

2007. november • IV. évfolyam 3. szám

UROLOGIA ONKOLOGIA

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



Interdiszciplináris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

SEGÍTSEN A BETEGEI
FÜGGETLENSÉGÉNEK
MEGTARTÁSÁBAN
CSONTMETASZTÁZISOK
JELENTKEZÉSEKOR

ZOMETA®
zoledronat



Segítsen megővni a betegek önálló
képességét csontáttétek jelentkezésekor

- A ZOMETA segít a funkcionális függetlenség (önellátás, mozgáskészség, járás, szociális képességek) megtartásában a csontrendszeret érintő események (SRE: skeletal-related event = patológiás törés, radioterápia, sebészeti beavatkozás, gerinc kompresszió) csökkentése és késleltetése, valamint a fájdalom csillapítása révén.¹⁻⁶
- Csontáttétes prosztatarákban szenvedő betegek számára a Zometa az egyetlen biszofszonát, amely bizonyítottan hatásos az SRE-k ellen, egy kényelmes, 15 perc alatt beadható infúzió formájában.^{3,5,6}

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz MOSBAOS

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 (TTH) kezelésére. **Ellenjavallat:** terhesség, szoptatás, zoledronsav, más biszofszonát 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 glükóz 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 hidratáltságot 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. Biszofszonát kezelés során sok betegnél helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist, ritkán osteonecrosis (állkapocs) jelentkezett. **Figyelmeztetés:** A szérum elektrolit szintek rendszeres ellenőrzése javasolt. Minden egyes Zometa infúzió beadása előtt a szérum kreatininszint 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. Gyermkek kezelésében még nincs kellő tapasztalat. A Zometa-t kizárólag intravénás biszofszonát 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.

Uniók Forgalmi hovatall 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!

Referenciák: 1. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23:3314-3321. 2. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2004;100:2613-2621. 3. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2005;4:31-37. 4. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer. 2005;92:1869-1876. 5. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16:579-584. 6. Chern B, Joseph D, Joshua D, et al. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. Support Care Cancer. 2004;12:463-466.

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,
Géczi Lajos, Horti József, Mavrogenis Stelios**

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

Sugarterápia
Németh György, Mayer Árpád

Intenzív terápia
Pénzes István, Joós Lajos, Szabó Krisztina

Nukleáris medicina
Trón Lajos, Szilvási István

Nőgyógyászat
Papp Zoltán, Paulin Ferenc

Sebészet, ortopédia
Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László

Képkalkoló eljárások
Gődény Mária, Mester Ádám

Laboratórium
Ottó Szabolcs

Pszichológia
Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

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: Vomelin Kft. Telefon: 06-23/441-523, 06-30/459-9303

Kivitelezés: Millennium Csoport • Telefon: (1) 206-1782

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 990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetésekért 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	69
The RT-PCR for PSA and identification of circulating prostate cancer cells: A success story of applied molecular biology? A PSA RT-PCR meghatározása és a keringő prosztatatarák sejtek: a molekulárbiológia sikertörténete? <i>Schamhart, Karl-Heinz Kurth</i>	73
Nagy dózisteljesítményű brachyterápia a prosztatatarák sugárkezelésében Role of high dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. <i>Ágoston P. dr., Somogyi A. dr., Németh Gy. dr., Kovács Gy. dr., Szűcs M. dr., Major T dr., Fodor J. dr.</i>	85
Antal Géza életműve 50 év orvostörténeti munkáinak tükrében <i>Vértes László dr.</i>	93
Hírek	98
Az uroonkológia című folyóirat szerzőinek	99
Múlt, jelen, jövő a BPH diagnosztikájában és kezelésében – tudományos ülés programja	100

A címlapon Prof. Dr. Antal Géza portréja (a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika múzeumának tulajdona)



Tisztelt Kolléganő/Úr!

*Szerkesztőbizottsági tagunk, Karl-Heinz Kurth professzor amsterdami munkatársai-val jelentős és valóban up-to-date témájú dolgozatot küldött. A molekulárbiológia az urológiában is szédítő sebességgel terjed, és az új markerek kutatásában ezen metodikák kulcsfontosságúak. Az ez évi német urológus kongresszuson a szintén PSA-kutató Semjonon vetített egy diát, amin egy sűrű volt látható, rajta a felirat: PSA * 1989 – † 2007.*

Jónéhány éve, hogy a fiatal, ambiciózus Ágoston Péter elkezdte a brachyterápiás kezelést prosztatárkos betegeken. Szűcs Miklós főszerkesztő-helyettesünk volt az urológus konzultáns. A többéves tapasztalat meghozta gyümölcsét, a kezelés rutinná vált.

Vértes László belgyógyász-gerontológus azon kevesek közé tartozik, akik nagyon sokat tudnak a magyar orvostörténetről. Antal Géza emlékművének felavatásán ő tartotta az ünnepi beszédet, melynek bővített, írásos formáját most olvashatják.

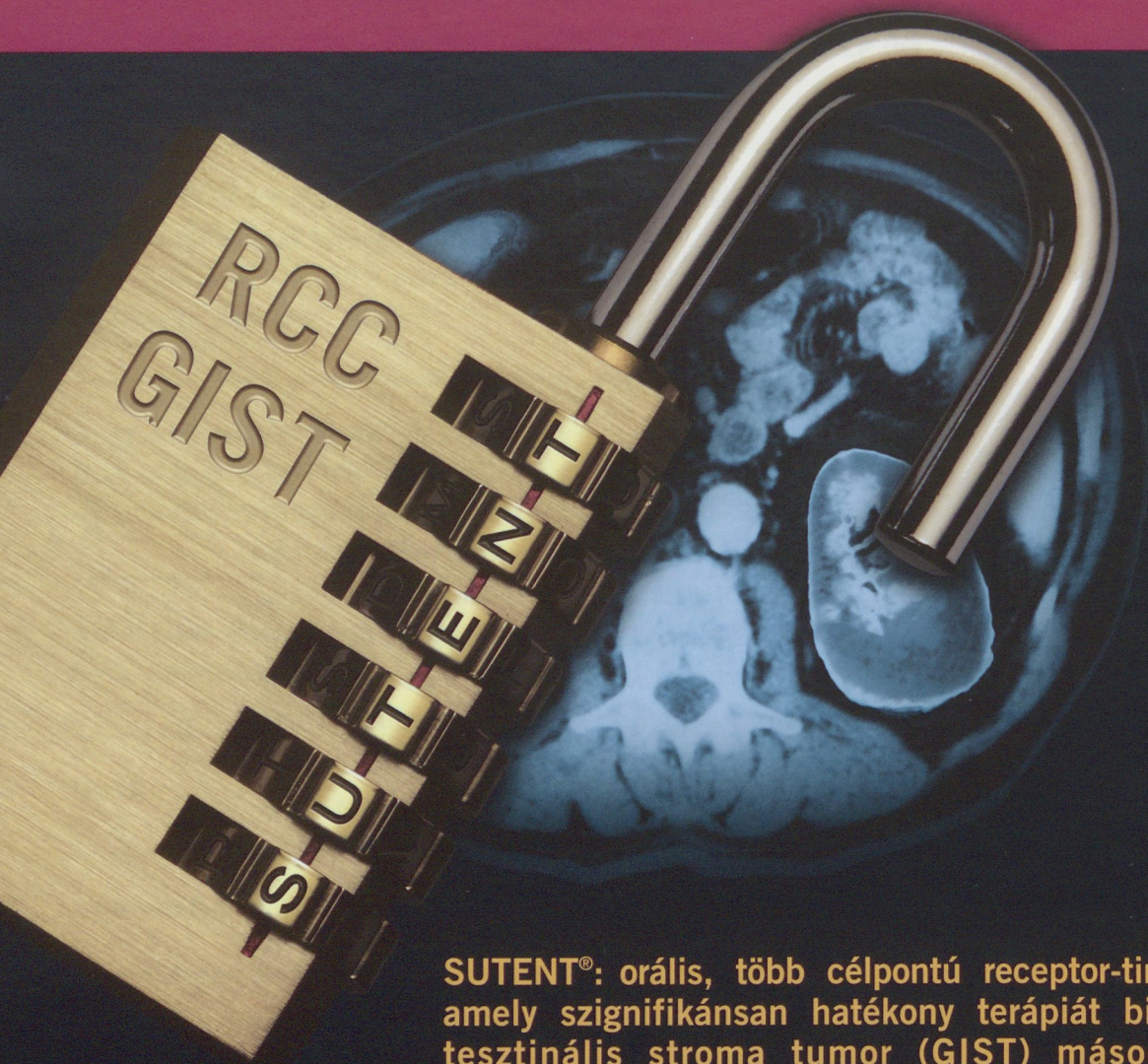
2007. november

Romics Imre dr.

KÓD A TÚLÉLÉSHEZ



SUTENT



SUTENT®: orális, több célpontú receptor-tirozin-kináz gátló, amely szignifikánsan hatékony terápiát biztosít gasztrointesztinális stroma tumor (GIST) másodvonalában, és metasztatikus vesesejtes karcinómában (mRCC)¹

UJ **SUTENT** kapszula
sunitinib malate



SU0710

SUTENT: 12,5 mg kemény kapszula 25 mg kemény kapszula 50 mg kemény kapszula **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 12,5 mg sunitinib (sunitinib-malát formájában) kapszulánként. 25 mg sunitinib (sunitinib-malát formájában) kapszulánként. 50 mg sunitinib (sunitinib-malát formájában) kapszulánként. **Terápiás javallatok:** A SUTENT a gastrointestinalis stromából kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztázáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallt, rezisztencia vagy a beteg intoleranciája miatt sikertelen imatinib-mezilát kezelést követően. A SUTENT előrehaladott és/vagy metasztázáló vesesejtes karcinóma (mRCC) kezelésére javallt. **Adagolás és alkalmazás:** A kezelést vesesejtes karcinóma, illetve GIST kezelésében jártas szakembernek kell elkezdenie. A SUTENT ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg per os, négy egymást követő héten keresztül, majd két hét szünet (4/2 adagolási séma), ami megfelel egy teljes hathetes kezelési ciklusnak. Az adag módosítása 12,5 mg-os lépésenként történhet, az egyéni biztonságossági szempontok és a tolerabilitás alapján. A napi adag 87,5 mg fölé emelése, ill. 37,5 mg alá csökkentése nem javasolt. Erős CYP3A4 enziminduktorok, mint pl. a rifampicin egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, a SUTENT adagjának emelése válhat szükségessé 12,5 mg-os részletekben (maximum 87,5 mg/nap adagig) a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Erős CYP3A4 gátlók, mint pl. a ketokonazol egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a SUTENT adagjának csökkentésére a minimális napi 37,5 mg-os adagig, a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Egyidejű alkalmazásra a CYP3A4 enzimet nem, vagy alig indukáló, ill. gátló alternatív gyógyszer választását kell megfontolni. **Gyermekgyógyászati alkalmazás:** A SUTENT biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél nem állapították meg. Gyermekeknél a SUTENT nem alkalmazható, amíg nem áll rendelkezésre több adat. **Alkalmazás időseknél:** A SUTENT klinikai vizsgálataiban résztvevő betegek kb. 25%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. Nem észleltek szignifikáns különbséget a biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegek között. **Májelégtelenség:** Adagolás módosítás nem ajánlott, ha a SUTENT-et enyhe és közepes fokú (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek adják. A SUTENT-et nem vizsgálták Child-Pugh C stádiumú májkárosodásban szenvedő egyéneknél. **Veseelégtelenség:** Nem végeztek klinikai vizsgálatokat károsodott vese-

funkciójú betegekkel. A SUTENT étellel vagy anélkül is bevehető. Egy adag kihagyásakor a betegnek nem kell soron kívüli adagot adni. A beteg a szokásos előírt adagot vegye be a következő napon. **Ellenjavallatok:** Szunitinib-maláttal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Szolid tumorokban szenvedő betegeknél észlelt, a SUTENT-kezeléssel összefüggő leggyakoribb súlyos nemkívánatos hatások voltak a tüdőembólia (1%), thrombocytopenia (1%), tumorvérzés (0,9%), lázas neutropénia (0,4%) és hipertenzió (0,4%). A kezeléssel összefüggő, leggyakoribb (a betegek legkevesebb 20%-ában előforduló), bármilyen súlyosságú, nemkívánatos hatások voltak: fáradékonyság; gastrointesztinális zavarok, mint pl. hasmenés, émelygés, stomatitis, dyspepsia és hányás; bőrelváltozások; dysgeusia és anorexia. A leggyakoribb, 3-as maximális erősségű, kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatás a fáradékonyság, hipertenzió és neutropénia volt, míg a leggyakoribb, 4-es maximális erősségű, kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatás az emelkedett lipáz aktivitás volt szolid tumoros betegeknél. Hepatitis és májelégtelenség a betegek <1%-ában, QT-távolság megnyúlás a betegek <0,1%-ában fordult elő. **A forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/347/001 EU/1/06/347/002 EU/1/06/347/003. **A forgalomba hozatali engedély első kiadásának/megújításának dátuma:** 2007. január. **Osztályozás:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd Alkalmazási előírás). Sunitinib 50 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 1 543 571 Ft, Sunitinib 25 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 772 232 Ft, Sunitinib 12,5 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 386 562 Ft. **Referencia:** 1. Sunitinib alkalmazási előírata. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2007/02.

