető. A korábbi megfigyeléseknek megfelelően a citokeratin 8 és 18 a luminális sejtréteget festette meg. A citokeratin 5-öt használtuk a bazális sejtek megszámlálására. Ennek alapján a bazális/luminális sejtarány kb. 1:3 volt mind a három zónában és az ondómirigyben is.

A neuroendokrin (NE) sejtek hiányoztak a vesicula seminalisból és a ductus ejaculatoriusból. Ezzel szemben igen nagyszámú szerotonin- és chromogranin A-pozitív NE sejtet találtunk az utriculus prostaticusban. A prosztatában a három zónában az epithelialis sejtek kb. 1-2%-a bizonyult NE sejtnek (2. táblázat). A centrális zónában azonban kb. 50%-kal bizonyult alacsonyabbnak a sejtek száma, mint a transitionalis vagy perifériás zónában, ez a különbség szignifikáns volt.

A funkcionális markerek közül mind a PSA, mind a PAP erős expressziót mutatott a prosztata epitheliumának luminális sejteiben, és nem volt expresszió a vesicula seminalisban. Az androgén receptor egységes és sűrű expressziót mutatott a luminális sejtek sejtmagjában, a prosztatában és az ondóhólyagban, lényeges különbség nélkül.

A zóna-specifikus markerek közé a mogyoró agglutinin (PNA) és a laktoferrin tartozik. A PNA szelektíven kötődik a sejt felszínén található proteoglikán molekulák Galb1, 3GalNAc karbohidrát csoportjához(12). Néhány bazális és luminális sejt festődött pozitívan a prosztata három zónájában és a vesicula seminalisban, de mind a festés eloszlása, mind erőssége különbözött. A perifériás zónában a bazális réteg, míg a centrális zónában a luminális réteg festődött intenzívebben. Az ondóhólyagban a pozitív sejtek nagy része a luminális rétegben volt, míg a perifériás és TZ-ban hasonló arányban voltak a sejtek mind a két sejtrétegben. A laktoferrin erősen festette a vesicula seminalis luminális sejteit és gyengébben a CZ sejteit. A vesicula seminalis epitheliumának több mint 70%-a festődött

1. táblázat

Az immunhiszokémiai festés kvantitatív eredményei

	Vesicula seminalis	Centrális zóna	Perifériás zóna	Átmeneti zóna
<i>Bazális sejtek (epithelialis sejtek %-ban)</i>				
K5	34,1+/-1,1	30,1+/-1,8	26,8+/-2,0	32,2+/-1,9
K14	NEG	20,9+/-2,1	26,3+/-2,7	26,3+/-4,0
K19	25,9+/-3,6	23,6+/-1,5	24,3+/-4,7	24,4+/-5,6
<i>Neuroendokrin marker (epithelialis sejtek %-ban)</i>				
Chromogranin A	NEG	0,93+/-0,12	1,4+/-0,24	1,6+/-0,12
Szerotonin	NEG	0,87+/-0,16	1,6+/-0,37	1,9+/-0,17
<i>Zóna-specifikus markerek</i>				
Laktoferrin (epithelialis sejtek %-ban)	74,2+/-8,9	31,2+/-8,6	2,1+/-1,0	N/A
PNA (bazális sejtek %-ban)	2,4+/-1,0	9,4+/-4,1	37,4+/-3,1	31,6+/-1,6
PNA (luminális sejtek %-ban)	62,9+/-2,0	53,8+/-9,3	43,1+/-7,6	24,1+/-11,5
<i>Stromasejtek (%-ban)</i>				
Androgén receptor	53,5+/-4,1	43,4+/-5,6	44,9+/-4,3	46,6+/-6,2
Dezmin	72,6+/-3,5	63,1+/-1,6	62,3+/-0,9	58,9+/-2,6
SMA	61,1+/-3,2	68,5+/-3,3	58,0+/-3,1	55,0+/-2,6
<i>Proliferáció és apoptózis</i>				
Ki-67 (epithelialis sejtek %-ban)	0,49+/-0,14	0,50+/-0,05	0,81+/-0,08	0,79+/-0,02
Ki-67 (stromasejtek %-ban)	0,6+/-0,1	0,9+/-0,15	1,0+/-0,15	0,9+/-0,13
TUNEL (epithelialis sejtek %-ban)	N/A	0,9+/-0,2	2,2+/-0,4	2,1+/-0,3

laktoferrinnel. Ezzel szemben a CZ 31,2%-ban, a PZ 2,1%-ban expresszáta a laktoferrint.

A stroma elemzésekor a vascularis, lymphaticus és neuralis sejteket nem vizsgáltuk. A dezmin, SMA és az androgén expresszióban nem volt szignifikáns különbség a zónák között. A prosztatában az SMA-t és a dezmin a simaizomsejtek expresszálják, a fibroblastok kevésbé. A centrális zónában az SMA erősebben expresszálódott a perifériás és transitionális zónákhoz képest, a dezmin pedig az ondómirigyekben mutatott gyakoribb expressziót.

A Ki-67-pozitív sejtek aránya az átmeneti és a perifériás zónában is 0,8% körüli volt. Ennél szignifikánsan alacsonyabb volt a proliferációs index a centrális zónában és az ondómirigyekben, ahol ez az érték kb. 0,5% volt. A Ki-67-pozitív sejtek aránya a három zónában hasonló volt, és ez az érték 50%-kal volt magasabb, mint az ondómirigyek proliferációs indexe. Az apoptoticus sejtek aránya TUNEL technikával a proliferációhoz hasonló mintát követett. A perifériás és átmeneti zónák 2% körüli értéke jelentősen különbözött a centrális zóna 1%-os értékétől.

Megbeszélés

A McNeal által leírt prosztatázónák (23, 24) és az ondómirigyek szervspecifikus markereit hasonlítottuk össze.

Citokeratin festést használtunk a bazális és luminális sejtek megkülönböztetésére. A festődések között lényeges eltérést nem találtunk a zónák között. Háromszor több luminális sejt volt a prosztatata epitheliumában, mint bazális sejt. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi közleményekkel (39). Szintén hasonló következtetésre jutottunk a korábbi immunhisztológiai vizsgálatokkal a sejtmagi androgén expressziót, a PSA-t és PAP-t illetően. A differenciált luminális prosztatata epitheliumsejtek erősen expresszálták a PSA-t és a PAP-t, míg ez az ondómirigyekben hiányzott.

Az NE sejtek szerepe nem ismert. Számos tanulmány felvetette a neuropeptidok növekedés-stimuláló szerepét a BPH és a prosztatatarak kialakulásában (13, 31, 38). A mi megfigyeléseink szerint a perifériás és átmeneti zónákban hasonló számban fordulnak elő NE sejtek, míg ennél kevesebb NE sejt fordul elő a centrális zónában és teljesen hiányzik az ondómirigyekből. A chromogranin A-pozitív NE sejtek szignifikánsan nagyobb számban fordultak elő a perifériás zónában, mint a centrális zónában. A mi eredményeink eltérnek azon vizsgálócsoport eredményeitől, akik sztereológias számítással tízszer nagyobb sejtszámot észleltek az átmeneti zónában, mint a perifériás vagy centrális zónákban (31). Az NE sejtek különös módon igen nagy arányban voltak jelen az utriculus prostaticus területében,

ahol is a NE sejtek aránya tízszer nagyobb volt, mint a prosztata egyéb részein (10, 13, 38).

A korábbiakban az általunk használt antitestek közül kettő mutatott eltérő expressziót a zónák között. A laktoferrin expresszió erősebb és sűrűbb volt a CZ-ban, de ritka és gyengébb a PZ-ban. Az általunk észlelt festődés alátámasztja a korábbi eredményeket (28). PNA festéssel viszont nem találtunk egyértelmű éles különbséget a zónák festődése között. A korábbi eredményekkel (25) ellentétben erős bazális festődést találtunk a PZ-ban. Két másik antigén, mely eltérő expressziót mutat a zónák között, a pepszinogén II (29) és a tPA (30). Mindkét antigén kimutatható volt a CZ-ban és igen halványan volt festhető a PZ-ban. A különbség oka az lehet, hogy mi formalinnal fixált szövetet vizsgáltunk, míg mások Bouins-oldatot használtak a fixációra.

Korábbi vizsgálatok szerint az ösztrogénreceptor- α és - β is eltérő eloszlást mutat a zónák között (18, 34). Hasonlóan az α 1-adrenoreceptorok is eltérően expresszálódnak a zónákban (14).

McNeal és munkatársai tanulmányukban tíz lektint vizsgáltak (25), hogy az ondómirigyeket és a prosztata perifériás és centrális zónáit összehasonlítsák. Egyetlen kivétellel a centrális zóna és az ondómirigy festődése azonos volt, alátámasztva a két szövet egységes embriológiai eredetének elméletét. Jelen vizsgálatunkban a CZ a proszta-

tára jellemző fehérjét expresszált (PSA, PAP), ellentétben az ondómirigyekkel. A NE sejt-festődést vizsgálva a centrális zóna jobban hasonlít a prosztata két másik zónájához, mint az ondómirigyekhez. Annak ellenére igaz ez, hogy 50%-kal kevesebb NE sejt látható az ondómirigy epitheliumában, mint a perifériás és átmeneti zónában. A laktoferrin-festődés fele olyan mértékű volt a CZ-ban, mint az ondómirigyekben, a PZ-ban csak igen minimális festődés volt megfigyelhető.

A magas BPH- és prosztatarák-előfordulás a transitionális és perifériás zónákban, illetve az alacsony mirigyrák-előfordulás a centrális zónában és az ondómirigyekben magyarázható a zónák eltérő sejtkinetikájával. A Ki-67-pozitív epithelialis sejtek aránya 50%-kal alacsonyabb a CZ-ban és az ondómirigyekben. Egy életöltő során ez már igen tekintélyes különbség a zónák között a sejtek ciklikus megújulását tekintve. Bár a konkrét számok eltérnek, hasonló megfigyelésre jutottak más kutatók a centrális és a perifériás zónák összehasonlításakor (3). A mi eredményeinkkel ellentétben a transitionális zóna sejtkinetikája a centrális zónához volt hasonló.

Végző következtetésünk, hogy a centrális zóna mind a perifériás zónához, mind az ondómirigyhez hasonlatos jeget hordoz. A perifériás és átmeneti zónához képest alacsonyabb sejt „turnover” magyarázhatja a betegségek előfordulási gyakoriságának eltéréseit a zónák között.

Irodalom:

1. Arenas MI, Romo E, de Gaspar I et al: A lectin histochemistry comparative study in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma. *Glycoconj. J.* 16:375-382, 1999
2. Chan PS, Chan LW, Xuan JW et al: In situ hybridization study of PSP94 (prostatic secretory protein of 94 amino acids) expression in human prostates. *Prostate* 41:99-109, 1999
3. Colombel M, Vacherot F, Diez SG et al: Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.* 82:380-385, 1998
4. Colombo P, Patriarca C, Alfano RM et al: Molecular disorders in transitional vs. peripheral zone prostate adenocarcinoma. *Int. J. Cancer* 94:383-389, 2001
5. Erbersdobler A, Fritz H, Schnoger S et al: Tumour grade, proliferation, apoptosis, microvessel density, p53, and bcl-2 in prostate cancers: Differences between tumours located in the transition zone and in the peripheral zone. *Eur. Urol.* 41:40-46, 2002
6. Erbersdobler A, Huhle S, Palisaar J et al: Pathological and clinical characteristics of large prostate cancers predominantly located in the transition zone. *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* 5:279-284, 2002
7. Franks LM: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. *Ann. R. Coll. Surg.* 14:92, 1954
8. Gil Vernet S: *Biología y Pathología de la prostata.* Madrid: Paz-Montalvo, 1993
9. Grignon DJ, Sakr WA: Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: Are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? *J. Cell Biochem.* 19(Suppl):267-269, 1994
10. Guy L, Begin LR, Al Othman K et al: Neuroendocrine cells of the verumontanum: A comparative immunohistochemical study. *Br. J. Urol.* 82:738-743, 1998
11. Hricak H, Dooks GC, McNeal JE et al: MR imaging of the prostate gland: Normal anatomy. *Am. J. Roentgenol.* 148:51-58, 1987
12. Hudson DL, Sleeman J, Watt FM: CD44 is the major peanut lectin-binding glycoprotein of human epidermal keratinocytes and plays a role in intercellular adhesion. *J. Cell Sci.* 108:1959-1970, 1995
13. Islam MA, Kato H, Hayama M et al: Are neuroendocrine cells responsible for the development of benign prostatic hyperplasia? *Eur. Urol.* 42:79-83, 2002
14. Kobayashi S, Demura T, Nonomura K et al: Autoradiographic localization of alpha 1-adrenoceptors in human prostate: Special reference to zonal difference. *J. Urol.* 146:887-890, 1991
15. Kobayashi S, Tang R, Wang B et al: Localization of endothelin receptors in the human prostate. *J. Urol.* 151:763-766, 1994
16. Koslin DB, Kenney PJ, Koehler RE et al: Magnetic resonance imaging of the internal anatomy of the prostate gland. *Invest. Radiol.* 22:947-953, 1987
17. Krill D, DeFlavia P, Dhir R et al: Expression patterns of vitamin D receptor in human prostate. *J. Cell Biochem.* 82:566-572, 2001
18. Leav I, Lau KM, Adams JY et al: Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am. J. Pathol.* 159:79-92, 2001
19. Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST et al: Prostate cancer: Transrectal ultrasound and pathology comparison. A preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer. *Cancer* 67:1132-1142, 1991
20. Lowsley OS: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am. J. Anat.* 13:299-349, 1912
21. McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49:347-357, 1968

22. McNeal JE: Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 17:11-16, 1981
23. McNeal JE: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2:35-49, 1981
24. McNeal JE, Leav I, Alroy J et al: Differential lectin staining of central and peripheral zones of the prostate and alterations in dysplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 89:41-48, 1988
25. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS et al: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol.* 12:897-906, 1988
26. Mirowitz SA, Hammerman AM: CT depiction of prostatic zonal anatomy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 16:439-441, 1992
27. Reese JH, McNeal JE, Goldenberg SL et al: Distribution of lactoferrin in the normal and inflamed human prostate: An immunohistochemical study. *Prostate* 20:73-85, 1992
28. Reese JH, McNeal JE, Redwine EA et al: Differential distribution of pepsinogen II between the zones of the human prostate and the seminal vesicle. *J. Urol.* 136:1148-1152, 1986
29. Reese JH, McNeal JE, Redwine EA et al: Tissue type plasminogen activator as a marker for functional zones, within the human prostate gland. *Prostate* 12:47-53, 1988
30. Santamaria L, Martin R, Martin JJ et al: Stereologic estimation of the number of neuroendocrine cells in normal human prostate detected by immunohistochemistry. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 10:275-281, 2002
31. Sommer FG, McNeal JE, Carrol CL: MR depiction of zonal anatomy of the prostate at 1.5 T. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 10:983-989, 1986
32. Thiel R, Effert P: Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. *J. Urol.* 168:1891-1896, 2002
33. Tsurusaki T, Aoki D, Kanetake H et al: Zone-dependent expression of estrogen receptors alpha and beta in human benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:1333-1340, 2003
34. Van de Voorde WM, Van Poppel HP, Verbeken EK et al: Morphologic and neuroendocrine features of adenocarcinoma arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *Mod. Pathol.* 8:591-598, 1995
35. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L: Anatomy of the prostate: Review of the different models. *Eur. Urol.* 20:261-268, 1991
36. Villers A, Terris MK, McNeal JE et al: Ultrasound anatomy of the prostate: The normal gland and anatomical variations. *J. Urol.* 143:732-738, 1990
37. Wernert N, Kern L, Heitz P et al: Morphological and immunohistochemical investigations of the utriculus prostaticus from the fetal period up to adulthood. *Prostate* 17:19-30, 1990
38. Wernert N, Seitz G, Goebels R et al: Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in the human prostate. *Pathol. Res. Pract.* 181:668-674, 1986

FUN XV., UROFARSANG

2006. február 24-25.

Idén a XV. FUN helyszíne a budapesti Thermal Hotel Hélia volt, a bái szezonban, ismét az Urofarsang keretein belül került megrendezésre. A regisztrált csaknem négyszáz résztvevő felülmúlta a megelőző évek érdeklődését is. Mint minden évben, most is a környező országok professzorai tartottak előadásokat, *Romics Imre* professzor megnyitóját követően.

Az első téma az „Újabb eredmények az urológiában” volt. A horvát származású *Darkó Kröpl* (Essen) előadása ezer radikális prostatectomia tapasztalatairól szólt, a hatalmas betegszám már önmagában tanulságokat hordozott. *Valanszky László* (Kassa) „A kísérletes húgysavkő-képződés és ennek gyakorlati hasznosítása a megelőzésben” címmel tartott nemcsak elméleti tartalommal megtöltött előadást. Nem is olyan régen még klinikánk munkatársa volt *Hoznek András*, aki most a párizsi orvosegyetemen tölt be vezető funkciót. Nagy érdeklődéssel kísért témája a laparoscopia oktatása volt. A szemléletes, videó-bejátszásokkal is tarkított prezentáció sokak, a módszert elsajátítani kívánók örömeire szolgált.

A szünet utáni, nem szakmai tartalmú rész idei meghívott vendége *Szörényi Levente* volt. Gondolatébresztő témája a „Színház és a történelem”. Bizony minden szóra gondosan oda kellett figyelni, a sokakhoz közeli mondanivalót csak így lehetett pontosan megérteni. A művész is érezte minden mondat súlyát, ezért is olvasta fel előadását.

A második tudományos rész apropója: „Bécs bemutatkozik”. Három bécsi professzor beszélt fő érdeklődési területéről: *Michael Rauchenwald* a vese szervmegőrző sebészetéről, *Walter Stackl* a radikális perinealis prostatectomiáról, *Otmar Zechner* a komplikált ureterszűkületek sebészetéről tartott beszámolót.

A harmadik tudományos téma a sokakat érintő hiperaktív hólyag volt.

A *Simon Zsolt* összefoglaló előadása után következő két előadás témája: egy új gyógyszer (*Vesicare**) előnyei és bevezetése hazánkban (*Francois Haab*, Párizs; *Milák Mária*, Budapest).

Az utolsó tudományos részben *Pajor László* professzor a tünetszegény vesegennyedésekről, ezek diagnosztikájáról és terápiájáról tartott mindenki számára értékes összefoglalót. Ezt két gyógyszerimertetés követte, *Romics Imre* professzor a PDE5-gátlók hatékonyságának változó szemléletéről, *Géczi Lajos* a Gemzar® szerepéről beszélt a húgyhólyag daganatainak kezelésében.

Még délután 5 óraker is tele volt a terem, és aki a maradás mellett döntött, jól tette.

Immár húsz éve, hogy *Tankó Attila* sajátos humorral átszőtt videófilmje külföldjait nyert az Európai Urológus Kongresszuson. Újra lejártszásakor – rövid bevezetőt követően – most is jókat tudunk mulatni.

Mint ahogy mulatság jellemezte az esti, kissé formabontó bált is. Ezen a helyszínen ez volt az utolsó, hiszen a nagyszámú érdeklődőre való tekintettel jövőre új, nagyobb befogadó képességű épületben rendezhető meg az esemény.

Új szín volt a *Tóth Csaba* professzor legszebb, már-már művész-fotóiból rendezett kiállítás.

Aki másnap korán kelt, gyorsan felébredhetett, hiszen az urológiai finanszírozás volt az első téma (*Fábos Zoltán*). Ha nehéz volt is megérteni (és ez nem az előadó hibája!), gyakorlati rálátást mindenképpen adhatott a „piszkos anyagiakról” ez a néhány perc.

A következő előadó *Pintér Olivér* volt, aki az előrehaladott prosztatarák genetikájáról és a kezelés lehetőségeiről szólt, ezt követte *Hamvas Antal* ismertetője az evidence based fitoterápiáról a prosztata betegségeiben.

Idén 22 poszter szerepelt a szekcióban, a bemutatókat *Tóth Csaba* professzor moderálta.