Kérjük, a gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

Pfizer - Társ az onkológiában
További információért kérjük, forduljon a Pfizer Kft.-hez
1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park F. épület
Telefon: 488-3700 / fax: 488-3777
www.pfizer.hu

Pfizer Onkológia

The RT-PCR for PSA and identification of circulating prostate cancer cells: A success story of applied molecular biology?

Denis H. J. Schamhart, Karl-Heinz Kurth

Department of Urology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

A PSA RT-PCR meghatározása és a keringő prosztatarák sejtek: a molekulárbiológia sikertörténete?

A prosztatarák hagyományos diagnosztikája önmagában nem elég szemléletes a betegség preoperatív szervben belüli extracapsularis elkülönítésére. Az új molekulárbiológiai módszerek bevezetése javíthat ezen. Átvitelük a klinikai gyakorlatba napjainkban jelentősen terjed. 1992-ben a prosztatarákra fókuszálva új technológiát, a magas szenzitivitású és specificitású, előre meghatározott mRNS alapú Reserve Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) technikát vezették be.

Feltétezve, hogy a hematógen prosztata szövet specifikus mRNS reprezentálja a keringő prosztatarák sejteket, a klinikai vizsgálatok meghatározó része nagyobb szerepet tulajdonít a prosztata-specifikus antigén (PSA) mRNS kódolásának, amely javítja a prosztatarák preoperatív staging (molekuláris stagig) és a prognózis megítélését és vizsgálja a iatrogén sejt-disszeminációt.

Kulcsszavak: prosztatarák, disszeminált sejtek, metasztázis, RT-PCR, prosztata-specifikus antigén, immunomagnetikai sejtszortálás

Conventional diagnosis of prostate cancer does not appear to be sensitive enough to differentiate pre-operatively between organ-confined and extracapsular disease. New technologies, arising from the field of molecular biology, have been introduced to improve the diagnosis. Their implementation into the clinical practice is nowadays extensively explored. In 1992, focusing on prostate cancer, the application of the highly sensitive and specific Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) technology which amplifies predefined mRNA species was introduced. Assuming haematogenous prostate tissue-specific mRNA species to be representative for the presence of circulating prostate cancer cells, an impressive series of clinical studies, for the greater part addressing mRNA encoding for prostate-specific antigen (PSA), were performed to improve preoperative staging (molecular staging) and prognosis of prostate cancer, and to study iatrogenic cell dissemination.

In this review we summarize the efforts, concentrating on the RT-PCR methodology, to identify extracapsular prostate cancer cells in easily accessible body fluids. The substantial amount of available biological and clinical data allow an in depth illustration of the advantages, disadvantages and clinical future of this technology. The intrinsic limitations of the technology, technical as well as biological, will be addressed since these may well explain the controversies associated with its general acceptance in the clinical practice. Together with considerable improvements of the methodology to be expected in the near future, new avenues for the detection of disseminated prostate cancer cells will be subject of discussion.

Key-words: prostate cancer, disseminated cells, metastasis, RT-PCR, Prostate-Specific Antigen, immunomagnetic cell sorting

Introduction: Prostate cancer and angiogenesis

Adenocarcinoma of the prostate (PCa) is the most common diagnosed cancers in the Western male population and remains to be the second leading cause of cancer-related deaths among men (1). In recent years, the number of patients found with small localized tumors has been increased as a consequence of screening that is based on digital rectal examination and serum prostate-specific antigen (PSA). One process for determining one's risk of micromets is via the Kattan nomograms. The statistical likelihood of relapse is dependent upon the presence of micro-metastatic disease preexistent at the time the local therapy was performed. Therefore, the relapse rates determined by the Kattan nomograms can be taken as an indication of the likely presence of micromets at the time of local therapy (2). Detection of metastasis is important because metastatic malignancies call for a therapeutic approach different than those applied to less advanced tumors. Organ-confined prostatic carcinoma is potentially curable by radical prostatectomy. However, once the disease has spread to distant sites the patients are offered systemic treatment aiming at retarding the progression of the malignancy. Unfortunately, the sensitivity of current staging modalities, including computed tomography scans, transrectal ultrasonography, and magnetic resonance imaging, is inadequate and understaging is common. It has been estimated that up to 40% of patients initially believed to have clinically localized prostate cancer are found with extraprostatic disease subsequent to surgery (3, 4). Thus, there exists an obvious need for a sensitive staging method capable of more accurately identifying patients with extraprostatic disease at the time of diagnosis.

Although the molecular mechanism involved in the development of metastases and the factors determining the metastatic potential of prostatic cancer cells are obscure, it is currently believed that already during early stages of tumor development, tumor cells penetrate the capsule and circulate through the bloodstream or lymphatic channels before attaching to a distant site (bones). Progress from organ-confined towards metastatic disease is a dynamic, sequentially linked, multiple step process during which genetically and phenotypically altered, localized tumor cells perform a series of complicated steps, leading to local invasion, intravasation, and circulation through the lymphatic system and the blood circulation. In the blood circulation the process of metastasis ultimately directs cell arrest, extravasation and multiplication to a secondary tumor (Figure 1) (5, 6). The interaction between host (human) factors and the intrinsic properties of tumor cells determines decisively the successful accomplishment of each of the steps. Animal studies suggest that less than 0.01% of (injected) tumor cells survive

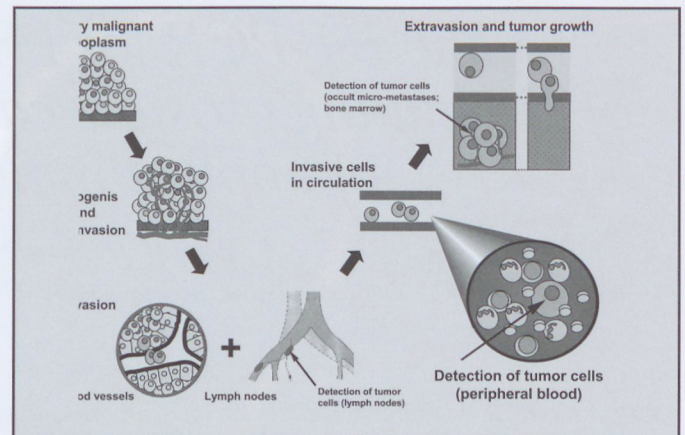


Figure 1. Stages of the process in the establishment of metastatic foci. Increased proteolytic activity and motility enable tumor cells to leave the primary tumor, followed by entrance into the lymphatic and blood circulation (intravasation). Metastatic competent tumor cells adhere to the endothelium, invade a new organ (extravasation) and develop metastatic foci. Current, clinical research focuses on the diagnosis (and its prognostic value) of disseminated prostate cancer cells in the blood circulation, lymph nodes and bone marrow.

in the circulation and produce metastases (7). This low survival rate is due to rigorous selective processes associated with both intrinsic tumor cell properties (ability to survive transport, to adhere to the endothelium and to accomplish extravasation) as well as host properties (immune defense response). Notwithstanding the surprising lack of knowledge about clearance of circulating, malignant cells, extrapolation towards men suggests that possibly less than 2 cells per 1 ml of PB or 10,000 cells will enable the formation of metastases at secondary sites. Interestingly, recently published data seem to confirm these speculations, indicating that the number of circulating tumor cells in patients with advanced PCa ranges from approximately 1-50 PCa cells per ml of PB (8-11). These latter observations highlight the necessity for a detection tool with extreme sensitivity.

Targeting circulating prostate cancer cells and Prostate Specific Antigen (PSA)

In recent years the PSA mRNA detected by the *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) has been extensively explored, in both experimental and clinical studies, as a specific marker of prostate epithelial cells (12-17). The assay has been applied to the detection of micrometastases in peripheral blood (PB), lymph nodes (LN), and bone marrow (BM) of prostate cancer patients. However, despite a series of promising results, it is well recognized that PSA mRNA cannot be considered

as an *ideal* target molecule for the detection of circulating prostate tumor cells with metastatic potential (12). To appreciate this *and* to evaluate studies with PSA and/or other proposed markers, it is worthwhile to discuss in some detail the preferred, ideal properties of a (theoretical) target molecule.

The identification of PCa cells within non-prostate tissues presents a challenge of almost overwhelming complexity. Independent of its chemical nature, the target molecule should be exclusively expressed or, at least, highly expressed in tumor cells and, preferable, specifically in tumor cells with metastatic competence. This latter characteristic enables confirmation of the presence of at least a subpopulation of cells with the competence to initiate formation of clinical relevant metastases. In addition, the intracellular or cell membrane-associated target molecule should be homogeneously expressed in all metastatic-competent, tumor cells, since, as a well-known heterogeneous disease, prostate cancer metastases may arise from a variety of progenitor cells. Obviously, intracellular PSA protein (or hK2 and PSMA) does not fulfill these requirements to any degree. So, PSA protein does not differentiate between normal and malignant cells of prostate origin. At present no information is available to exclude the presence of circulating *normal* prostate cells. Nevertheless, the initial attempts to identify disseminated PCa cells were directed to the immunological determination of intracellular PSA. At that time, it was assumed that PSA is synthesized almost exclusively by epithelial prostate cells (18). Underscoring the evidence obtained with animal model systems, these initial attempts were disappointing, hampered by the limited analytical sensitivity, largely due to the difficulty of selective sorting or enrichment of small numbers of tumor cells. In general, the relative low limit of detection (LoD), within a large population of cells, of conventional immunological methods, like such as flow cytometry or immunocytochemistry, and morphological cell characteristics, seems to exclude proteins as preferred target molecules. It should be stressed here that the (theoretical) advantage of this approach and the recent, significant improvements of epithelial cell enrichment techniques have initiated a revival to identify extracapsular PCa cells by immunological techniques (8-11, 19-21).

Historically, after the initial, immunocytochemical attempts, the field of "detection of extracapsular prostate cancer cells" remained relatively dormant until the introduction of the polymerase chain reaction (PCR) technology and its extended variant, the reverse-transcription-PCR (RT-PCR). The general availability of this latter technology initiated a tense expectancy in mRNA species as the next generation of target molecules. Although the ideal properties of a specific mRNA target are identical to those outlined for proteins, the technology offers an

exquisite specificity and analytical sensitivity, enabling, in theory, the identification of circulating PCa cells with a LoD of 1 cell per 10^6 - 10^8 cells. For comparison, the limit of detection by flowcytometry and immunocytochemistry to target proteins or cells is approximately 1/250,000-500,000 cells. Again due to the lack of tumor-, metastatic-specific cellular molecules, but available knowledge of the nucleotide sequence of PSA mRNA (22-24), research to the identification of circulating PCa cells was focused on the detection of specific mRNA, encoding for PSA. In 1992, Moreno et al. (25) were the first to describe the presence of PSA mRNA in the blood circulation of patients with proven metastasis using the RT-PCR technology. This study initiated a wealth of clinically orientated studies using some form of RT-PCR protocol for mainly PSA mRNA and to a lesser extent PSMA mRNA (12-17). It should be appreciated that this method, intending to contribute to the daily clinical practice, can be considered as one of the first major contribution from the molecular biology to the field of uro-oncology. For example, the detection of PCa cells in PB by the RT-PCR-PSA definitely solved the controversy that haematogenous dissemination can occur without lymph node involvement (25).

To complete this discussion about appropriate "target molecules", the availability of a (physically) altered gene, preferable associated with metastatic propensity, and its determination in PB should be considered as the far most valuable target (26). The study of Goessl et al. addressing hypermethylation of the glutathione S transferase promoter should be considered as an interesting attempt to accomplish such a highly specific, DNA-targeting diagnostic tool for circulating PCa cells (27). Moreover, the rapid implementation of new technologies, providing high throughput analysis of genomic alterations, may radically impact on the diagnosis of circulating cancer cells. Novel enrichment techniques and Bio-Chip-based assay systems will allow for a multi-parametric characterization of circulating epithelial cells.