Idén tehát kinőtünk régi helyünket, a Hélia Thermal Szállót, jövőre újra Urofarsang, amely új környezetben, már tervezett (kellemes) meglepetésekkel vár mindenkit.

dr. Szűcs Miklós

Hólyagrák radiokemoterápiája

Patyánik Mihály dr.¹, Takácsi Nagy László dr.¹, Nagy Péter dr.², Mayer Árpád dr.¹

*Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, ¹Fővárosi Onkoradiológiai Központ;
²Sebészeti-Érsebészeti Osztály*

Az izmot infiltráló hólyagrák terápiája korábban egyedül a radikális cystectomy volt. Az 1980-as évektől kezdtek el alkalmazni a kombinált terápiát (TUR + radiokemoterápia) szervmegőrzés céljából. Megfelelően szelektált beteganyagban kombinált kezeléssel a cystectomiához hasonló terápiás eredmények érhetők el, a vizelettartás megőrzésével. Így jelentősen javítható a betegek életminősége.

Kulcsszavak: hólyagrák, radiokemoterápia, szervmegtartás

Radiochemotherapy bladder cancer

Previously, the therapy of muscle-invasive bladder cancers was radical cystectomy. The application of the combined therapy (TUR + radiochemotherapy), in order to preserve organs, has been started in the 1980's. With the application of combined therapy on a properly selected range of patients similar to the cystectomy results can be achieved while in the same time preserving the bladder function. This way the patients' quality of life can be improved considerably.

Key-words: bladder cancer, radiochemotherapy, organ preservation

Bevezetés

A hólyagrák a második leggyakoribb urogenitalis daganat. Európában 73 000, az USA-ban 56 000 új esetet diagnosztizálnak évente. A tumorok 85%-a transitiocellularis szövettanú. Az évek során 15-25%-uk válik invazív daganattá.

Az invazív daganatok standard kezelése Európában és az USA-ban egyaránt a radikális cystectomy, melyhez gyakran társul korai és késői műtéti szövődmény és a hólyag elvesztésével járó életminőség-romlás.

A radikális cystectomy a 90%-os ötéves lokális kontroll mellett 40-60%-os túlélést biztosított, melyben az összes stádium benne foglaltatik. Tekintettel a cystectomiát követő életminőség-rosszabbodásra és a relatíve alacsony túlélési eredményekre, jogosan vetődött fel az igény olyan alternatív terápiás lehetőségek alkalmazására, melyek jobb életminőséget biztosítanak, a túlélési eredmények romlása nélkül. A 80-as évektől kezdve jelentek meg közlemények olyan vizsgálatokról, melyek célja a hólyagfunkció megőrzése volt. Ezt a tendenciát erősítette a más lokalizációban (emlő, rectum, fej-nyaki régió) sikeresen alkalmazott szervmegtartó technikák térhódítása. A transitiocellularis hólyagrák sugár- és kemoszenzitívnek számít. A sugárkezelést önmagában először azoknál a betegeknél alkalmazták jó terápiás effektussal, akiknél sebészeti beavatkozás

valamilyen ok miatt nem volt kivitelezhető. A kemoterapeutikumok közül a cisplatin, methotrexat, doxorubicin, vinblastin bizonyult hatékonynak. Alkalmazásukkal a 40-70%-os válaszadási rátával a radikális cystectomiát megközelítő eredményt sikerül elérni. A leghatékonyabbnak a cisplatin bizonyult. Ennek ellenére az önmagában alkalmazott sugár- vagy kemoterápia nem volt képes a radikális cystectomiához hasonló terápiás eredményeket produkálni. Logikus lépésnek tűnt a két terápiás modalitás kombinálása. A kombinált kezeléssel belül a radiokemoterápia alkalmazásának számos előnye van. A kemoterápia megakadályozhatja a repopulációt a sugárkezelés ideje alatt, mint sugárérzékenyítő fokozhatja az irradiáció hatékonyságát, a távoli metasztázisok eliminálásával javíthatja a terápiás eredményt (1-6).

Jelenleg alkalmazott módszer és eredmények

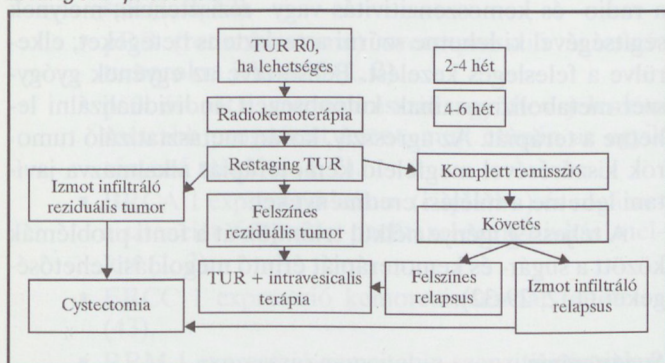
Az 1980-as évektől kezdve számos vizsgálat történt, mely a kombinált kezelés hatékonyságát volt hivatott alátámasztani. A kezelési stratégia az esetek döntő többségében azonos volt. A maximális radikalitású TUR-t követte a sugárterápia, melynek összdózisa 55-65 Gy (1,8-2 Gy/die) volt. A kemoterápia gerincét a cisplatin képezte, melyet alkalmanként 5-FU-val kombináltak (1-11). A kombinált kezeléssel 50-70%-os komplett remissziót, 50-70%-os túl-

élést lehetett elérni, és ami talán a legfontosabb, a jól funkcionáló hólyaggal való ötéves túlélés megközelítette az 50%-ot, azaz az öt évet megélt betegek közel 70%-a számára biztosítható volt a jó hólyagfunkció és az ezzel szorosan összefüggő jó életminőség (1-20).

Európában a Sauer és munkatársai által megalkotott ún. Erlangeni protokoll terjedt el a napi gyakorlatban (5-7). A kombinált kezelésre a betegeket az alábbi szempontok alapján választották ki (4-6):

- Transitiocellularis vagy laphámsejtes carcinoma
- Izmot infiltráló tumor (T2-T4)
- High risk T1-es tumor
 - T1, G3
 - Reziduum a TUR után, nem resecálható
 - Multifokális tumor
 - A tumor alapja 5 cm-nél nagyobb átmérőjű
 - Többszörös recidíva
- Nincs távoli metastázis
- A beteg korábban nem részesült irradiációban

1. ábra
Erlangeni protokoll



A TUR-t 2-4 hét múlva követi a radiokemoterápia. A kismencedei dózis 50,4 Gy (1,8 Gy/die), majd megszakítás nélkül folytatják az irradiációt már csak a hólyag területére R0 resectio esetén 55,8 Gy-ig, R1, R2 resectio esetén 59,4 Gy-ig. A sugárterápia 1. és 5. hetében kerül sor a kemoterápiára, öt napig napi 25 mg/m² cisplatin vagy 65 mg/m² carboplatin formájában. A kezelés eredményességét a 4.-6. héten elvégzett TUR és vizeletcitológia segítségével ellenőrzik. A kezelés komplettálását követően a betegek 20-30%-ánál kell számítani lokális recidíva kialakulására, illetve a komplett remisszióban lévő betegek követése során szintén 20-30%-ban jelentkezik lokális recidíva vagy új tumor. Ezekben az esetekben a lokális recidívák 50%-a felszínes elváltozás. Amennyiben a TUR komplett (R0), az excisio és az esetlegesen intravesicalisan alkalmazott kemo- vagy immunterápia definitív ellátásnak minősíthető, nem szükséges a radikális cystectomia alkalmazása. Elengedhetetlen azonban a betegek szoros követése. Az izmot infiltráló tumor esetén, az Erlangeni protokollnak megfelelően, a cystectomia elvégzése ajánlott. A reci-

dívák általában két éven belül jelentkeznek, 67%-uk az eredeti tumor helyén. A felszínes recidívák miatt konzervatív ellátásban részesített és a tünetmentes betegek ötéves túlélése között nem volt különbség (68% vs. 69%). A funkcionáló hólyaggal vizsgált ötéves túlélések között már jelentős különbség volt tapasztalható (61% vs. 34%). A vizsgálatok során az egyik legfontosabb prognosztikai faktornak a TUR komplett voltát találták. Az ötéves túlélés R0, R1, R2 esetén 81%, 53%, illetve 31% volt. Befolyásolja az elért terápiás eredményt az alkalmazott kemoterápia fajtája is. A cisplatin és a carboplatin hatékonyságának összehasonlítása esetén az ötéves túlélés 62% vs. 45%, a funkcionáló hólyaggal való túlélés 47% vs. 40% volt. Tovább javítható a terápiás eredmény, ha a cisplatin nem monoterápiában alkalmazzuk, hanem 5-FU-val kombináljuk. Az ötéves túlélés 62%-ról 65%-ra, a funkcionáló hólyaggal való túlélés 47%-ról 54%-ra emelkedett (1, 2, 5-8, 11-13, 19, 21).

Shiplely és munkatársai, illetve az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) az utóbbi 15 évben tíz befejezett randomizált vizsgálat keretén belül vizsgálta a hólyagmegőrző terápia lehetőségeit infiltráló hólyagtumorok esetében. A terápiás eredmények hasonló tartományban mozogtak, mint az erlangeni iskola, illetve az európai tanulmányok eredményei. A kezelési stratégia alapelveit tekintve azonos az erlangeni iskolával, de meg kell említenünk néhány különbséget is. Az RTOG által alkalmazott kezelési sémában a TUR után szintén radiokemoterápiát alkalmaznak, de az irradiációt csak 40 Gy dóziséig folytatják. Néhány hetes szünetet követően történik a restaging (TUR). Reziduális tumor esetén radikális cystectomiát végeznek. Csak a komplett remisszióban lévő betegeknél folytatják a radiokemoterápiát 60-64 Gy-ig. A módszer előnyei közé sorolják, hogy korán kiszűrhető a radiokemoterápiára nem reagáló tumorok, ugyanakkor a „lassan reagáló” tumorok esetén is megtörténik a cystectomia, ezzel elvész az esetleges szervegtartás esélye. Egyes szerzők szerint az elnyújtott kezelési idő és a terápiás szünet is ronthatja a kezelés hatékonyságát (1, 3, 4, 10, 11, 14-18, 20, 22, 23).

Az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Központjában 1998 óta kezelünk hólyagrákos betegeket radiokemoterápiával. A korai eredményekről közleményben számoltunk be. Ebben a közleményben elsősorban egy szelektív radiokemoprotektív szer, az Amifostine® alkalmazásának lehetőségeiről írtunk. Az Amifostine® alkalmazásától a korai és késői szövődmények számának csökkenését reméltük. A kislétszámú betegcsoport miatt az egyértelmű pozitív hatásra vonatkozó véleményt nem mondhattuk ki. Az Amifostine® napi gyakorlatban való használatát igen jelentősen gátolja magas ára és a bonyolult alkalmazási mód. Az azóta eltelt időben közel 80 beteget kezeltünk radiokemoterápiával, ez az anyag jelenleg feldolgozás alatt van. A publikációra kerülő eredményeink jelentős része historikusnak tekinthető. Ez két okra vezethető vissza. Az első, hogy az utóbbi

években jelentősen javultak a technikai feltételek, melyeknek köszönhetően lehetővé vált a terápiás dózis emelése a mellékhatások csökkentése mellett. A másik ok pedig, hogy a közel 80 beteg beválasztása gyakorlatilag hét évig tartott a kezelési móddal szembeni fenntartások miatt. A közeljövőben lehetővé válik új, hatásosabb kemoterapeutikumok alkalmazása is. Szintén nagyon fontos szempont, hogy a betegek összetétele kedvező irányban változott (alacsonyabb stádium, radikális TUR stb.) (24, 25).

2. ábra Betegek klinikai és patológiai adatai

PARAMÉTEREK	ESETSZÁM	%
Kezelt beteg	76	100
<i>Nem</i>		
Nő	17	22
Férfi	59	78
<i>Kor</i>		
Átlag	63 év	
Range	40-81 év	
<i>Lokális tumorstátusz</i>		
Primer	48	63
Recidív	28	37
<i>Tumorátmérő</i>		
5 cm-nél kisebb	49	64
5 cm-nél nagyobb	27	36
<i>Tumor jellege</i>		
Szoliter	63	83
Multiplex	13	17
<i>Hydronephrosis</i>		
Beavatkozást nem igénylő	9	12
Nephrostoma unilaterális	4	5
Nephrostoma bilaterális	3	4
<i>Tumorstátusz</i>		
T1	11	15
T2	23	30
T3	35	46
T4	7	9
<i>Grading</i>		
1	1	1
2	23	30
3	52	69
<i>Nyirokcsomóstátusz</i>		
N0(X)	68	89
N+	8	11
<i>TUR-ok száma</i>		
Átlag	2,1	
Range	1-9	
<i>TUR-ok eredményessége</i>		
R0	13	17
R1	3	4
R2	31	41
RX	29	38

A jó technikával végrehajtott irradiáció közben jelentkező cystitis és enteritis tüneti szerekllel uralható volt, és általában a kezelés befejezését követően 2-3 hét múlva szánalódott. A G3 súlyosságú cystitisek száma 5%, az enteritiseké pedig 10% alatt volt. Amennyiben a betegek anamnézisében több TUR és intravesicalis kezelés szerepel, súlyosabb korai és késői mellékhatásokra kell számítani.

Gyakrabban jelentkezett enteritis, ha a célvolumen paraaorticus régiót is magában foglalta. A későbbi súlyos komplikációk száma emelkedett, ha a hólyagra leadott sugárkezelés dózisa meghaladta a 65 Gy-t. Sugárkezelés után a hólyagcontractura valószínűsége 1-3% között mozog, mely műtét indikációja lehet (21, 26). Súlyos késői gastrointestinalis mellékhatások 3-4%-ban jelentkeztek. A betegek 75%-a jól funkcionáló hólyagról tett említést. A kombinált kezelésben részesített férfiak szexuális funkciói jobbak voltak, mint a radikális cystectomiában részesítettek. A kezelés alatt inkább akut hematológiai mellékhatásokra kell számítanunk. Általában 5-10%-ban észleltek G3-as leukopeniát, thrombocytopeniát. Carboplatin alkalmazása esetén a G3-G4-es thrombocytopenia gyakrabban jelentkezett (1, 2, 7, 12, 14, 26-28).

Megoldásra váró problémák, új lehetőségek

A kiterjedt hólyagrák radiokemoterápiájának ideális sémáját még nem határozták meg. Nagy előrelépést jelentene, ha a terápia megkezdése előtt meghatározható lenne a radio- és kemoszenzitivitás vagy -rezisztencia, melynek segítségével ki lehetne szűrni a rezisztens betegeket, elkerülve a felesleges kezelést. Felismerve az egyének gyógyszer-metabolizmusainak különbségeit, individualizálni lehetne a terápiát. Az agresszív, korán metasztatizáló tumorkiszűrésével megfelelő kemoterápiát alkalmazva javítani lehetne a túlélési eredményeket.

A teljesség igénye nélkül tekintjük át a fenti problémák között a sugár- és kemoterápiát érintő megoldási lehetőségeket (1, 2, 29-32).

Sugárterápia

- Dózis kérdése: A hagyományos frakcionálás mellett az alkalmazott dózisonak el kell érnie az 57-60 Gy-t (22, 34).
- Hipofrakcionálás: A hagyományos frakcionálással jobb eredményeket lehet elérni, mint a hipofrakcionálással. Palliatív beavatkozásként, idős, elesett betegek kezelésére ajánlják a heti 1x6 Gy alkalmazását 36 Gy-s összdózisban (1, 2, 34).
- Hiperfrakcionálás: Nagy valószínűséggel kedvezően befolyásolja a terápiás eredményeket (1, 2, 35, 36).
- Korszerű besugárzás-tervezés és besugárzási technikák: Alkalmazásuk lehetővé teszi a dózisémelésen keresztül a terápiás effektus javítását, ugyanakkor csökkentve az ép szövetek sugárterhelését csökken a szövődényráta is (1, 2, 32).
- Radioprotektív szerek alkalmazása: Szelektíven védik az ép szöveteket (1, 2, 32).
- Sugárérzékenyítők:
 - Kemoterapeutikumok: Legígéretesebbnek a gemcitabin és a taxanok tűnnek. A kombinált kezelé-

sen belüli eredményességüket jelenleg vizsgálják (RTOG 99-06, RTOG 02-33) (1, 2, 8, 29).

- Epidermal growth factor (EGF) receptor aktivitás befolyásolása (37, 38).
- Farnesyltransferase inhibitorok alkalmazása (39).
- Prognosztikai faktorok: A BRCA 1 expresszió sugár- és cisplatin-rezisztenciát feltételez (1, 2).

Kemoterápia

- Új kemoterapeutikumok: Gemcitabin, taxanok, piritrexim (orális antimetabolit), pemetrexed (multitargeted antifolát), vinflunin (szintetikus vinca alkaloid) alkalmazása ígéretesnek tűnik (1, 2, 8, 40).
- Neoadjuváns kemoterápia: 11 randomizált vizsgálat közül 3 pozitív, 8 negatív eredménnyel zárult (1, 2, 18, 41).
- Adjuváns kemoterápia: 5 randomizált vizsgálat közül 2 pozitív, 3 negatív eredménnyel zárult (1, 2).
- Prognosztikai faktorok:
 - p53-mal kapcsolatos eredmények ellentmondások (1, 2, 42).
 - pRB (retinoblastoma) overexpresszió agresszív tumorokra jellemző (1, 2).
 - p53 és pRB overexpresszió együttes jelenléte rosszabb prognózist jelent, mint csupán az egyik tényező megléte (1, 2).
 - BRCA 1 expresszió kemo- (cisplatin-) és sugárrezisztenciát feltételez paclitaxel-szenzitivitás mellett (1, 2).
 - ERCC 1 expresszió kemorezisztenciát feltételez (43).
 - RRM 1 expresszió gemcitabin-szenzitivitást jelezhet (1).
 - P-glikoprotein, glutathion, metalloproteináz expresszió kemorezisztenciát jelezhet (42, 44).
 - NER (nucleotide excision repair) overexpresszió cisplatin-rezisztenciát feltételez (45).
 - Apoptosis index: Kezelés előtti magas érték esetén jó terápiás eredmény várható (46).

Jelenleg nincs a napi rutinban széles körben alkalmazható prognosztikai index, de az eredmények optimizmusra adnak okot.

Konklúzió

Sajnálatos módon a radikális cystectomiát és a TUR-t követő radiokemoterápiás kezelést, mint terápiás módsze-

reket, közös randomizált vizsgálatban még nem hasonlították össze. A beteg-beválasztási kritériumok különbözősége miatt a két terápiás modalitás randomizált vizsgálatának eredményei csak korlátozott mértékben vehetők össze. Ez vonatkozik a Stein és munkatársai által publikált, az irodalomban gold standardnak számító tanulmányra is (47). 1971 és 1997 között 1054 beteget kezeltek radikális cystectomiával. Az öt-, illetve tízéves túlélés 60%, illetve 43% volt. Nehezíti az összehasonlítást, hogy a kezelt betegek 20%-ánál (213 betegnél) a tumorstátus T0, Ta, Tis volt. 112 beteget kizártak a vizsgálatból inoperabilitás vagy a műtét alatt észlelt disszemináció miatt. A referenciának számító RTOG, erlangeni és bostoni radiokemoterápiás vizsgálatok során a korai nem-invazív tumoros betegeket nem vonták be, illetve a radikális sebészeti beavatkozásra nem alkalmas pácienseket nem zárták ki a vizsgálatból. Tehát egy jó prognózisú betegcsoportot kizártak a vizsgálatból, ugyanakkor egy kedvezőtlen prognózisú betegcsoport kezelését felvállalták. Ez természetesen jelentősen befolyásolja az ösztülélési eredményeket. Amennyiben összehasonlítjuk a radikális cystectomia és a radiokemoterápia ötéves ösztülélési eredményeit, gyakorlatilag nem észlelünk statisztikai különbséget: 74% vs. 75%. Hasonló eredményre jutunk a T1-es tumorok esetében is: 47% vs. 45%. Ezek figyelembevételével is úgy tűnik, hogy megfelelően szelektált beteganyagban kombinált kezeléssel a radikális cystectomiával azonos terápiás eredmények érhetők el, jó hólyagfunkció biztosítása mellett (1, 2, 4-6).