At present, however, no cell-bound molecule specifically involved in the metastatic cascade of PCa has been identified. Due to this lack of conclusive tumor-specific target molecules, studies, aiming to detect disseminated PCa cells in PB (and LN or BM), have addressed target molecules supposed to be exclusively expressed by prostate epithelial cells. These targets include the well-known prostate tissue-specific proteins PSA (hK3), human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific membrane antigen (PSMA) (for reviews see 12-17). Various recently identified genes, over-expressed in prostate tissue of either malignant or non-malignant origin, include among others prostasin, PAC3 or DD3, prostate stem cell antigen (PSCA) and α -methylacyl-coenzyme A racemase. At present the clinical relevance of these novel targets and approaches remain to be established (28-31).

Finally, it should be stressed that, except direct measurement of cells (by microscopy), none of the aforementioned methodologies enables the determination of the number of circulating tumor cells or number of PCa cells per unit of peripheral blood. The actual number of circulating PCa cells (and their characterization) may well be one of the most significant clinical parameters to know in patients at risk for metastases.

Due to its impact on current, clinical research, the next section presents a comprehensive description of the RT-PCR technology. It is worthwhile to obtain some elementary insight of the basics of this technology to appreciate its possibilities and, equally important, its limitations as a valuable clinical tool.

The reverse-transcription polymerase chain reaction

The PCR and RT-PCR technologies enable a highly specific amplification of a predefined section or nucleotide sequence of DNA or mRNA, respectively. The extreme high sensitivity is achieved by an exponential, enzymatic amplification of this target nucleotide sequence, contrary to the linear amplification used to enhance for example an immunochemical signal. Enzymes known as DNA polymerases, which use DNA, but not mRNA, as a template, accomplish this amplification. Identification of mRNA requires an additional, preceding step, the RT step, during which cDNA, complementary to mRNA, is synthesized.

To obtain RNA of interest, the first step generally consists of density centrifugation of (PB) samples that separates haematopoietic cells in distinct layers. After collection of the epithelial cells which co-centrifuge with the peripheral blood mononuclear cell (PBMNC) layer, RNA is isolated. The isolated mRNA species, including the specific target mRNA molecules, are reverse-transcribed to cDNA, complementary to the mRNA species, using the enzyme reverse-transcriptase, the four deoxynucleotides (dNTP) and a synthetic sequence of nucleotides, the primer (Figure 2A). The primer anneals to the mRNA molecules and, by doing so, "primes" the reverse transcriptase to transcribe mRNA species into cDNA species. At this point, no amplification of the target is realized yet. The subsequent PCR procedure enables an exponential amplification of a specific cDNA species (Figure 2B). During this procedure, performed in a so-called thermocycler, three steps, known as a PCR cycle, are successively repeated (cycled): (1) denaturation, (2) primer annealing of a synthetic and specific DNA sequence of 20-25 nucleotides, and (3) extension. After heat denaturation, that separates the mRNA-cDNA duplex or RT product, to single strands, one of the primers of the target-specific primer set hybridizes or anneals to the cDNA strand at a region that flanks the target region.

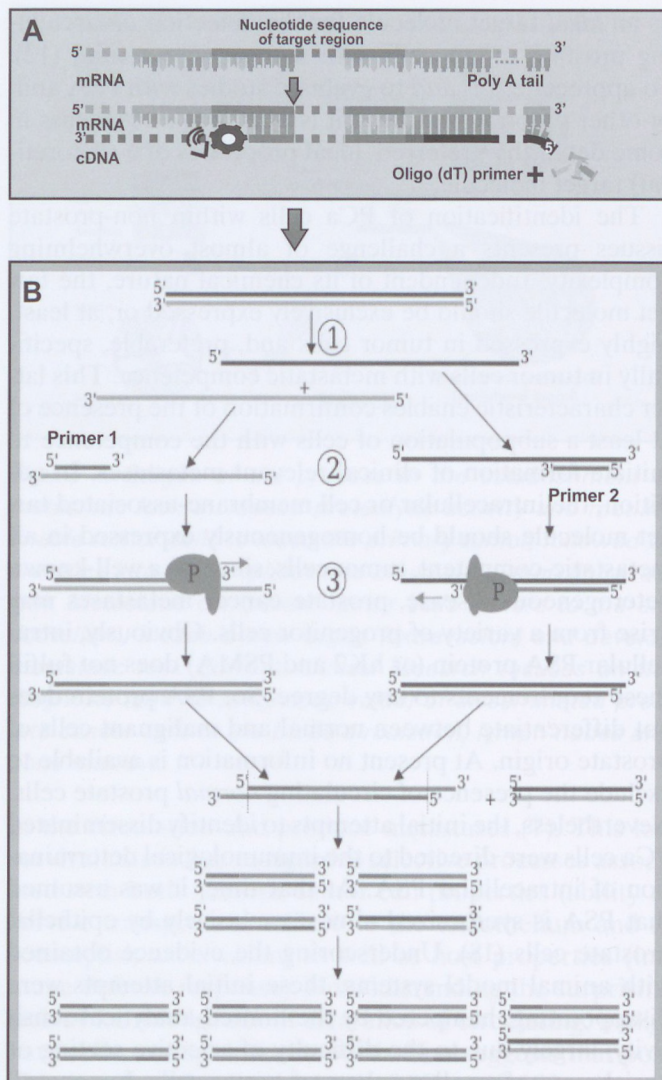


Figure 2. The reverse-transcription reaction and the selective amplification of a predefined DNA sequence by the Polymerase Chain Reaction.

(A) The RNA is reverse-transcribed to cDNA, using oligo-dT primers, nucleotides and an enzyme, Reverse-Transcriptase. (B) In the PCR, a specific cDNA fragment is multiple copied during a series of cycles, each consisting of denaturation of ds-cDNA in ss-cDNA (1), annealing of specific, synthetic primers (2), and extension by a DNA polymerase (P: usually Taq polymerase) (3). For detailed explanation, see text. Theoretically, under ideal or conditions, the amount of product doubles each cycle of the PCR reaction according to $N = N_0(1+E)^n - n$, where N and N0 are the number of the product and initial molecules, respectively, n is the number of amplifications and E is the efficiency of the amplification with $0 \leq E \leq 1$. For example: Ideally ($E = 1$), a PCR with $n = 30$ cycles resulted in a 0.5×10^9 -fold increase in the amount of target molecules. Due to a series of limitations, such a high amplification is never reached.

This annealing initiates the extension or synthesis (from the 3' hydroxyl to the 5' end) of a new, complementary DNA molecule by a thermostable DNA polymerase. This newly synthesized strand serves as the template in the second PCR cycle, initiated by the annealing of the second primer of the target-specific primer set. During subsequent, generally 25-35 cycles of denaturation of double-stranded DNA (ds-cDNA), annealing and extension, specific DNA copies are synthesized and the pre-defined, ds-cDNA fragment becomes the predominant species in the reaction mixture. This fragment, characterized by its number of nucleotide or base pairs, can be visualized after gel electrophoresis or detected by other, novel techniques (26).

The crucial factor in the PCR process is the choice of the primer set, which determines the sensitivity and specificity of the reaction (13, 16, 32). The applied set of synthetic primers determines a unique region of target cDNA, complementary to the target mRNA transcript. Development of an appropriate primer set requires detailed knowledge of the (complete) nucleotide sequence of the target mRNA. The early availability of this knowledge for PSA mRNA have resulted in the development and clinical utility of a wide variety of RT-PCR protocols for PSA mRNA, characterized by different primer sets (24, 32). Since its introduction as a promising diagnostic and/or prognostic tool for PCa, several improvements of the described, basic technology have been introduced. Major improvements were (1) strategies of primer design aiming to prevent interference of contaminating genomic DNA and (2) the introduction of the so-called "nested" RT-PCR (12-17). These extensions of the basic technology are of particular clinical relevance if the target mRNA is present at low concentration and many cycles are required to generate detectable quantities.

It is of importance to realize that the here presented RT-PCR technology provides (semi-) qualitative results, contrary to the *quantitative* RT-PCRs for PSA and human glandular kallikrein 2 mRNA species (33, 34).

RT-PCR-PSA (and other mRNA species) and clinical studies: An evaluation

During the past 10 years numerous papers have addressed the potential clinical value of the RT-PCR to identify circulating PCa (12-17). The ultimate goals, aiming to optimize treatment, of the RT-PCR method for identifying circulating PCa cells are: (1) improvement of conventional pathological diagnosis (molecular staging) and prognosis, and monitoring progression and recurrence, (2) recognition of patients with clinically unnoticed (micro-) metastases, and (3) identification of iatrogenic dissemination of PCa cells. To this end, despite the wide variety of applied RT-PCR protocols, the available data enable

some cautious conclusions. Focusing on the identification of circulating PCa cells by the RT-PCR for PSA mRNA, as the most widely used assay, a superficial analysis seems to support the initial starting-point that circulation-associated PSA mRNA may be considered as evidence of the presence of circulating PCa cells.

Recognition of patients with (proven) metastases. The frequency of positive RT-PCR-PSA patients with proven metastatic disease (N^+M^+), considered in the majority of studies as a positive, clinical control, averages $\approx 59\%$ (Figure 3). This compares to $\approx 24\%$ of RT-PCR-PSA positive patients with organ-confined disease. However,

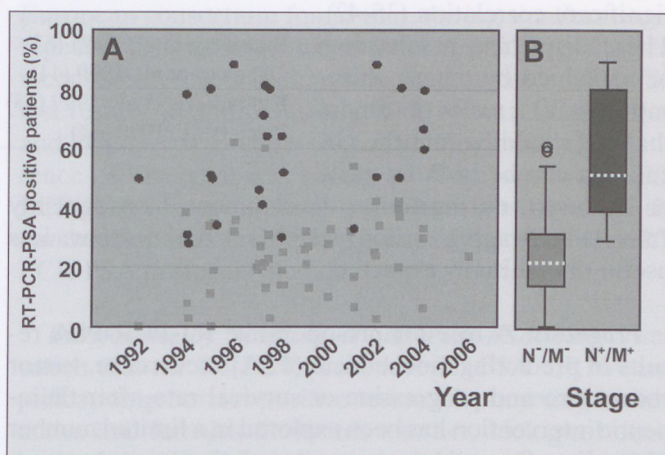


Figure 3. Summary of current available clinical studies using the RT-PCR-PSA.

(A) Studies reporting the frequency of positive RT-PCR-PSA patients with proven metastatic disease (frequently considered as a positive control; $n = 26$) and patients with organ-confined disease ($n = 43$). (B) Summary of the data shown in panel A as a Box-whiskers plot, containing median, interquartile range (25th to 75th percentile), outliers (o), and largest and smallest observed values that are not outliers. (C) Number of studies with indicated frequency of RT-PCR-PSA positivity (%) in patients with organ-confined (light grey) and proven metastatic disease (dark grey).

summarizing all studies, RT-PCR-PSA positivity ranged from 28 to 88 % patients with proven metastatic disease and 0 to 62 % patients with localized disease. It is tempting to imagine that the positive RT-PCR-PSA, but N^0M^0 patients represents the presence of unrecognized lymphatic shedding and/or (micro-)metastases at distance. These widely divergent results illustrate however the current limitations of and controversies about the clinical value of the RT-PCR-PSA technology (see later), although patient selection, the particular RT-PCR protocol and biological characteristics of circulating PCa cells of individual patients can not be completely excluded.

Staging of clinically localized disease.

The prospect to improve the diagnosis of PCa, staged as organ-confined, has stimulated many groups to explore the RT-PCR methodology on material from body fluids. Few studies indicate a significant association between RT-PCR-PSA results, as found in PB, and pathological staging, whereas the majority of studies however failed to demonstrate any statistically significant correlation (35-42). These disturbing results may be explained by recent observations with a series of tumors that cell shedding into the circulation can be both an early or late event during tumor development. Consequently “molecular staging” using peripheral blood seems less useful than initially expected.

Prognosis. A role for pre-operative RT-PCR-PSA results in predicting biochemical (PSA) recurrence, tumor recurrence and progression or survival rate after therapeutic intervention has been explored in a limited number of studies. Several groups reported that pre-operative, positive RT-PCR-PSA (or PSMA) in patients with localized or known metastatic disease predicts biochemical, PSA, failure but others were unable to reproduce these results (35, 45-52). Performing a long term follow-up study Kantoff et al. suggested, however, that the RT-PCR-PSA status had prognostic significance in men with hormone-refractory prostate cancer (53-55).