A modern terápiás elvek érvényesülése érdekében a fejlett országokban az onkológiai betegek kezeléséről nagyon sok lokalizációban onkológiai csapatok döntenek. Ez az örvendetes tendencia már sok helyen Magyarországon is tapasztalható. A csapaton belül a különböző szakmák álláspontjainak ütköztetésén keresztül lehet kialakítani a beteg számára legkedvezőbb, komplex kezelési stratégiát. A csapaton belül egyenértékű szakemberek tevékenysége kapcsolódik össze egy terápiás egységgé, pl. a diagnózis felállítása közösen történik a képalkotó szakemberek, patológusok, illetve az urológusok segítségével. A TUR elvégzése természetesen az urológus feladata, melyet az onkológus által végzett radiokemoterápiás kezelés követhet. A beteg követése ismételt az urológus feladata, melynek a képalkotó szakemberek, illetve patológusok segítségével tehet eleget.

Összefoglalva, úgy érezzük, hogy az izmot infiltráló hólyagrákos betegeknél, megfelelően szelektált betegcsoportnál a kombinált radiokemoterápia a radikális cystectomia alternatívája lehet.

Irodalom:

1. Bajorin FD, Bernard H, Bochner HB, Sandler MH, Bellmunt J: Changing paradigms in advanced bladder cancer. American Society of Clinical Oncology, 2005, Educational Book. 41st Annual Meeting May 13-17, 2005, Orlando, FL

2. Rödel C: Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer. *Strahlenther. Onkol.* 180:701-709, 2004
3. Shipley WU, Rose MA: Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 55:2278-2284, 1985
4. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al: Selective bladder preser-

- vation by trimodality therapy for patients with muscular propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates. The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group Experiences. *Semin. Radiat. Oncol.* 15:36-41, 2004
5. Rödel C, Weiss C, Sauer R: Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: The European perspective. *Semin. Radiat. Oncol.* 15:28-35, 2004
 6. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofman A et al: Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19:687-691, 1990
 7. Dunst J, Sauer R, Schrott KM et al: Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30:261-266, 1994
 8. Dunst J, Weigel C, Heynemann H et al: Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlenther. Onkol.* 175(Suppl 3):7-10, 1999
 9. Freiha F, Reese J, Torti FM: A randomized trial of radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* 155:495-499, discussion 499-500, 1996
 10. Houseset M, Maulard C, Chretien Y et al: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J. Clin. Oncol.* 1:2150-2157, 1993
 11. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al: The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 5:471-476, 2000
 12. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al: Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J. Clin. Oncol.* 20:3061-3071, 2002
 13. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R et al: Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40:121-127, 1998
 14. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy and Oncology Group 89-03. *J. Clin. Oncol.* 16:3576-3583, 1998
 15. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 60:62-68, 2002
 16. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 60:62-68, 2002
 17. Tester W, Porter A, Asbell S et al: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG 85-12. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25:783-790, 1993
 18. Tester W, Caplan R, Heaney J et al: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of RTOG phase III trial 8802. *J. Clin. Oncol.* 14:119-126, 1996
 19. Zapatero A, Martín de Vidales C, Marin A et al: Invasive bladder cancer: A single-institution experience with bladder-sparing approach. *Int. J. Cancer* 90:287-294, 2000
 20. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS et al: Organconserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: Future alternatives to radical cystectomy. *Ann. Med.* 32:34-42, 2000
 21. Dunst J, Diestelhorst A, Kühn R et al: Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther. Onkol.* 181:632-637, 2005
 22. Moonen L, van der Voet H, de Nijs R et al: Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: Influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42:525-30, 1998
 23. Zietman AL, Grocela J, Zehr E et al: Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: Management and consequences of T_a, T₁, and T_{is} recurrence within the retained bladder. *Urology* 58:380-385, 2001
 24. Takácsi Nagy L, Páczelt F, Patyánik M, Mayer A: Hólyagatumor radiokemoterápiája szöveti-szerwi védelemmel, illetve anélkül. *Magyar Onkol.* 45:331-333, 2001
 25. Patyánik M, Bucsis T: Hólyagrák radiokemoterápiája. *Uzsoki utcai levelek. Radiokemoterápia* 10:47-52, 2005
 26. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW et al: Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother. Oncol.* 62:215-25, 2002
 27. Zietman AL, Sacco D, Skowronki U et al: Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection chemotherapy and radiation: Results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J. Urol.* 170:1772-1776, 2003
 28. Zeitman A, Skinner E: Quality of life after radical treatment for invasive bladder cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 15:55-59, 2005
 29. Al-Sukhun S, Hussain M: Current understanding of the biology of advanced bladder cancer. *Cancer* 97(Suppl 8):2064-2075, 2003
 30. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L et al: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 95:751-757, 2002
 31. Raghavan D: Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer. *Cancer* 97(Suppl 8):2083-2089, 2003
 32. McBain CA, Logue JP: Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: Treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin. Radiat. Oncol.* 15:42-48, 2005
 33. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE: Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 65:908-912, 1990
 34. McLaren DB, Morrey D, Mason MD: Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother. Oncol.* 43:171-174, 1997
 35. Cole DJ, Durrant KR, Roberts JT et al: A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br. J. Radiol.* 65:792-798, 1992
 36. Stuschke M, Thames HD: Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37:259-67, 1997
 37. Bellmunt J, Hussain M, Dinney CP: Novel approaches with targeted therapies in bladder cancer. Therapy of bladder cancer by blockade of the epidermal growth factor receptor family. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 46(Suppl):S85-S104, 2003
 38. Neal DE, Marsh C, Bennett MK et al: Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: Comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet* 8425:366-369, 1985
 39. Cohen-Jonathan E, Muschel RJ, McKenna WG et al: Farnesyltransferase inhibitors potentiate the antitumor effect of radiation on a human tumor xenograft expressing activated HRAS. *Radiat. Res.* 154:125-132, 2000
 40. Varveris H, Delakas D, Anezinis P et al: Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma. A preliminary report of tolerance and local control. *Anticancer Res.* 17:4771-4781, 1997
 41. Scher HI, Yagoda A, Herr H et al: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J. Urol.* 139:470-474, 1988
 42. Siu LL, Banerjee D, Khurana RJ et al: The prognostic role of p53, metallothionein, P-glycoprotein and MIB-1 in muscle invasive urothelial transitional cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 4:559-565, 1998
 43. Lord R, Brabender J, Gandara D et al: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 8:2286-2291, 2002
 44. Petrylak DP, Scher HI, Reuter V et al: P-glycoprotein expression in primary and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann. Oncol.* 5:835-840, 1994
 45. Sarries C, Haura EB, Roig B et al: Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Pharmacogenomics* 3:763-780, 2003
 46. Weiss C, Rödel F, Wolf I, Papadopoulos T, Engehausen GD, Schrott MK, Sauer R, Rödel C: Combined-modality treatment and organ preservation in bladder cancer. Do molecular markers predict outcome? *Strahlenther. Onkol.* 181:213-222, 2005
 47. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J. Clin. Oncol.* 19:666-675, 2001

Gyermekkori kétoldali Leydig-sejtes heredaganat esete

Kovács Péter dr., Kulcsár Dániel dr., Kerényi Gábor dr.

Markhot Ferenc Kórház, Urológia Osztály, Eger

A szerzők egy gyermekkorban előforduló kétoldali Leydig-sejtes heredaganatról számolnak be. Tekintettel ezen daganatok ritka előfordulására, valamint biológiai viselkedésük pontos meghatározásának nehézségére, jelenleg sem a kezelésre, sem az utánkövetésre nem létezik pontos algoritmus.

Kulcsszavak: Leydig-sejtes heredaganat, kétoldali, gyermekkor

Bilateral Leydig-cell tumor of testes in childhood a case report

Authors report a bilateral, Leydig-cell tumor of testes in childhood. Searching for references, it was established, that no exact guideline exists for treating and follow-up.

Key-words: Leydig-cell tumor, bilateral, childhood

Esetismertetés

A nyolcéves fiúgyermeknél kerékpáros balesetet követően elvégzett medence-röntgenfelvétel a scrotumban mindkét oldalon számos inhomogén, kalcifikált képletet írt le (1. ábra).



1. ábra

Vizsgálati leletei:

Fizikális vizsgálat: enyhén túlsúlyos, fiatal fiú. A herék a scrotumban, bennük számos kemény göb tapintható. Másodlagos nemi jelek nem észlelhetők.

Tumormarkerek: normál tartományban (β-HCG: 0,9 mU/ml; AFP: 0,6 IU/ml).

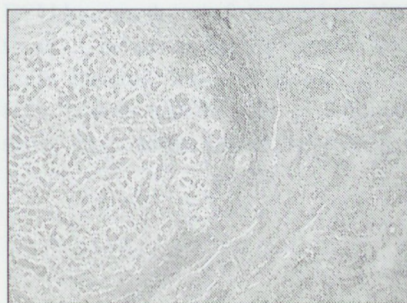
Here UH-vizsgálat: jobb here: 32 mm, durván inhomogén, echoszegény, állományában 5-8 mm-es, hangárnyékot adó, echogén képletek (2. ábra). Bal here: 27 mm, állománya echoszegény, inhomogén, benne néhány 5-7 mm nagyságú, hangárnyékot adó, echogén képlet.

Hasi UH-vizsgálat: a jobb vese felső pólusán 3,5 cm-es cysta. Lymphadenomegalia nem látható.



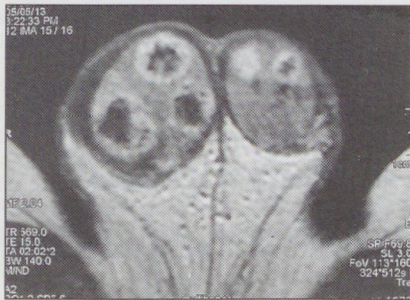
2. ábra

Tekintettel a csecsemőkorban elvégzett jobb oldali hernioplasztikára, bal oldali inguinalis feltárásból nyílt tumorenucléatiót végeztünk gyorsfagyasztott metszet készítésével. Ez Leydig-sejtes heredaganatot igazolt malignitás jelei nélkül, ezért a magas semicastratiótól eltekintettünk (3. ábra). A műtétet követően kiegészítő hormonvizsgálatokat, endokrinológiai konzíliumot kértünk (tesztoszteron, FSH, LH). Valamennyi érték normál tartományon belül volt. A beavatkozást követően hat hónap múlva



3. ábra

ellenoldali percutan herebiopsziát végeztünk, mely azonos szövettani eredményt hozott. Az eltelt 24 hónap óta a beteg panaszmentes. Kontroll here MR-vizsgálat az elváltozások méretében progressziót nem észlelt (4. ábra), mellkasröntgen és hasi UH-vizsgálat ez idáig disszeminációt nem igazolt.



4. ábra

Megbeszélés

A Leydig-sejtes daganatok a gonad stromatumorok közé tartoznak, és a heredaganatok 1-3%-át teszik ki. Megjelenésük többnyire a második és hatodik évtized közé tehető, azonban mintegy 25%-uk a pubertás időszak előtt jelentkeznek. Etiológiájuk tisztázatlan, és – a csírasejtes tumorokkal ellentétben – nem mutatnak összefüggést rejtettségével. Az esetek közel 3%-a bilaterális, szinkron megjelenésű (3). Fizikális vizsgálat során fejlett külső genitáliákat, fokozott genitális szőrnövekedést láthatunk. A betegek gyakran mutáló hangon beszélnek. Szérumtesztoszteron-szintjük emelkedett, vizeletből fokozott 17-ketoszteroid-

ürítés mutatható ki. Szövettani vizsgálat során a malignitás megállapítása igen nehéz, egyetlen biztos kritériumnak a metasztázisok megjelenése tűnik. Egyoldali megjelenési formában ipsilaterális, magas semicastratio javasolt. Azokban az esetekben, amikor az elváltozás mérete kicsi (< 2,5 cm) és/vagy az ellenoldali here valamilyen okból már eltávolításra került, illetve a beteg a nemzőképességéhez mindenképpen ragaszkodik és/vagy elutasítja az androgén-kezelést, szervmegtartó műtét elvégzése indokolt lehet (1, 4, 6). Prepubertás-kori formája nem malignus, bár léteznek esetleírások, mikor a magas semicastratiót követően két év múlva pulmonalis metasztázisok jelentek meg (2).

A mi esetünkben a pontos diagnózis megállapítását nagyban nehezítette, hogy a Leydig-sejtes daganat – „szokásától” eltérően – betegünkönél sem laboratóriumi értékekben, sem klinikai jelekben nem utalt hormonálisan aktív tumorra (5). A kifejezett kalcifikáció sem szokványos, az irodalomban ilyen irányú leírások nem szerepelnek. Nyílt herebiopszia mellett döntöttünk, tisztázandó az elváltozás dignitását. A beteg és szüleinek jó compliance- miatt a castratiótól eltekintettünk, surveillance-t alkalmazunk. Az eddigi observatio során a betegnél távoli áttétek nem jelentkeztek, lokálisan sem észlelhető progresszió. A későbbiekben időszakos hasi MR- és natív mellkas CT-kontrollt tervezünk.

Esetünk különlegessége a kétoldali megjelenés mellett a kiterjedt kalcifikáció, valamint a hormonális inaktivitás. Így elmondható, hogy a gyermekkori Leydig-sejtes heredaganatok nemcsak ritkák, hanem klinikai megjelenésük is jelentősen különbözhet.

Irodalom:

1. Ciftci AO et al: Testicular tumors in children. J. Pediatr. Surg. 36:1796-801, 2001
2. Slama A, Elleuch A, Yacoubi MT, Ben Sorba N, Mosbah AT: Bilateral Leydig cell tumor of the test: A case report. Ann. Urol. (Paris) 37:213-216, 2003
3. Akman H, Ege G, Yildiz S, Cakiroglu G: Incidental bilateral Leydig cell tumor of the testes. Urol. Int. 71:316-318, 2003
4. Pereira Arias JG, Ateca Díaz-Obregón R, Ullate Jaime V, Gutiérrez

- Díez JM, Ramírez Rodríguez MM, Etxezarraga Zuluaga MC, Berreteaga Gallastegui JR: Metachronous contralateral Leydig cell tumor of the testis: Conservative treatment. Actas Urol. Esp. 25:133-138, 2001
5. Masur Y, Steffens J, Ziegler M, Remberger K: Leydigzell-Tumoren des Hodens – klinische und morphologische Aspekte. Urologe (A) 35:468-471, 1996
6. Neubauer S, Heidenreich A: Bilaterale Hodentumoren – Kontralaterale benigne Läsionen beim Keimzelltumoren des Hodens. Urologe (A) 38:282-284, 1999

Az Európai Urológus Társaság (EAU) XXI. Kongresszusa

Ismét Párizs adott otthont az Európai Urológus Társaság (EAU) XXI. Kongresszusának. A több mint 11 ezer regisztrált résztvevő számtalan onkológiai előadás és poszter részleteivel ismerkedhetett meg.

A vesetumороk általános tárgyalásakor a legtöbb szó a resectiókról esett. A 4 cm vagy 30 cm³ vesetumorméret továbbra is választóvonal lehet, bár többen tettek említést az ezt meghaladó méretű tumorok resectiójáról. Ennél még érdekesebb a kisebb méretű daganatok kezelése. A korai diagnosztika eredményeként egyre gyakoribb néhány centiméteres tumorokról tudni, hogy az 1 cm-es tumorok 46%-a, míg a 2 cm-es daganatok 25%-a benignus. A biopszia ilyen kis méreteknél optimális esetben is csak 80%-ban eredményes, esetleges necrosis meglétekor ez a szám ennél is kevesebb lehet. Mivel a vesedaganat amúgy is lassan növekszik, válogatott esetekben (idős, társbetegségekkel bíró, vagy aneszteziológiai problémát jelentő betegeknél) elhangzott az 1-2 cm-es tumorok esetén a daganat követésének, az egyéves duplázódási idő alatti megfigyelésnek az elméleti lehetősége. Amennyiben nem ezt választjuk, alkalmazhatjuk az újabb alternatív lehetőségeket (radiofrekvencia, HIFU, cryoterápia, lézer), amelyekről meglepően sok poszter szólt. A laparoscopos tumorresectio hagyományos kezelésnek számít, nyílt veseműtétekről tumor esetén is egyre kevesebb szó esik. A lymphadenectomia szerepe nem változott, a legtöbb helyen már nem is végzik, prognosztikus értéke az adjuváns kezelés megítélésében van. Ezeket az immunkemoterápiákat egyre gyakrabban adják nem metasztatikus, előrehaladott esetekben is; külön figyelmet kell szentelnünk a daganatos érinvázio jelenlétére. Vesesejtes rák esetén is figyelemre méltó eredményeket értek el a másodvonalbeli kezelésként végzett, angiogenesis gátló anyagokkal.

Amennyiben lehetséges, a metasztatikus RCC is megoperálandó, fél éves túlélési előnnyel járhat.

A hólyagdaganatok témakörében feltűnően sok prezentáció érintette az alapkutatót, ezen belül is a kromoszomális eltérések vizsgálatát. A terápiában lényeges változtatást nem ajánlottak, több szerző gyakrabban alkalmazza az azonnali instillatiót, amelynek hazai megvalósítása financiális probléma is.

Külön fejezetben tárgyalták a ritka, de annál agresszí-

vabb felszínes tumorfélét, a micropapillaris TCC-t. Nem izominvazív formája gyakran ad távoli áttétet.

Az izominvazív tumorok gyógyszeres kezelésénél ismét említették a nagyobb dózisu, stimuláló faktorokkal kiegészített kemoterápiát, a gyengébb állapotú, csökkent vesefunkciójú betegeknél a carboplatin alapú kezeléseket hozták előtérbe. A „gold standard” terápiák mellett ígéretesek az újabb citosztatikus kombinációk – egyelőre csak study szinten.

Penistumor esetén nem változott az a régi igazság, hogy a beteg sorsa a nyirokátét meglétén dől el. Bizonytalanság esetén egyre több helyen végeznek lymphoscintigraphiát, és 4-6 hetes antibiotikum-kezelést követően kontrollt.

Kisebb áttétek meglétekor a bilaterális módosított műtét követendő. Kétoldali tapintható áttéteknél vagy bulky stádiumban a neoadjuváns kemoterápia szerepére hívták fel a figyelmet, egyoldali áttét, nyirokcsomótok-áttöréskor érinvázio esetén az adjuváns kemoterápia követendő.

A posztoperatív nyirokcsorgás idejének csökkentésére a műtét után 5-7 napos immobilitást ajánlottak.

A prosztatarák most is kifogyhatatlan témát jelentett. Külön pro és kontra érvek felállítása zajlott a ritka ASAP esetén folytatott kezelésekről. Az olasz Brausi professzor a fiataloknál gyakran jelentkező kórkép esetén radikális prostatectomia elvégzését javasolta. Érvei között szerepelt a gyakran együttlévő prosztatarák és a tumor későbbi agresszivitása. Gondolatait nagyszámú betegcsoport elemzésével támasztotta alá. Teljesen más argumentumokat sorakoztatott fel a német Hammerer professzor. ASAP esetén ismételt biopsziát javasolt, kétes eredmény esetén P63 vagy AMARCK (alfa-metilacil CoA) alkalmazását ajánlotta. Véleménye szerint a párhuzamosan meglévő tumor valóban radikális kezelést indikál, ez azonban inkább tú a szénakazalban, mint a jéghegy csúcsa.

A daganatok és gyulladások részletes tárgyalása az ESU kurzusokon is folytatódott. Különös érdeklődés övezte az „Update on benign penile and scrotal disorders” témájú kurzust, amelyet Romics Imre professzor tartott, a társelnök és előadó idén is a német Fisch professzor aszszony és az angol David Ralph volt.

dr. Szűcs Miklós

Az Eligard[®] alkalmazása a prosztatatarák kezelésében

A prosztatatarák korai diagnózisának növekedésével a kuratív sebészeti és irradiációs kezelések mellett kifejezettebbé vált az igény a hosszú távú hormonterápiára.