Iatrogenic dissemination of PCa cells. Although the possibility of iatrogenic shedding of prostate cells, tumor, normal or both may be related to the discussion about the prognostic value of the RT-PCR-PSA assay, some groups have addressed this long-standing topic specifically with the here discussed technology. Both RT-PCR-PSA and/or -PSMA assays have been used to monitor the potential spillage of prostate cells into the blood circulation due to therapeutic interventions, ranging from transrectal ultrasound, biopsy, transurethral resection, brachytherapy (BT) to radical prostatectomy (RP) (Table 1). The results of these studies suggest that stressful manipulation, especially RP and BT, may result in a release of cells of prostate origin into the circulation. However, the clinical impact of these observations is far from clear. At present, the biology of in particular the metastatic potential of circulating prostate cells and their haematogenous clearance has not

Table 1. Studies addressing iatrogenic cell shedding, using RT-PCR-PSA and/or RT-PCR-PSMA on peripheral blood samples

Authors (ref)	Intervention	Target mRNA	Conversion from RT-PCR signal from negative to positive
Oefelein et al. (56)	RP a)	PSA	4/16 (25)
Ellis et al., 1998 (46)	RP	PSA	10/46 (22)
Okegawa et al., 1999 (44)	RP	PSA	20/40 (50)
Siddiqua et al., 2002 (57)	BT	PSA	12/25 (48)
Heung et al., 2000 (58)	TURP	PSA	5/46 (11)
Goldman et al., 1998 (59)	Bx	PSA	2/77 (3)
Hara et al., 2001 (60)	Bx	PSA	21/46 (46)
Moreno et al., 1997 (61)	TRUS	PSA	2/26 (8)
Eschwège et al., 1995 (62)	RP	PSMA	2/14 (86)
Okegawa et al., 1999 (44)	RP	PSMA	30/40 (75)
Koutsilieris et al., 1999 (63)	RPPSA/PSMA	7/12 (58)	
Price et al., 1998 (64)	Bx	PSA/PSMA	11/90 (12)

been established. Interesting, a progressive decrease of positivity in patients that initially experienced a negative to positive RT-PCR-PSA/PSMA conversion has been notified (62, 63). A major drawback of these studies is the inability of the PSA or PSMA mRNA determination to differentiate between tumor and normal cells of prostate origin. Therapeutic intervention-associated shedding of normal prostate cells and long term survival of these cells cannot be excluded yet. Furthermore, we recently obtained evidence that brachytherapy induces an upregulation of non-prostate cell-associated PSA mRNA expression or PSA mRNA expression of PBMNC, possibly due to treatment-induced local inflammatory response (unpublished observations, 65). This upregulation of blood cell-associated PSA mRNA may affect proper, clinical conclusions.

In general the results of the applied clinical studies are controversial and do not allow definitive conclusions. Several authors have argued that the cause of these conflicting results can be found in the surprising large differences within the used RT-PCR-PSA assay procedures and, consequently, they advocate a world-wide identical consensus protocol. At first glance such an approach may definitely solve those controversies that result from technically different assays. However, at present, the choice of a particular, consensus technique can not be made, since, as described below, many aspect of the assay are not well established.

Explaining the clinical controversies: Sources of false RT-PCR results

Within the context of the optimal use of the RT-PCR-PSA (under clinical conditions) several serious limitations and sources, both of technical and biological origin, for erroneous results can be raided.

Absence of a uniform calibrator of the (analytical) sensitivity. It seems reasonable to speculate that the controversy surrounding the clinical use of the RT-PCR-PSA assay partly results from the large variety of different RT-PCR-PSA protocols applied in the various studies. Differences in analytical sensitivity of qualitative, one-round or “nested”, RT-PCR-PSA assays have been put forward in this respect. In general, the LoD is determined by serial dilution of *in vitro* grown, PSA synthesizing cells of the human prostate cancer cell line LNCaP. The reported LoD's range from 1 LNCaP cell in 10^5 to 10^8 PB-MNC (15, 66-69). This method to evaluate the sensitivity of a RT-PCR-PSA procedure gives, however, only a rough estimate of the analytical sensitivity. The value of LNCaP cells for calibration of the assay sensitivity is severely limited due to the known, considerable variation of the number of PSA mRNA copies per LNCaP cell, even cultured under identical conditions (33, 70). Moreover, an equal analytical sensitivity does not exclude major discrepancies in the performances of different RT-PCR-PSA protocols under clinical conditions (71).

Intra-assay variation of RT-PCR-PSA. Assuming that sample collection and RNA preparation are technically well controlled and reliable, a RT-PCR procedure contains stochastic processes that can affect the final result of a RT-PCR test in a random manner. At low abundance target mRNA template, the probability of positive RT-PCR test results depend on chance of sampling (“sampling error”) of target mRNA or target cDNA (68, 71-74). The probability of primer annealing to low abundance target cDNA (within a complex mixture of heterogenous cDNA species) introduces randomness in the final results (“Monte Carlo effect”) (75, 76). Furthermore, due to the tolerance of PCR to mismatches, amplification of non-target templates occurs frequently in an unpredictable manner (the “PCR paradox”) (77, 78). Finally, due to the non-linear, exponential character of the cDNA amplification process, small, often inevitable differences in

the initial conditions and other seemingly trivial aspects, such as thermocycler-dependent characteristics and temperature deviations, may affect the final yield of the PCR product in a considerable and unpredictable manner (13, 69, 79, 80). Cumulatively, these factors inevitably introduce an intrinsic intra-assay variation and, if performed singularly the RT-PCR-PSA may generate false negative results.

Surprisingly, some investigators apparently underestimate these sources for potential intra-assay variance, since “test repetitions” are not always performed. In accordance with previous studies (68, 72), our own, extensive data supported the occurrence of these types of unpredictable PCR-PSA test results. An international, European consortium found that, during simultaneously repeated tests on single blood specimens, the results were inconsistent, that is both positive and negative PCR-PSA test results, in approximately 50 % of both PCa-patients and PCa-free volunteers (Figure 4). Obviously, the occurrence of divergent test results of (high sensitivity) RT-PCR-PSA assays requires test repetitions of which the number depends on the sensitivity of the particular RT-PCR-PSA protocol (71, 72).

Interference by “illegitimate” RT-PCR-PSA. The observation that the RT-PCR procedure for PSA mRNA amplification generates positive test results in young healthy males and females illustrates another, biological drawback of the clinical application of this technology. With increasing sensitivity of the assay it became evident that PSA mRNA synthesis is not restricted to epithelial prostate cells. Using “nested” RT-PCR-PSA assays, PSA transcripts were detected in a variety of non-prostatic tumor tissues and cell lines, and most importantly in peripheral blood of PCa-free individuals, both male and female (70, 72, 81, 82). Expression of extremely small numbers of transcripts of a seemingly tissue-specific gene in other cell types, known as illegitimate mRNA expression, is related to a low-level activity of the gene promoter and can be as low as < 1 mRNA molecule per 100 to 1000 cells (82). This type of information led Henke et al. (83) conclude that an increased sensitivity of a RT-PCR-PSA assay is accompanied by a decrease in clinical specificity. In order to circumvent this drawback, a well-defined reduction of the sensitivity has been suggested (69). Other approaches to prevent clinical false positives requires establishment of the required number of positive test repetitions to differentiate, at a predefined accuracy, between true and false positives (71).

The consensus approach. As noted, it has been argued that acceptance of the clinical utility of the RT-PCR-PSA assay for detection of blood borne prostate cancer cells requires a collectively applied or consensus methodology with a properly balanced sensitivity (15, 17, 19). It

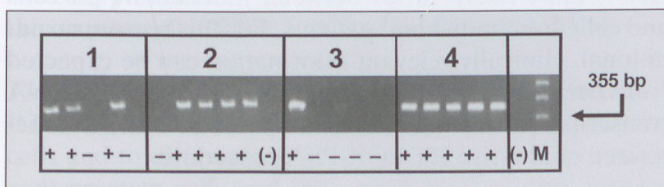


Figure 4. Intra-assay variation of RT-PCR-PSA, performed on single blood specimens.

In this experiment blood-derived reverse transcribed cDNA of 4 subjects was simultaneously amplified in 5-fold. The positive (+) and negative (-) test results were scored. Subject 1: +/+/-/+/-, 2: -/+/+/+/-, 3: +/-/-/-/-, 4: +/+/+/+/. The 355 bp indicates the amplified PSA mRNA fragment. Lane (M) = 100 bp ladder. Lane (-) = H₂O control.

seems clear now that due to the afore-mentioned stochastic characteristics of a RT-PCR-PSA assay and contrary to the general opinion, even an optimized consensus assay does not exclude intra-assay and inter-laboratory variations.

Differentiation between normal and malignant, circulating prostate cells. The clinical application of the RT-PCR-PSA method assumes that PSA mRNA positivity represent the presence of cells that are possibly endowed with metastatic propensity. However, as argued for the interference by PBMNC, the assay does not differentiate between tumor and extracapsular normal prostatic cells. As long as no metastatic marker molecules are recognized, a successful clinical implementation of the RT-PCR-PSA assay requires conclusive information about the possibility of a tumor-affected dissemination of normal prostatic cells (84).

Improvements of the RT-PCR-based detection of circulating prostate cancer cells

Increasing the clinical specificity and defining the clinical performance of qualitative RT-PCR assays. From the previous sections it is clear that the noted limitations of the currently available qualitative RT-PCR assays for disseminated PCa cells require profound knowledge and, most importantly, a consistent, numerical definition of the performance of the assay under clinical conditions. Ideally, such an approach should be able to: (1) define, under clinical conditions, the performance or sensitivity of a RT-PCR-PSA/PSMA procedure, independent of calibration by LNCaP cells, (2) avoid false-negatives results, due to random detection of low abundance PSA/PSMA mRNA of prostate cell origin, and (3) correct for misinterpretations due to false-positives, representing promiscuous PSA/PSMA transcripts. We recently proposed that a well-defined number of PCR-PSA tests repetitions and appropriate handling of the data allow numeric quantification of the performance of the assay, independent of LNCaP cells, and differentiation between analytical false and true positives at a predefined accuracy (71).

Another approach, which may effectively contribute to an enhanced clinical specificity, consists of a multi-parametric or simultaneous determination of prostate-specific mRNA species, like PSA and PSMA (63).

Development of quantitative RT-PCR for detection disseminated PCa cells. Additional to technical as well as statistical improvements of the qualitative RT-PCR, the application of a quantitative RT-PCR (Q-RT-PCR) has been suggested. A Q-RT-PCR determines the amount of a specific mRNA in a sample with the use of a control consisting of well-defined quantity of an "artificial" nu-

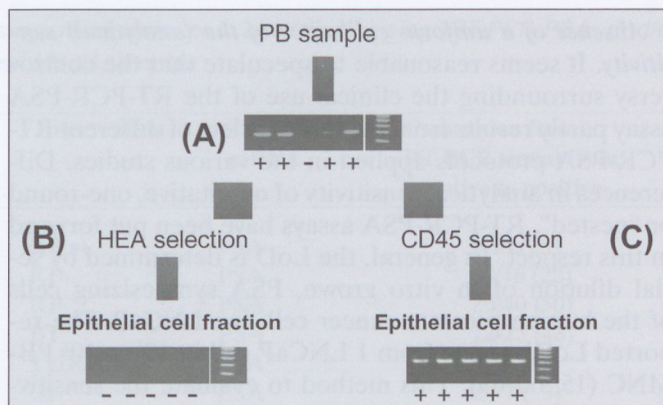


Figure 5. RT-PCR-PSA results in the epithelial cell- and PBMNC-fraction of a single blood sample of a PCa patient after positive and negative selection of circulating epithelial with HEA-125 and CD45 conjugated microbeads, respectively.

Results of a 5-fold repeated RT-PCR-PSA without prior cell separation (A), after positive (HEA-125) (B) and after negative (CD45) (C) enrichment of epithelial cells from a blood sample of the same specimen. Note the conflicting results in the EC fractions depending on the selection procedure, suggesting an absence of HEA-125 directed epitopes on circulating epithelial, prostate cells.

cleotide sequence fragment, similar to PSA cDNA (33, 34, 85-87). This advanced RT-PCR-PSA procedure intends to control tube-to-tube variability and to determine the clinically significant minimal number of PSA mRNA transcripts in PCa patients. The impact of this novel development in molecular staging remains to be fully determined, but recent disappointing reports raise considerable doubt about its clinical value (88). Moreover, the benefits of a more complicated and for the time being not generally available quantitative, opposite to a qualitative RT-PCR-PSA assay are disputable. At present, it is impossible to translate the quantity of PSA mRNA into the amount of circulating tumor cells present in a sample, because the transcription rate (i.e. the amount of target RNA) most likely varies between individual PCa cells and cells from individual patients. For this reason, no additional, clinically relevant information can be expected from detailed knowledge of the number of PSA mRNA transcripts per unit of blood, compared to a well-characterized qualitative RT-PCR-PSA procedure.