A hormonkezelés korai alkalmazásának indikációja sorsdöntő kérdés, az ígéretes eredmények mellett számolni kell a különböző mértékben fellépő mellékhatásokkal is.

A terápia eredményességének követése itt is a PSA-szint monitorizálásával lehetséges. Nemcsak a palliatív terápia hatásossága mérhető fel, hanem a radikális kezelések után alkalmanként jelentkező relapsus felismerése is lehetséges a PSA rendszeres követésével.

Az első lépésnek mindenképpen a szérumszteszteron-szint csökkentésének kell lennie. Régebben ezt a „gold standard”-nak számító bilaterális orchidectomiával érték el. Ezzel a módszerrel garantáltan biztosítani lehetett a 20 ng/dl alatti terápiás szintet (1).

Az LHRH agonisták bevezetésével az irreverzibilis helyzetet létrehozó kasztráció kiválthatóvá vált, amely nemcsak a biokémiai állapot definitív jellegét változtatta meg, hanem a betegek számára jelentős lelki terhet jelentő sebészi megcsonkítást is elkerülhetővé tette. A szérumszteszteron biztos alacsony szinten tartása a prosztatatarák kezelésének elengedhetetlen követelménye, így az ilyen irányú hatás megbízhatósága a gyógyszer értékének mérvadója.

Az Eligard[®] egy új LHRH agonista készítmény, amely a szérumszteszteron-szint csökkentésére szolgál (2).

Miben más ez a készítmény, mint az egyéb, már alkalmazott, hasonló támadáspontú gyógyszerek?

- Az Európában elérhető, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszerek között a legoptimálisabb költség-vonzatú.
- Speciális anyagbevivő rendszerén keresztül (Atrigel rendszer) a terápiás periódus ideje alatt optimálisan állandósítható az LHRH agonista hatás, ezáltal a szérumszteszteron-szint a kezelés alatt folyamatosan alacsonyan tartható (3).
 - A szérumszteszteron-szint optimális kontrollja valósítható meg, a betegek 100%-ában 50 ng/dl küszöb alatti értéket ér el, ezzel egyedülálló.
 - A betegek 98%-ában kasztrációs szintet biztosít (20 ng/dl szint alatti érték), ami felülmúlja más hasonló anyagok hatékonyságát.
 - Minimális szteszteronszint-áttörési mértéket tesz csak lehetővé (4).
- Az Eligard[®] hatásossági mutatói megegyeznek az egyéb LHRH agonistákéval.
- A szteszteronszint csökkenésével párhuzamosan kiemelkedő PSA válasz érhető el (5).
- A gynaecomastia és a hányinger szignifikánsan kevesebbszer jelentkezik.
- Kisebb fecskendője és rövidebb tűje kényelmesebb alkalmazását biztosítja.
- Minimum kétszeres mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.
- Az injekció helyén létrejövő helyi reakciók ritkábbak, rövidebb idejűek (6).

Irodalom:

1. Oefelein MG, Resnick MI: Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: Is there a best castration? *Urology* 62:207-213, 2003
2. Khan MS et al: An evaluation of pharmacokinetics of leuprolide acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol. Int.* 60:33-40, 1998
3. Chu FM, Jayson M, Dineen MK et al: A clinical study of 22,5 mg LA-2250: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J. Urol.* 168:1199-1203, 2002

4. Perez-Marrero R, Tyler RC: A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert. Opin. Pharmacother.* 5:447-457, 2004
5. Sartor O: Eligard: Leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 61(2 Suppl 1):25-31, 2003
6. Zlotta AR, Abrahamson PA, Debruyne F: Hormone therapy: Improving therapy decisions and monitoring. *Eur. Urol. Suppl* 5:369-376, 2006

Új készítmény a prosztatatarák kezelésében

Az Eligard® hatékonyan csökkenti a tesztoszteron szintet

és alacsonyban is tartja^{1,2}

- A betegek 98%-ánál a tesztoszteron szint csökkenés megfelel a kétoldali orchiectomiának (<20 ng/dl)^{1,2}
- Minimális a tesztoszteron áttörés előfordulása^{1,2}

A kontroll új szintje

eligard®

leuprorelin acetate

ÖSSZEVONT, RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:

Eligard 7,5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz /Eligard 22,5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

Terápiás javallatok: Az Eligard a hormonfüggő előrehaladott prosztatatarák tüneti kezelésére javallt.

Adagolás és az alkalmazás módja: Adagolás felnőtt férfiak részére: Az Eligard alkalmazása csak a betegség kezelésében gyakorlott orvos megfelelő felügyelete mellett folytatható. Az Eligard 7,5 mg havi egyszeri szubkután injekció formájában adandó be, míg az Eligard 22,5 mg szubkután injekció 3 havonként egyszer. A beadott oldat szilárd gyógyszerdepót képez és egy, illetve 3 hónapon keresztül folyamatos leuprorelin-acetát kioldódást biztosít. Az előrehaladott prosztatatarák kezelése az Eligard készítménnyel hosszú távú kezelést igényel és remisszió vagy javulás bekövetkeztékor sem szabad abbahagyni. Az Eligard kezelésre adott válaszreakciót a klinikai paraméterek és a prosztata-specifikus antigén (PSA) szérumszint mérésével kell nyomon követni. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a kezelés első 3 napja során a here-eltávolításon át nem esett betegek többségében a tesztoszteron szint megemelkedett, majd 3-5 héten belül az orvosi kasztrációs szint alá csökkent. Miután a tesztoszteron szint a kasztrációs szintre csökkent, a gyógyszeres kezelés teljes időtartama alatt ezen az alacsony szinten maradt.

Ellenjavallatok: A leuprorelin-acetáttal, más GnRH-agonistával vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A korábban orchiectomián átesett betegek. Az Eligard injekciót nőknek és gyermekeknek adni ellenjavallt.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Az Eligard kezelés kezdetén a tesztoszteron szérumszintje átmenetileg megemelkedik, a tünetek rosszabbodása, vagy új tünetek megjelenése (pl: csontfájdalom, neuropátia, húgyvezeték vagy a hólyag elzáródása) fordulhat elő. Megfelelő anti-androgén kiegészítő alkalmazása a leuprorelin kezelés megkezdése előtt 3 nappal és a kezelés első két-három hetében megfontolandó. Ez a beszámoló szerint a kezdeti tesztoszteron-emelkedés esetleges következményét kivédi. A gerinc- és/vagy agyi metasztázisban, illetve húgyúti elzáródásban szenvedő betegeket a kezelés első hétében szoros megfigyelés alatt kell tartani. A tumoros betegek egy hányada a hormon-kezelésre nem reagál. Ilyen betegeknél az Eligard kezeléssel további javulás nem várható.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Az Eligard kezelés során előforduló mellékhatások főként a leuprorelin-acetát konkrét farmakológiai hatásának, azaz bizonyos hormonszintek növekedésének és csökkenésének a következményei. A leggyakrabban előforduló mellékhatások közé tartoznak a hőhullámok, a rossz közérzet és a fáradtság, valamint műlo helyi irritáció az injekció helyén.

Gyógyszerkölcsönhatások, interakciók: nem ismertek.
A gyógyszerek elkészítésére, beadására, mellékhatások részletes leírására és a gyógyszerészeti adatokra vonatkozóan kérjük szíveskedjen elolvasni a 749/40/05 sz. alkalmazási előírást.

Megjegyzés: * (két kereszt)

Kiadhatóság: II./3.b (Sz),

Támogatás: EU 100%.

TB támogatás alapjául szolgáló ár:

Eligard 7,5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz 29 817 HUF

Eligard 22,5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz 83 327 HUF

Kiadhatóság: II./3.b (Sz)

Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást. OGYI eng. sz.: 749/40/05, 2005. január 24.

Irodalom: 1. Clin Ther 2002; 24:1902-14. 2. J Urol 2002; 168(3):1199-1203. 3. Egészségbiztosítási Közlöny IV. évf. 2005; június – különszám.



astellas
Leading Light for Life

1118 Budapest, Kelenhegyi út 43.
Tel.: (1) 361-4673, Fax: (1) 361-4676

A cefixim jelentősége az urológiai eredetű infekciók kezelésében

A húgyúti és urológiai eredetű fertőzések gyakorisága napjainkban egyre inkább növekszik. Irodalmi adatok szerint a világon évente 150 millió húgyúti infekció keletkezik, amelyek kezelési költsége megközelítően 6 milliárd dollár (1).

Az urológus gyakorlatában az antibiotikum megválasztása sokszor nem egyszerű feladat, függ az infekció jellegétől, komplikációs fokától, a recidívák számától, az esetleges predisponáló tényezőktől, az elkészített antibiogramtól, a vese- és májfunkciós paraméterektől, a társuló betegségektől és ezek gyógyszerelésétől, az esetleges gyógyszerallergiától és egyre inkább a különböző készítmények árától is – hogy csak a legfontosabb tényezőket emeljük ki.

Szaporodnak a nehezen kezelhető iatrogén és nosocomialis infekciók is; az antibiotikum megválasztása, dózisanak és kezelési idejének kijelölése külön gyakorlatot érdemel. Egy biztos: a fenti és az egyéb, nem felsorolt körülményeket is figyelembe véve a terápia megválasztásának minden esetben egyénre szabottan kell történnie (2).

Ésszerű választás lehet a harmadik generációs cefalosporinok alkalmazása. A cefixim a patogének széles spektrumában első vonalbeli kezelésként sikeresen alkalmazható. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* fertőzés esetén klini-

kai eredményessége eléri vagy meghaladja az egyéb cefalosporinokét. Különös aktivitása van a béta-laktamáz vonalra. Farmakodinamikai tulajdonságai lehetővé teszik a napi egyszeri adagolását. Mind felnőtteknél, mind gyermekeknél fellépő húgyúti fertőzésben eredményes, a betegek 94-98%-ában gyógyulást értek el, javulás a többi esetben is bekövetkezett, és csak 1%-ban észleltek eredménytelenséget (3).

Urológiai infekciók mellett sikeresen alkalmazzák egyéb fertőzésekben is, pl. akut és krónikus bronchitisekben. Meggyőző adatok szólnak arról, hogy akut, nem komplikált fertőzések esetén, amikor egyre gyakrabban figyelhetünk meg rezisztenciát (legtöbbször *E. coli* baktérium megléte mellett), a cefixim a választandó első vonalbeli kezelés (4). További rezisztencia meglétekor (pl. *Streptococcus pneumoniae* esetén) a cefixim kombinálása célszerű, legtöbbször az amoxicillint ajánlják.

Gyakran lehet kérdés, hogy az antibiotikum-kezelést milyen formában alkalmazzuk. Húgyúti és egyéb infekció okozta gyenge általános állapot, ismételt hányások esetén nem lehet kétséges a parenteralis kezelés elsődlegessége, amelyet javulás esetén per os alkalmazásra válthatunk. Erre is optimális a cefixim, a klinikai gyakorlatban a kezelés 2-3 napján súlyos fertőzések esetén is lehetséges a váltás egyazon gyógyszer bevitelében (switch therapy), amely a kényelmi okokon kívül jelentős gazdasági előnnyel is járhat (5).

Irodalom:

1. Foxmann B: Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic status. *AMJ* 113(1A):55-135, 2002
2. Romics I: Az antibiotikum kezelés jelentősége és szempontjai a dagatos betegek húgyúti fertőzésében. *Uroonkológia* 1:49-50, 2004
3. Ludwig E: Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy* 44:31-34, 1998

4. Garcia Rodriguez JA: Bacteriological comparison of cefixime in patients with noncomplicated urinary tract infection in Spain. *Chemotherapy* 44:28-30, 1998
5. Hamilton MJ: Cefixime for switch therapy. *Chemotherapy* 44:24-27, 1998

Bakteriális gyulladás

vége.



SUPRAX[®]

A bakteriális
gyulladás
vége.

Vessen véget a krónikus bronchitis akut exacerbációjának!

- kiemelkedő aktivitás Haemophilus influenzae ellen
- nincs ismert interakció
- napi egyszeri adagolás



RICHTER GEDEON RT.



1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5793 www.richter.hu

SUPRAX Hatóanyag: filmtabl: 200mg cefiximum (cefiximum trihydricum formájában, Por: 1g cefixinum/26,5g. **Javallat:** Cefiximre érzékeny kórokozók által okozott felső- és alsó légúti, fül-orr-gégészeti fertőzések, a vese és az elvezető húgyútak fertőzései, epeúti fertőzések, akut gonorrhoeás urethritis. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység. **Mellékhatások:** allergiás reakciók, gasztrointesztinális tünetek. **Figyelmeztetés:** Diabetesben obs. a susp. szacharózt tartalmaz. Ügyelni kell más béta-laktám-antibiotikumokkal szembeni keresztallergiára. **Adagolás:** filmtabl: felnőtt és gyermek >12 év : 2 tbl.<12év 8mg/ttkg max. 2x6mg/ttkg. Por: ttkg-nak megfelelően <6 ttkg: 1x2,5 vagy 2x1,25ml. 6-12,5ttkg: 1x5vagy 2x2,5ml. 12,5-25ttkg: 1x10 vagy 2x5ml. 25-37,5ttkg 2x7,5ml. 37,5ttkgvagy gyermek >12év: 1x20 vagy 2x10ml. Alkalmazási előiratok engedély számai: 17621/55/03, 17627/55/03 **Kiszérelés - rendelhetőség TB támogatás fizetendő ár:** Filmtabl 10x:++V. 1747 / 1514Ft, Por szuszpenzióhoz: 26,5g:++V. 1012 / 870Ft. Az új költségek megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!**

In memoriam dr. Számadó István (1958-2006)



dr. Számadó István, a BM Központi Kórház és Intézményei Urológiai Osztályának főorvosa, az Urológus Társaság tagja, 2006. április 12-én, 47 évesen elhunyt.

dr. Számadó István 1958. november 12-én született Budapesten. Az általános és a középiskola elvégzése

után egy évig a Budapesti Péterfy Sándor utcai Kórház Baleseti Sebészetén dolgozott, mint műtősi fiú. Ezt követően egyetemi tanulmányait a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végezte, ahol 1984-ben általános orvosi diplomát szerzett. Egyetemi tanulmányai során középfokú nyelvvizsgát tett angolból, és mentőtiszként dolgozott.

1984-től a BM Központi Kórház urológiai osztályán dolgozott, és 1988-ban urológiából jeles eredménnyel szakvizsgát tett. 1991. szeptember 1-től a Jahn Ferenc Délpesti Kórház alorvosa, majd 2002. februártól ismét a BM Központi Kórház és Intézményei adjunktusa, majd 2004-től főorvosa.

1984-ben aktívan kapcsolódott be az első magyar Neodym-YAG folyamatos lézer készülék létrehozásába, majd az első kőtörő impulzuslézer készülék elkészítésé-

be. E kísérleti munkákból több „pilot study” közleménye jelent meg, illetve közleményekben, cikkekben vett részt, mint társszerző. A folyamatos Neodym-YAG lézer készülék beüzemelését követően napjainkig rendszeresen részt vett a lézersebészet oktatásában. Emellett számos hazai és külföldi kongresszuson tartott előadást különböző urológiai témákban is.

Munkájának megbecsüléseként „A fővárosért végzett áldozatos munkájáért”, „Kiváló dogozó”, „Katasztrófavédelmi Főigazgatóság Főigazgatói dicséret és jutalom” elismeréseket kapta.

Hobbiját, a barlangászatot épp oly odaadással művelte, mint hivatását. Előbb az önkéntes Barlangi Mentőszolgálat orvosa, később főorvosa volt. Több sikeres mentésben vett részt. Ez irányú munkájának elismeréseként a Belügyminiszter „Életmentő” kitüntetést és tárgyjutalmat adományozott.

Munkáját, családját szerető emberként ismertük, feleségével, aki 32 évet töltött mellette, nagy szeretettel nevelte két, ma már egyetemista gyermekét. Vidám, kiegyensúlyozott, jó természetű, kiváló, a szó szoros értelmében vett „KOLLÉGA” volt, akire mindig, mindenben számíthattunk. Hiányát távollétében, és ezt Ő is tudta, már életében is éreztük. Elvesztése nemcsak családjának, hanem a BM Központi Kórház és Intézményeinek és annak urológiai osztályának, az osztály kollektívájának nagy veszteséget jelent.

Emlékét kegyelettel megőrizzük! A BM Központi Kórház és Intézményei saját halottjának tekinti.

Nyugodj békében, István!

dr. Rózsahegyi József
osztályvezető főorvos
az orvostudomány kandidátusa

bicalutamide®
Calumid

kitartás, küzdelem, életerő



Hatékony, non-szteroid antiandrogén tartalmazó gyógyszer,
amely előnyös terápiás lehetőség a komplett androgén blokád
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:** Felelő 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. hőhullámok, viszketés, emlíerzékenység, gynecomastia, amely a kasztráció után mérséklődhet. A gyógyszer alkalmazása során hasmenés, émelygés, hányás, gyengeség, bőrszárazság 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 körülményekkel 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 közlőny megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!**

Ideje változtatni a terápiás szokásokon...

Hormonrefrakter metasztatikus prosztaták

Dokumentált
PSA-emelkedés vagy
progresszió két ciklus
hormonterápia után

Szimptómás vagy
aszimptómás

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

PSA

 **TAXOTERE**[®]
(docetaxel)
az adatok életre kelnek

TÚLÉLÉS

Fájdalom

TAXOTERE (docetaxel)

HATÓANYAG: A TAXOTERE 20 mg koncentrátum infúzióhoz egyadagos injekciós üvege 20 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxel tartalmaz trihidrát formájában. A viszkózus oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxel tartalmú. **JAVALLATOK:** Emőscarcinoma. A TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinálva operábilis, nyirokcsomó-pozitív emőscarcinoma adjuváns kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) doxorubicinnel kombinálva helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőscarcinoma kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) monoterápiát citotoxikus kezelésben. TAXOTERE (docetaxel) traszuzumabbal kombinálva olyan nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőscarcinoma kezelésére javasolt. Az előzetes kemoterápia során anthracyclin származékot vagy alkiláló ágenszt kellett alkalmazni. TAXOTERE (docetaxel) traszuzumabbal kombinálva olyan betegek metasztatikus emőscarcinómájának kezelésére javasolt, ahol a daganatban HER2 overexpresszió van jelen, és akik korábban nem részesültek metasztatikus betegség miatt alkalmazott kemoterápiában. TAXOTERE (docetaxel) kombinációban capcitabinnal citotoxikus kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőscarcinoma kezelésére javasolt. **Nem-kissejtes tüdőcarcinoma:** TAXOTERE (docetaxel) előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőscarcinoma kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) cisplattinnal kombinációban inoperábilis, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emőscarcinoma kezelésére javasolt. **Prostata carcinoma:** A TAXOTERE (docetaxel) prednizonnal vagy prednizonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javasolt. A docetaxel kezelést csak kemoterápiás kezelésre alkalmas szakambulancián, a daganatellenes kemoterápiában jártos szakorvos felügyelete alatt végezhető. **ELLENJAVALLATOK:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A docetaxel nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél a májműködése súlyosan károsodott, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni. **ADAGOLÁS:** Emőscarcinoma és nem-kissejtes tüdőcarcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, orális kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható. Így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 nappal a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve (lásd a 4.4 pontot). Profilaktikus célú G-CSF adható a haematológiai toxicitás 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 előtt. 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.) **MELLÉKHATÁSOK:** A legfontosabb mellékhatáscsoportok: Jöndulatú és rosszindulatú daganatok (beleértve a cystákat és polypokat), vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek, immunrendszeri betegségek, a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei, folyadékviszartartás, emésztőrendszeri betegségek, idegrendszeri betegségek, szívbetegségek, érbetegségek, máj-, epbetegségek, anyagcsere- és táplálkozási betegségek, szembetegségek, pszichiatríai rendellenességek, vázizom-, kötőszöveti, és csontrendszeri betegségek, légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek, reproduktív rendszer és emő rendellenességek. EU/1/95/002/001; Kérjük, alkalmazás előtt feltétlenül olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

ATC kód: L01CD02



sanofi aventis

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

HTA0050401