Enrichment of disseminated epithelial prostate cells prior to RT-PCR. Several attempts have been made to increase the RT-PCR-PSA sensitivity and more importantly its clinical specificity by an initial enrichment of (prostate) epithelial cells present in PB (89-92). It was argued that initial cell enrichment that separates prostate epithelial cells from PBMNC, may prevent clinical false positives due to PSA mRNA expressed by non-prostate cells. Im-

munomagnetic bead-based enrichment of epithelial cells can be achieved by (1) negative selection that depletes CD45⁺ PBMNC from the PB sample or (2) positive selection of epithelial cells, targeted towards an epithelial cell transmembrane-specific protein. Model systems, using in vitro grown cells, have revealed a 103 to 104-fold enrichment of epithelial cells with recovery rates of 70-90 % with these antibody-based enrichment procedures (8-10, 20, 21). Clinical data with this extended pre-analytical workup are scarce, but Gao et al. and Makarovskiy et al., using Ber-EP4 Mab-conjugated magnetic beads directed against the Epithelial Specific Antigen, Ep-CAM, have offered promising results (89, 91). However, both working parties did not present RT-PCR-PSA data of PB samples with and without epithelial cell enrichment. Generating this type of data is of extreme importance, since the immunomagnetic selection of circulating epithelial PCa cells critically depends on a, preferable uniform, expression of the targeted epitope. Today no data are available on the expression of Ep-CAM of circulating epithelial cells. Recently we obtained evidence that immunomagnetic, positive selection of circulating prostate cells with another Mab probably directed against Ep-CAM, HEA-125, can generate false negative RT-PCR-PSA results, possibly due to an absence or decreased expression of Ep-CAM of circulating prostate cells (*Figure 5*) (unpublished observations). This view is consistent with immunohistochemical observations on primary tumors. Contrary to PCa cell lines, immunostaining with Ber-EP4 and HEA-125, revealed a highly intra- and inter-patient variability of the Ep-CAM epitope expression of both tumor and normal cells of the PCa-containing prostate (unpublished observations, 19, 92). These data suggest that the preferred enrichment of circulating PCa cells should be depletion of PBMNC or negative selection of epithelial prostate cells. It should be noted however that this advanced pre-analytical work-up does not offer the opportunity to differentiate between circulating normal and malignant PCa cells.

Novel approaches to the detection of disseminated prostate cancer cells: What to expect in the near future?

The inability of the RT-PCR-PSA or any "tissue-specific" RT-PCR methodology to quantify circulating prostate cells and to differentiate between malignant, non-malignant prostate cells and PSA mRNA expressing haematopoietic cells have raised considerable interest in alternative, more direct approaches. Knowledge about the number of circulating cells, and their phenotype, may generate more significant information about a possible causal relationship between circulating cells and clinical course. Several early studies attempted to detect disseminated cells directly by means of immunocytochemical or immuno(fluorescent) staining of cytocentrifuge slides,

multiparameter flow cytometry (FACS) and fluorescent in situ hybridization (FISH) of blood samples (81, 93, 94). Possibly due to LoD sensitivity, the success of these studies was limited and, consequently enrichment of epithelial cells before quantification and characterization was introduced (8-11, 20, 21, 90, 95, 96).

Clinical studies applying this approach are limited. In an impressive study, Meye et al. (8) found epithelial, cytokeratin positive (CK⁺) cells in pre-operative, epithelial cell-enriched, leukocyte depleted PB samples of 23/60 (38 %) PCa patients. In the CK⁺ patients, the average number of circulating cells was 4 cells per 16 ml PB, ranging from 1 to 11 cells/16 ml PB. Circulating epithelial cells were not detected in PB samples of PCa-free controls. Interestingly, preliminary data suggested a larger average cell number in patients with high, compared to low stage tumors. Confirming other experimental and human studies, these observations illustrate the extreme small number of circulating epithelial cells in the circulation of PCa patients, probably not extending 1-20 cells per ml PB of epithelial cell-positive patients (9-11, 96). Despite these small number of circulating cells quantification and characterization of these cells seem to be feasible.

Isolation, direct determination and phenotypical, multi-parametric characterization of subpopulations of blood-borne cells may lead to an improved, basic understanding of metastatic dissemination and dynamic changes of circulating PCa cells (10). So, Ellis et al. (90) observed (PSA-expressing) epithelial in enriched cell fractions of PB samples and BM aspirates of patients with localized tumors at a high rate. This type of data suggests that, contrary to the traditional view but nowadays described for a substantial number of tumors, that tumor cell dissemination can already occur during early tumor progression.

Conclusion

The detection and characterization of prostate, disseminated as a consequence of tumor progression, diagnostic manipulation or therapeutic intervention remains a challenge. The application of the RT-PCR for prostate-specific mRNA species has yielded controversial results and, at present, does not allow for conclusive, clinical judgment. The methodology offers however the necessary analytical sensitivity and specificity to detect extracapsular, circulating cells that express appropriate mRNA species. This property may finally result in a redefinition of clinical staging, disease-free and clinical relapse. At present, however, lack of automation, reproducibility, uniform calibration of sensitivity and, last but not least, an appropriate marker species limits its definite introduction in the clinical practice.

Implementation of epithelial cell enrichment procedures and methods for phenotypical characterization,

allowing direct enumeration and differentiation between circulating normal and malignant prostate cells, can be expected. In this future strategy the current available RT-PCRs for prostate tissue-specific markers will most likely fulfill an important pre-screening tool for the final stratification or molecular staging of patients with and without circulating prostate cells with metastatic potential.

References:

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J. Clin.* 53:5-26, 2003
- Stephenson AJ, Kattan MW: Nomograms for prostate cancer. *BJU Int.* 98:39-46, 2006
- Schellhammer PF: Radical prostatectomy: patterns of local failure and survival in 67 patients. *Urology* 31:191-197, 1997
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1491-1498, 2000
- Risau W: Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671-674, 1997
- Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249-257, 2000
- Fidler IJ: Metastasis: Quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with 125I-iodo-2'-deoxyuridine. *J. Natl. Cancer Inst.* 45:733-782, 1970
- Meye A, Bilkenroth U, Schmidt U, Fussel S, Robel K, Melchior AM, Blumke K, Pinkert D, Bartel F, Linne C, Taubert H, Wirth MP: Isolation and enrichment of urologic tumor cells in blood samples by a semi-automated CD45 depletion autoMACS protocol. *Int. J. Oncol.* 21:521-530, 2002
- Ts'o PO, Pannek J, Wang ZP, Lesko SA, Bova GS, Partin AW: Detection of intact prostate cancer cells in the blood of men with prostate cancer. *Urology* 49:881-885, 1997
- Wang Z-P, Eisenberger MA, Carducci MA, Partin AW, Scher HI, Ts'o POP: Identification and characterization of circulating prostate carcinoma cells. *Cancer* 88:2787-2795, 2000
- Moreno JG, O'Hara M, Gross S, Doyle G, Fritsche H, Gomella LG, Terstappen WMM: Changes in circulating carcinoma cells in patients with metastatic prostate cancer correlate with disease status. *Urology* 58:386-392, 2001
- Schamhart DHJ, Maiazza R, Kurth KH: Identification of circulating prostate cancer cells: a challenge to the clinical implementation of molecular biology (review). *Int. J. Oncol.* 26:565-77, 2005
- Corey E, Corey MJ: Detection of disseminated prostate cells by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR): Technical and clinical aspects. *Int. J. Cancer* 77:655-673, 1998
- Su SL, Boynton AL, Holmes EH, Elgamal A-AA, Murphy GP: Detection of extraprostatic prostate cells utilizing reverse transcription-polymerase chain reaction. *Surg. Oncol.* 18:17-28, 2000
- Gomella LG, Raj GV, Moreno JG: Reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *J. Urol.* 158:326-337, 1997
- Olsson CA, de Vries GM, Buttyan R, Katz AE: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol. Clinics N. Am.* 24:367-378, 1997
- Verkaik NS, Schröder FH, Romijn JC: Clinical usefulness of RT-PCR detection of hematogenous prostate cancer spread. *Urol. Res.* 25:373-384, 1997
- Oesterling J: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 145:907-923, 1991
- Krüger W, Datta C, Badbaran A, Tögel F, Gutensohn K, Carrero I, Kröger N, Jänicke F, Zander AR: Immunomagnetic tumor cell selection – implications for the detection of disseminated cancer cells. *Transfusion* 40:1489-1493, 2000
- Zigeuner RE, Riesenberger R, Pohla H, Hofstetter A and Oberneder R: Immunomagnetic cell enrichment detects more disseminated cancer cells than immunocytochemistry in vitro. *J. Urol.* 164:1834-1837, 2000
- Martin VM, Siewert C, Scharl A, Harms T, Heinze R, Ohl S, Radbruch A, Miltenyi S, Schmitz J: Immunomagnetic enrichment of disseminated epithelial tumor cells from peripheral blood by MACS. *Exp. Hematol.* 26:252-264, 1998
- Henttu P, Vihko P: cDNA coding for the entire prostate specific antigen shows high homologies to the human tissue kallikrein genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160:903-910, 1989
- Lundwall Å, Lilja H: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett.* 214:317-322, 1987
- Riegman PHJ, Klaassen P, van der Korput JAGM, Romijn JC and Trapman J: Molecular cloning and characterization of novel prostate antigen cDNAs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155:181-188, 1988
- Moreno JG, Croce CM, Fischer R, Monne M, Vihko P, Mulholland SG and Gomella LG: Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer Res.* 52:6110-6112, 1992
- Böckmann B, Grill H-J and Giesing M: Molecular characterization of minimal residual cancer cells in patients with solid tumors. *Biomol. Engin.* 17:95-111, 2001
- Goessl C, Muller M, Heicappell R, Krause H, Müller K: DNA-based detection of prostate cancer in blood, urine, and ejaculates. *Ann. NY Acad. Sci.* 945:51-58, 2001
- Laribi A, Berteau P, Gala JL, Eschwège P, Benoit G, Tombal B, Schmitt F, Loric S: Blood-borne RT-PCR assay for prostatic-specific transcripts to identify circulating prostate cells in cancer patients. *Eur. Urol.* 39:65-71, 2001
- Zielie PJ, Mobley JA, Ebb RG, Jiang Z, Blutte RD, Ho SM: A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from determination of α -methylacyl-coenzyme A racemase in prostatic secretions. *J. Urol.* 172:1130-1133, 2004
- de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA: DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res.* 62:2695-2698, 2002
- Fuessel S, Sickert D, Meye A, Klenk U, Schmidt U, Schmitz M, Rost AK, Weigl B, Kiessling A, Wirth MP: Multiple tumor marker analyses (PSA, hK2, PSCA, trp-p8) in primary prostate cancers using quantitative RT-PCR. *Int. J. Oncol.* 23:221-228, 2003
- Zippelius A, Lutterbüse R, Riethmüller G, Pantel K: Analytical variables of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-based detection of disseminated prostate cancer cells. *Clin. Chem. Res.* 6:2741-2750, 2000
- Ylikoski A, Sjöroos M, Lundwall Å, Karp M, Lövgren T, Lilja H, Litiä A: Quantitative reverse transcription-PCR assay with internal standard for the detection of prostate-specific antigen mRNA. *Clin. Chem.* 45:1397-1407, 1999
- Ylikoski A, Karp M, Pettersson K, Lilja H, Lövgren T: Simultaneous

- quantification of human glandular kallikrein 2 and prostate-specific antigen mRNAs in peripheral blood from prostate cancer patients. *J. Mol. Diagn.* 3:111-122, 2001
35. Olsson CA, de Vries GM, Raffo AJ, Benson MC, O'Toole K, Cao Y, Buttyan RE, Katz AE: Preoperative reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen predicts treatment failure following radical prostatectomy. *J. Urol.* 155:1557-1562, 1996
36. Ennis RD, Katz AE, de Vries GM, Heitjan DF, O'Toole KM, Rubin M, Buttyan R, Benson MC, Schiff PB: Detection of circulating prostate carcinoma cells via an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in patients with early stage prostate carcinoma. Independence from other pretreatment characteristics. *Cancer* 15:2402-2408, 1997
37. Zhang Y, Zippe CD, Van Lente F, Klein EA, Gupta MK: Combined nested reverse transcription-PCR assay for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen in detecting circulating prostatic cells. *Clin. Cancer Res.* 3:1215-1220, 1997
38. Grasso YZ, Gupta MK, Levin HS, Zippe CD, Klein EA. Combined nested RT-PCR assay for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer patients: correlation with pathological stage. *Cancer Res.* 58:1456-1459, 1998
39. Ghossein RA, Scher HI, Gerald WL, Kelly WK, Curley T, Amsterdam A, Zhang ZF, Rosai J. Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma: clinical implications. *J. Clin. Oncol.* 13:1195-2000, 1995
40. Okegawa T, Yoshioka J, Morita R, Nutahara K, Tsukada Y, Higashihara E: Molecular staging of prostate cancer: comparison of nested reverse transcription polymerase chain reaction assay using prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen as primer. *Int. J. Urol.* 5:349-356, 1998
41. Straub B, Muller M, Krause H, Goessl C, Schrader M, Heicappell R, Miller K: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in the molecular staging of pelvic surgical margins after radical prostatectomy. *Urology* 57:1006-1011, 2001
42. Martínez-Piñero L, Rios E, Martínez-Gomariz M, Pastor T, de Cabo M, Picazo ML, Palacios J, Perona R: Molecular staging of prostatic cancer with RT-PCR assay for prostate-specific antigen in peripheral blood and lymph nodes: comparison with standard histological staging and immunohistochemical assessment of occult regional lymph node metastases. *Eur. Urol.* 43:342-350, 2003
43. Mejean A, Vona G, Nalpas B, Damotte D, Brousse N, Chretien Y, Dufour B, Lacour B, Brechot C, Paterlini-Brechot P: Detection of circulating prostate derived cells in patients with prostate adenocarcinoma is an independent risk factor for tumor recurrence. *J. Urol.* 163: 2022-2029, 2000
44. Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E: Preoperative nested reverse transcription-polymerase chain reaction for prostate specific membrane antigen predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 84:112-117, 1999
45. Thomas J, Gupta M, Grasso Y, Reddy CA, Heston WD, Zippe C, Dreicer R, Kupelian PA, Brainard J, Levin HS, Klein EA: Preoperative combined nested reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen does not correlate with pathologic stage or biochemical failure in patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 20:3213-3218, 2002
46. Ellis WJ, Vessella RL, Corey E, Arfman EW, Oswin MM, Melchior S, Lange PH: The value of a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay in preoperative staging and followup of patients with prostate cancer. *J. Urol.* 159:1134-1138, 1998
47. Millon R, Jacqmin D, Muller D, Guillot J, Eber M, Abecassis J: Detection of prostate-specific antigen- or prostate-specific membrane antigen-positive circulating cells in prostatic cancer patients: clinical implications. *Eur. Urol.* 36:278-285, 1999
48. de la Taille A, Olsson CA, Buttyan R, Benson MC, Bagiella E, Cao Y, Burchardt M, Chopin DK, Katz AE: Blood-based reverse transcriptase polymerase chain reaction assays for prostatic specific antigen: long term follow-up confirms the potential utility of this assay in identifying patients more likely to have biochemical recurrence (rising PSA) following radical prostatectomy. *Int. J. Cancer* 84:360-364, 1999
49. Shariat SF, Kattan MW, Song W, Bernard D, Gottenger E, Wheeler TM, Slawin KM: Early postoperative peripheral blood reverse transcription PCR assay for prostate-specific antigen is associated with prostate cancer progression in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer Res.* 63:5874-5878, 2003
50. Gewanter RM, Katz AE, Olsson CA, Benson MC, Singh A, Schiff PB, Ennis RD: RT-PCR for PSA as a prognostic factor for patients with clinically localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Urology* 61:967-971, 2003
51. Tombal B, Van Cangh PJ, Loric S, Gala JL: Prognostic value of circulating prostate cells in patients with a rising PSA after radical prostatectomy. *Prostate* 56:163-170, 2003
52. Llanes L, Ferruelo A, Lujan M, Pascual C, Garcia-Mediero JM, Berenguer A: Quantitative real-time reverse transcription: polymerase chain reaction of prostate-specific antigen (PSA) for detection of circulating prostatic cells in patients with clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 8:248-252, 2005
53. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW: Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 50:100-105, 1997
54. Kantoff PW, Halabi S, Farmer DA, Hayes DF, Vogelzang NA, Small EJ: Prognostic significance of reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in men with hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 19:3025-3028, 2001
55. Ross RW, Manola J, Hennessy K, Galsky M, Scher H, Small E, Kelly WK, Kantoff PW: Prognostic significance of baseline reverse transcriptase-PCR for prostate-specific antigen in men with hormone-refractory prostate cancer treated with chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 11:5195-5198, 2005
56. Oefelein MG, Kaul K, Herz B, Blum MD, Holland JM, Keeler TC, Cook WA, Ignatoff JM: Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J. Urol.* 155:238-242, 1996
57. Siddiqua A, Chendil D, Rowland R, Meigooni AS, Kudrimoti M, Mohiuddin M, Ahmed MM: Increased expression of PSA mRNA during brachytherapy in peripheral blood of patients with prostate cancer. *Urology* 60:270-275, 2002
58. Heung YM, Walsh K, Sriprasas S, Mulvin D, Sherwood RA: The detection of prostate cells by the reverse transcription-polymerase chain reaction in the circulation of patients undergoing transurethral resection of the prostate. *BJU Int.* 85:65-69, 2000
59. Goldman HB, Israeli RS, Lerner JL, Hollabaugh RS Jr, Steiner MS: Effect of prostate biopsy on the results of the PSA RT-PCR test. *Urology* 52:1073-1078, 1998
60. Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, Bilim V, Tomita Y, Obara K, Takahashi K: Frequency of PSA-mRNA-bearing cells in the peripheral blood of patients after prostate biopsy. *Br. J. Cancer* 85:557-562, 2001
61. Moreno JG, O'Hara SM, Long JP, Veltri RW, Ning X, Alexander AA, Gomella LG: Transrectal ultrasound-guided biopsy causes hematogenous dissemination of prostate cells as determined by RT-PCR. *Urology* 49:515-520, 1997
62. Eschwège P, Dumas F, Blanchet P, Le Maire V, Benoit G, Jardin A, Lacour B, Loric S: Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. *Lancet* 346:1528-1530, 1995
63. Koutsilieris M, Lembessis P, Luu-The V, Sourla A: Repetitive and site-specific molecular staging of prostate cancer using nested reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. *Clin. Exp. Metast.* 17:823-830, 1999
64. Price DK, Clontz DR, Woodard WL 3rd, Kaufman JS, Daniels JM, Stolzenberg SJ, Teigland CM: Detection and clearance of prostate cells subsequent to ultrasound-guided needle biopsy as determined by multi-

- plex nested reverse transcription polymerase chain reaction assay. *Urology* 52:261-266, 1998
65. Jung R, Kruger W, Hosch S, Holweg M, Kroger N, Gutensohn K, Wagener C, Neumaier M, Zander AR: Specificity of reverse transcriptase polymerase chain reaction assays designed for the detection of circulating cancer cells is influenced by cytokines in vivo and in vitro. *Br. J. Cancer* 78:1194-1198, 1998
66. Israeli RS, Miller WH Jr, Su SL, Powell CT, Fair WR, Samadi DS, Huryk RF, DeBlasio A, Edwards ET, Wise GJ, Heston WDW: Sensitive nested reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of circulating prostatic tumor cells: Comparison of prostate-specific membrane antigen and prostate-specific antigen-based assays. *Cancer Res.* 54:6306-6310, 1994
67. Katz AE, de Vries GM, Benson MC, Buttyan RE, O'Toole K, Rubin MA, Stifelman M, Olsson CA: The role of the reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate-specific antigen in the selection of patients for radical prostatectomy. *Urol. Clin. N. Am.* 23:541-549, 1996
68. Gala J-L, Loric S: Sensitivity or specificity of reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays: The challenge of molecular staging of prostatic carcinomas. *Int. J. Cancer* 77:161-163, 1998
69. McIntyre IG, Spreckley K, Clarke RB, Anderson E, Clarke NW, George NJ: Optimization of the reverse transcriptase polymerase chain reaction for the detection of circulating prostate cells. *Br. J. Cancer* 83:992-997, 2000
70. Smith MR, Biggar S, Hussain M: Prostate-specific antigen messenger RNA is expressed in non-prostate cells: implications for detection of micrometastases. *Cancer Res.* 55:2640-2644, 1995
71. Schamhart D, Swinnen J, Kurth KH, Westerhof A, Kusters R, Borchers H, Sternberg C: Numeric definition of the clinical performance of the nested reverse transcription-PCR for detection of hematogenous epithelial cells and correction for specific mRNA of non-target cell origin as evaluated for prostate cancer cells. *Clin. Chem.* 49:1458-1466, 2003
72. Jung R, Ahmed-Nejad P, Wimmer M, Gerhard M, Wagener C, Neumaier M: Quality management and influential factors for the detection of single metastatic cancer cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Eur. J. Chem. Clin. Biochem.* 35:3-10, 1997
73. Gala J-L, Heusterspreute M, Loric S, Hanon F, Tombal B, van Cangh P, de Nayer P, Philippe M: Expression of prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen transcripts in blood cells: implications for the detection of hematogenous prostate cells and standardization. *Clin. Chem.* 44:472-481, 1998
74. Melo JV, Yan X-H, Diamond J, Lin F, Cross NCP, Goldman JM: Reverse transcription/polymerase chain reaction (RT/PCR) amplification of very small numbers of transcripts: the risk in misinterpreting negative results. *Leukemia* 10:1217-1221, 1996
75. Karrer EE, Lincoln JE, Hogenhout S, Bennet AB, Bostock RM, Martineau B, Lucas WJ, Gilchrist DG, Alexander D: In situ isolation of mRNA from individual plant cells: Creation of cell-specific cDNA libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:3814-3818, 1995
76. Schierwater B, Metzler D, Kruger K, Streit B: The effects of nested primer binding sites on the reproducibility of PCR: Mathematical modeling and computer simulation studies. *J. Comput. Biol.* 3:235-251, 1996
77. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H: Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 51:263-273, 1986
78. Rubin E and Levy AA: A mathematical model and a computerized simulation of PCR using complex templates. *Nucleic Acids Res.* 24:3538-3545, 1996
79. He Q, Viljanen MK and Mertsola J: Effects of thermocyclers and primers on the reproducibility of banding patterns in randomly amplified polymorphic DNA analysis. *Mol. Cell. Probes* 8:155-159, 1994
80. Santagati S, Garnier M, Carlo P, Violani E, Picotti GB, Maggi A: Quantitation of low abundance mRNAs in glial cells using different polymerase chain reaction (PCR)-based methods. *Brain Res. Protoc.* 1:217-223, 1997
81. Fadlon EJ, Rees RC, McIntyre C, Sharrard RM, Lawry J, Hamdy FC: Detection of circulating prostate-specific antigen-positive cells in patients with prostate cancer by flow cytometry and reverse transcription polymerase chain reaction. *Br. J. Cancer* 74:400-405, 1996
82. Chelly J, Hugnot JP, Concordet JP, Khan A: Illegitimate (or ectopic) transcription proceeds through the usual promoters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179:553-557, 1991
83. Henke W, Jung M, Jung K, Lein M, Schlechte H, Berndt C, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA: Increased analytical sensitivity of RT-PCR of PSA mRNA decreases diagnostic specificity of detection of prostatic cells in blood. *Int. J. Cancer* 70:52-56, 1997
84. Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton GB, Lohse A, Tomasetti S, Unversucht S, Froehner M, Wirth MP, Meyer A: Quantitative multi-gene expression profiling of primary prostate cancer. *Prostate* 66:1521-1534, 2006
85. Verhaegen M, Ioannou PC, Christopoulos TK: Quantification of prostate-specific antigen mRNA by coamplification with a recombinant RNA internal standard and microtiter well-based hybridization. *Clin. Chem.* 44:1170-1176, 1998
86. Corey E, Arfman EW, Lui AY, Vessella RL: Improved reverse transcriptase-polymerase chain reaction protocol with exogenous internal competitive control for prostate-specific antigen mRNA in blood and bone marrow. *Clin. Chem.* 43:443-452, 1997
87. Gelmini S, Tricarico C, Vona G, Livi L, Melina AD, Serni S, Cellai E, Magrini S, Villari D, Carini M, Serio M, Forti G, Pazzagli M, Orlando C: Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the measurement of prostate-specific antigen mRNA in the peripheral blood of patients with prostate carcinoma using the taqman detection system. *Clin. Chem. Lab. Med.* 39:385-391, 2001
88. Kurek R, Ylikoski A, Renneberg H, Konrad L, Aumuller G, Roddiger SJ, Zamboglou N, Tunn UW, Lilja H: Quantitative PSA RT-PCR for preoperative staging of prostate cancer. *Prostate* 56:263-269, 2003
89. Gao CL, Rawal SK, Sun L, Ali A, Connelly RR, Banez LL, Sesterhenn IA, McLeod DG, Moul JW, Srivastava S: Diagnostic potential of prostate-specific antigen expressing epithelial cells in blood of prostate cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 9:2545-2550, 2003
90. Ellis WJ, Pfitzenmaier J, Colli J, Arfman E, Lange PH, Vessella RL: Detection and isolation of prostate cancer cells from peripheral blood and bone marrow. *Urology* 61:277-281, 2003
91. Makarovskiy AN, Ackerley W 3rd, Wojcik L, Halpert GK, Stein BS, Carreiro MP, Hixson DC: Application of immunomagnetic beads in combination with RT-PCR for the detection of circulating prostate cancer cells. *J. Clin. Lab. Anal.* 11:346-350, 1997
92. Sabile A, Louha M, Bonte E, Poussin K, Vona G, Mejean A, Chretien Y, Bougas L, Lacour B, Capron F, Roseto A, Brechot C, Paterlini-Brechot P: Efficiency of Ber-EP4 antibody for isolating circulating epithelial tumor cells before RT-PCR detection. *Am. J. Clin. Pathol.* 112:171-178, 1999
93. Hamdy F, Lawry J, Anderson JB, Parsons MA, Rees RC, Williams JL: Circulating prostate specific antigen-positive cells correlate with metastatic prostate cancer. *Br. J. Urol.* 69:392-396, 1992
94. Planz B, Szyska P, Valdor M, Boeckmann W, Fuzesi L, Jakse G: Detection of circulating prostatic cells during radical prostatectomy. *Urol. Res.* 25:385-389, 1997
95. Brandt B, Junker R, Griwatz C, Heidl S, Brinkmann O, Semjonow A, Assmann G, Zanker KS: Isolation of prostate-derived single cells and cell clusters from human peripheral blood. *Cancer Res.* 56:4556-4561, 1996
96. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW, Uhr JW: Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:4589-4594, 1998

Nagy dózisteljesítményű brachyterápia a prosztatatarák sugárkezelésében

Ágoston P. dr.¹, Somogyi A. dr.¹, Németh Gy. dr.¹, Kovács Gy. dr.², Szűcs M. dr.³, Major T. dr.¹, Fodor J. dr.¹

¹ Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, ² Schleswig-Holstein Egyetemi Klinika, Campus Lübeck, Interdiszciplináris Brachyterápiás Osztály, ³ Semmelweis Egyetem ÁOK Urológiai Klinika

A szerzők ismertetik a nagy dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) brachyterápia (BT) szerepét a prosztatatarák kezelésében. Bemutatják a prosztatatarák sugárterápiája során alkalmazott, a terápiás hatékonyságot javító különböző módszereket. Vázolják a prosztata HDR brachyterápia magyarországi bevezetésének lépéseit, alkalmazásának technikai és személyi feltételeit. Bemutatják saját technikájukat, az elmúlt öt évben végzett implantációk indikációit és a betegek kockázati csoport szerinti megoszlását. Összehasonlítják a prosztata HDR brachyterápiás kezelés előnyeit és hátrányait egyéb sugárterápiás eljárásokkal.

Kulcsszavak: prosztatatarák, nagy dózisteljesítményű brachyterápia, radioterápia

Role of high dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer.

The authors define the role of high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) in the treatment of prostate cancer. Different radiation treatment methods and therapeutic options that can increase the treatment efficacy are described. Steps of introducing HDR prostate brachytherapy in Hungary are drawn, personal and technical demands of the procedure are presented. Their own technique is delineated. Indications and patient numbers in different groups of indications are demonstrated. Advantages and disadvantages of HDR prostate brachytherapy compared to other radiation modalities are presented.

Key-words: prostate cancer, high dose rate brachytherapy, radiotherapy

Bevezetés

A prosztatatarák sugárkezelésében a nyolcvanas évek végéig a külső besugárzás jelentette a standard kezelési módszert. A hagyományos teleterápiával 60-66 Gy-t lehetett a környező szervek tolerálható károsodása mellett leadni. A besugárzás után végzett biopszia gyakran pozitív, a lokális recidíva és az áttét aránya magas volt (1).

A prosztatatarák kezelésében a „standard” vagy „hagyományos” kétdimenziós besugárzástervezés szerint végzett nyílt mezős vagy saroktakarásos besugárzási technikák a sugárterápiás centrumok túlnyomó többségében ma már átadták helyüket a precízebb, háromdimenziós besugárzástervezés alapján végzett konformális technikának. A technikai fejlődés eredményeképpen egyes centrumokban (Magyarországon ennek bevezetése folyamatban van) már ún. inverz besugárzástervezés alapján, a besugárzandó célterület alakját még pontosabban ellátó és a kritikus szervek még jobb védelmét biztosító, intenzitás-modulált besugárzást használnak. Az elmúlt két évtizedben a besugárzással elérhető terápiás eredmények javítására tett kísérleteknek két fő iránya volt. Az egyik a hormonterápia [antiandrogének, LHRH-analógok vagy mindkettő (teljes androgén blokád)] alkalmazása a sugárkezelés előtt, alatt

és/vagy azt követően (2). A másik a prosztatára leadott dózis növelése. Ez külső, illetve szövetségi brachyterápiás (BT) sugárkezeléssel lehetséges (3).

A prosztatára leadott (biológiailag effektív) dózisznövelés módszerei:

- Külső fotonbesugárzást követő részecskebesugárzás
- Háromdimenziós, konformális külső besugárzás (3DCRT)
- Intenzitás-modulált besugárzás (IMRT)
- Képpalkotás vezérelte besugárzás (IGRT)
- Külső besugárzást kiegészítő permanens „seed” izotópkezelés
- Külső besugárzást kiegészítő HDR brachyterápia
- Alternatív frakcionálás

Androgén-abláció és sugárkezelés időzítése kombinált kezeléskor:

- Neoadjuváns
- Neoadjuváns és konkomittáns
- Neoadjuváns, konkomittáns és adjuváns
- Konkomittáns és adjuváns
- Adjuváns

A dózisznövelés hatását vizsgáló prospektív, randomizált tanulmányban 3DCRT-vel adott 78 Gy a hagyományos

mányos módon leadott 70 Gy dózishoz képest javította a betegség biokémiai kontrollját, a PSA-recidíva-mentes túlélést (4). A dózisemelés azonban a mellékhatások (gastrointestinalis és urogenitalis toxicitás) kockázatát is növelte. Az utóbbi évek technikai fejlődése lehetővé tette a kritikus szerveket kímélő sugárterápiás eljárások alkalmazását. A 3DCRT-nél a referencia dóziszfelület pontosabban követi a céltérfogat alakját, ezért a környező szervek sugárterhelése nagy célterület-dózis mellett is elfogadható. A konformitás intenzitás-modulált besugárzással (IMRT) még tovább javítható. IMRT-vel a céltérfogat felületének konkáv részei is könnyebben körbevehetőek a kívánt izodózis-felülettel. A külső vagy teleterápiás kezeléseknél a napi betegbeállítás pontatlanságát („set up error”), valamint a kezelése közötti (interfrakcionális, pl. eltérő hólyagteltésből, rectumtelítettségéből adódó) és kezelés alatti (intrafrakcionális, pl. bélgázok, légzés miatti prosztatamozgás) szervezmozdulásokat („organ motion”) figyelembe kell venni. Emiatt szükséges a daganat potenciális kiterjedésénél, azaz a klinikai céltérfogathoz (CTV) nagyobb térfogat (tervezési céltérfogat, „planning target volume”, PTV = CTV + biztonsági zóna) besugárzása. Ennek következménye a környező védendő szervek (úm. rectum, anus, hólyag, csípőízület) nagyobb sugárterhelése. A biztonsági zóna nagysága a betegrögzítési technika szerint 1-2 cm között változik (5).

A dóziszemelés lehetséges BT-vel is, mellyel a teleterápia előbb ismertett hátrányai mérsékelhetőek. Ha a BT-t dóziszemelésre használjuk, akkor a külső sugárkezeléssel együtt alkalmazzuk. A BT-nek az időegység alatt leadott dózis szerint két fő formáját különböztetjük meg: az alacsony dózisteljesítményű (Jód-125 vagy Palládium-103 izotóppal végzett) permanens, ún. „low dose rate” (LDR) implantációt, illetve a nagy dózisteljesítményű (370 GBq Ir-192 izotóppal végzett), ún. „high dose rate” (HDR) besugárzást. A HDR technikánál a tűk prosztatába történő bevezetésekor a sugárforrás még a készülék tárolóegységében van, és csak a kezelés elindításakor kerül a tűkbe (remote after-loading technika). A kezelés alatt csak a beteg tartózkodik a sugárvédett kezelő helyiségben. A kisméretű sugárforrást (3,5x1,1x1,1 mm) egy léptető motor a forráshoz rögzített fémkábel mozgásával viszi az egyes tűkbe, és a meghatározott megállási pozíciókban a tervezés során kiszámított besugárzási időtartamra ott tartja. A végleges dóziseloszlás az összes tűben történt besugárzás eredőjeként alakul ki.

A prosztatarák kezelésében a HDR BT-t elsőként 1985-ben *Bertermann* és *mtsai* alkalmazták Kielben (6). Az első prospektív fázis I-II vizsgálatot *Stromberg* és *mtsai* végezték, és 33 beteg HDR BT-vel végzett boost (dózis-

kiegészítő) kezeléséről számoltak be 1995-ben (7). A korai biztató eredményeket követően a 90-es évek elejétől *Borghede*, *Mate* és *Kovács* (8-10) is sikerrel alkalmazták a technikát. 1995-ben *Martinez* és *mtsai* közölték az első, prosztata HDR BT-t alkalmazó, dóziszemelésre irányuló fázis I-II vizsgálat eredményét (11). Az alkalmazhatóságot, tolerabilitást és hatékonyságot igazoló közlemények megjelenése után számos centrumban, így az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán is bevezetésre került a módszer (12-14).

Intézetünkben 1996 óta végzünk háromdimenziós besugárzástervezés alapján konformális prosztatabesugárzást. A teleterápia HDR BT-vel történő dóziskiegészítését (HDR boost) 2001 decemberében vezettük be osztályunkon. Az első tíz beteg kezelésével szerzett tapasztalatokat a Magyar Onkológiában közöltük (12).

Indikációk

Leggyakrabban a külső besugárzáshoz dóziskiegészítésként adunk boost BT-t. A lokalizált prosztatatumorban szenvedő betegeket a capsularis infiltráció, a vesicula seminalis érintettsége és a regionális nyirokcsomó-metastasis valószínűsége szerint három klinikai paraméter alapján (PSA, Gleason sum, T státus) kockázati csoportba soroljuk (1. táblázat). Dóziskiegészítést kezelési protokollunk alapján a közepes és nagy kockázatú csoportban végzünk. Kezelési protokollunkat a 2. táblázat ismerteti.

Tíz esetben műtét vagy korábbi sugárkezelés után kialakult lokális recidíva miatt a sugárkezelés részeként adtunk HDR BT-t. Ilyenkor, különösen korábbi teleterápiás kezelés esetén, előnyös a BT alkalmazása, mert a környező szöveteket minden egyéb sugárkezelési technikánál jobban tudjuk védeni. Recidíva kezelésekként a reirradiatio gondos mérlegelést igényel. Akkor kapjuk a legjobb eredményt, ha a várható élettartam > 5 év, a recidíva szövettannal alátámasztott, klinikailag nincs kimutatható távoli áttét, valamint a PSA-duplázódási idő nem túl rövid (> 6 hónap). Ilyen esetben a második lokális kezelés 50%-ban teljes gyógyulást eredményez (15, 16).

Alkalmazzuk a BT-t palliatív indikációval is. Ezekben az esetekben a lokális, lokoregionális kezelés szerepe

1. táblázat: Lokalizált prosztatatumoros betegek osztályunkon használt kockázati csoportbeosztása

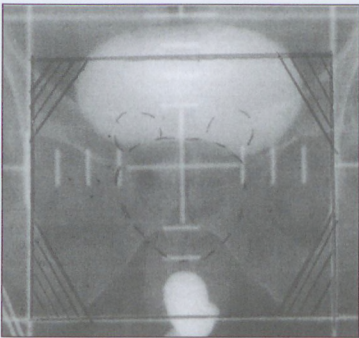
Kockázati csoport	Klinikai paraméter		
	T státus	Kezelés előtti PSA	Gleason sum
Kis kockázat	T1-2a és	≤ 10 ng/ml és	≤ 6
Közepes kockázat	Sem kis, sem nagy kockázatú csoport		
Nagy kockázat	T3 vagy	> 20 ng/ml vagy	8-10

2. táblázat: Prostatatumoros betegek sugárterápiás kezelési protokollja osztályunkon kockázati csoportok szerint

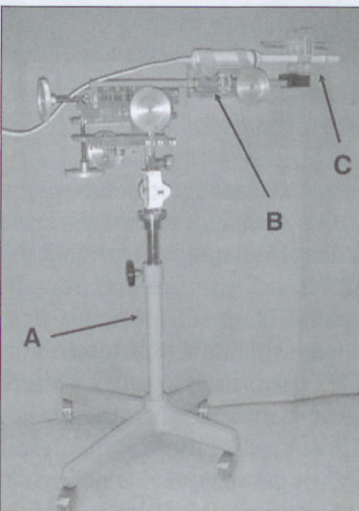
Kockázati csoportok	Céltérfogat	Kezelési paraméterek		
		Külső sugárterápiás dózis	Prostata brachyterápia	Hormonterápia
Kis kockázat	Prostata	70 Gy	–	–
Közepes kockázat	Prostata + vesiculák	60 Gy		
Nagy kockázat	Prostata	+ 14 Gy	vagy 1x10 Gy	+/- neoadjuváns neoadjuváns, konkomittáns és adjuváns
	Kismedence	44 G		
	Prostata + vesiculák	+ 16 Gy		
	Prostata	+ 14 Gy	vagy 1x10 Gy	

PSA 35 ng/ml felett ajánlatos két évig hormonterápiát adni a szisztémás szóródás veszélye miatt. Nagy kockázatú, de PSA < 35 ng/ml tumoroknál a hormonterápia szerepét megkérdőjelezzük.

nagy valószínűséggel nem hoz teljes gyógyulást (pl. nomogramok szerint az okkult metastasis esélye nagy), de klinikailag M0, jó általános állapotú betegeknél a nagy dózisu lokális kezelés javíthatja a lokális kontrollt, a tüneteket és a progressziómentes túlélést. Palliatív céllal eddig 22 beteget kezeltünk. A 3. ábrán láthatók 2001–2006. évi kezeléseink adatai, kockázati csoportok és indikáció szerint.



1. ábra: Hagyományos prostatabesugárzás ap-pa irányú mező szimulációs felvétele. A bélben és a hólyagban kontrasztanyag. A prostata és a vesiculák valószínű ap irányú vetületét szaggatott vonal mutatja.



2. ábra: A transrectalis UH-rögzítő állvány (A), rajta az UH-detektor-fixáló és -léptető eszköz (B). A léptetőnek a beteg felé eső végére rögzítve látható a tűvezető sablon (C).

A HDR BT technika bevezetése osztályunkon

A HDR technika bevezetésének és alkalmazásának tárgyi és személyi feltételei vannak. A kezeléssel kapcsolatos minimál feltételeket, a beavatkozás eszközigényét, a besugárással kapcsolatos klinikai, orvos-fizikusi minőségbiztosítás kritériumait a 2005-ben megjelent GEC-ESTRO (Groupe

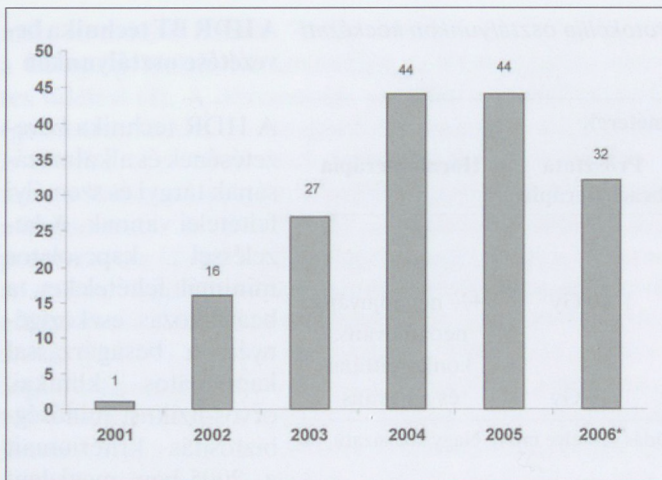
Européen de Curiethérapie – European Society of Treatment and Radiation Oncology) – EAU (European Association of Urologists) ajánlás foglalja össze (17).

Tárgyi feltételek:

1. A brachyterápiás műtőben a spinalis és általános érzéstelenítés feltételeinek kialakítása, a vezetékes altatógáz, oxigén és elszívó kiépítése. Altatógép elhelyezése a brachyterápiás műtőben.
2. Transrectalis UH-rögzítő és -fixáló állvány (2. ábra)
3. UH-detektor-fixáló és -léptető eszköz (2. ábra)
4. A beavatkozáshoz használt tűvezető sablon, az UH-képek biopsziás pont koordinátáinak megfelelően (2. ábra)
5. UH-képek tárolására, illetve a besugárzástervezéshez alkalmas képfórmátum létrehozására alkalmas software telepítése
6. Az ultrahangos képek továbbítására szolgáló hálózat kiépítése a brachyterápiás műtő és a kezelő helyiség között
7. A BT során használt tűk és kiegészítők
8. A BT pre-, peri- és posztoperatív teendőinek részletes protokollba foglalása
9. Minőségbiztosítás, rendszeres minőség-ellenőrzés

Személyi feltételek:

1. Sugárterápiás orvostól, fizikusból, urológusból, aneszteziológusból álló munkacsoport felállítása
 2. A beavatkozással kapcsolatos munka szervezése
 3. Részvétel a módszert bemutató oktató kurzusokon, a technika elsajátítása nagyobb centrumokban
 4. A sugárkezelés korai és késői, sebészi teendőt igénylő szövődeményeit az urológus látja el, így a betegkövetésben rendkívül fontos az urológus és sugárterapeuta jó együttműködése
- Két sugárterapeuta és egy konzultáns urológus kolléga, aki az első tíz kezelés mindegyikénél maga is jelen volt, a kiel Brachyterápiás Centrumban (7, 8) végzett



3. ábra: Prostata brachyterápiás kezelések száma osztályunkon 2001–2006. szeptember között

gyakorlatot. Ezt követően a munkacsoportból egy sugárterapeuta és egy fizikus tanulmányút keretében szerzett további tapasztalatot a Seattle Prostate Institute-ban (T. Mate, USA) és a detroiti William Beaumont Kórházban (A. Martínez, F. Vicini, USA). Ezen kívül az offenbachi (Németország) Sugárterápiás Központban a felhasználóknak rendezett megbeszélésen a tervezőrendszer és eszközök használata során felmerülő gyakorlati problémákra kaptak választ, valamint további húsz implantációt kísérték figyelemmel az oktató kurzusok és tanulmányutak során.

5. Kezelésben részt vevők számára belső oktatás. A műtősnők, szaknővérek, kisegítő személyzet képzése (speciális beteg-előkészítés, eszközhasználat, műtéti körülmények kialakítása)

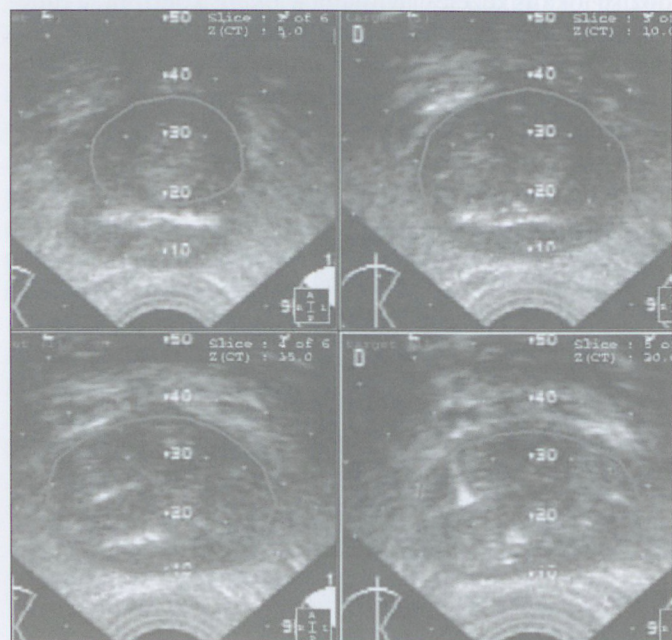
Az előkészületeket követően az első kezelést 2001 decemberében végeztük el. Az első implantációnál a nagy gyakorlattal rendelkező kiel Brachyterápiás Centrumból meghívott szakértő (Kovács Gy.) felügyelte a kezelést. Az első tíz kezelést urológussal együtt végeztük (Szűcs M., Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika). Azóta a kezelések folyamatosak, egy-két implantáció/hét gyakorisággal (3. ábra).

Ostályunkon alkalmazott HDR BT

A BT-t a betegek döntő többségénél egy, ritkábban két frakcióban, az utóbbi esetben két ülésben végeztük. A tűzdelés a külső besugárzást közvetlenül megelőzően vagy a besugárzás 1-4. hetében történt.

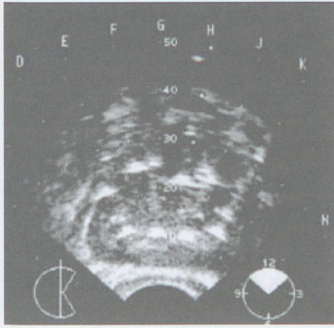
A műtétet megelőző napon a betegnél profilaktikus antibiotikum-kezelést kezdünk (általában 2x500 mg ciprofloxacin) és bél-előkészítést végzünk. A spinalis anesztéziára a brachyterápiás kezelőhelyiségben kerül sor.

A beavatkozás alatt a beteg kőmetsző pozícióban van. Műtéti előkészítés után ballonos hólyagkatétert vezetünk fel, a ballont kontrasztanyaggal, a hólyagot 100-150 ml fiziológiás sóoldattal töltjük fel. Ezt követően a fixáló-léptető állvány segítségével (2. ábra), a transrectalis fej intrarectalis, caudo-cranialis irányú mozgásával transzverzális és longitudinális síkokban áttekintjük a prosztatát és környezetét. Az UH-állványt és a detektort úgy állítjuk be, hogy az urethra lehetőleg a középvonalban, a detektorral párhuzamosan fusson. Ezt követően meghatározzuk az alap-, a referencia- és az apexsíkokat. Alapsíknak a hólyagalap és a prosztatabázis érintkezési síkját, referenciasíknak a prosztata legnagyobb transzverzális keresztmetszetét tekintjük. A tűzdelést a prosztata rögzítésével kezdjük. A prosztata állományába négy tűt szúrunk a referenciasíkjáig. A rögzített prosztataról a léptető segítségével 0,5 cm-enként UH-képeket készítünk (a hólyagalaptól az apexig) a besugárzástervezéshez (4. ábra).

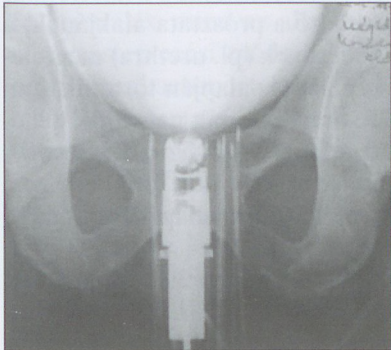


4. ábra A prostata UH-vizsgálata 0,5 cm-enkénti transzverzális szeletekkel (a hólyagalaptól az apexig)

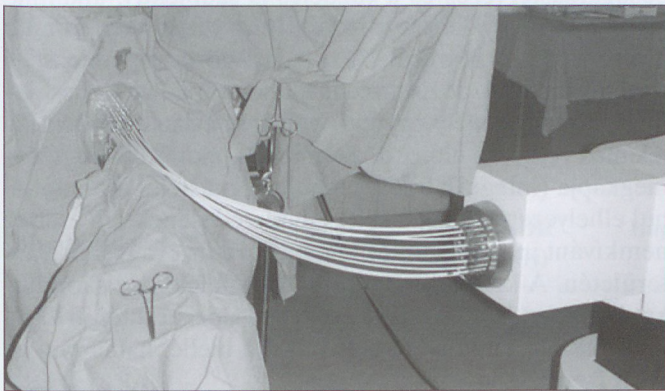
A vezetősablon (2. ábra) segítségével a perineumon át – a periurethralis területet kivéve – egyenesen szélesztve fémtűket szúrunk a prosztatába. Implantáció közben a tűk transzverzális pozícióját a referenciasíkra állított rectalis UH-fejvel ellenőrizzük (5. ábra). Ha a tűk pozíciója nem megfelelő, azt újraszúrással és manuális vezetéssel korrigáljuk. Ezt követően a tűk egyedi mélységi bevezetését longitudinális UH-síkokon, valamint kontrasztanyagot hólyagfeltöltés után anterior–posterior irányú röntgenfelvételen is ellenőrizzük (6. ábra). A prosztatabázis megfelelő dóziséhoz a tűk végeinek a bázis síkját el kell érniük. A ke-



5. ábra: Transzverzális UH-kép a prosztata referenciasíkjáról az implantált tűkkel. A tűzdelés során igyekszünk a tűket a prosztatakontúrjon belül, a tokhoz közel, valamint a periurethralis területet kivéve egyenletesen a prosztataálmányban elosztani.



6. ábra A tűk hosszirányú pozícióit az UH-fej longitudinális beállításával, valamint anterior-posterior és laterális irányú röntgenfelvételen is ellenőrizzük.



7. ábra: Kezelés előtti állapot. A betegbe implantált tűk az összekötők segítségével az after-loading készülékhez csatlakoznak.

zelés előtt a transducert a rectumból kihúzzuk (a rectalis dózis csökkentésére), helyére in vivo rectalis dózismérőt helyezünk, majd elvégezzük a kezelést (7. ábra).

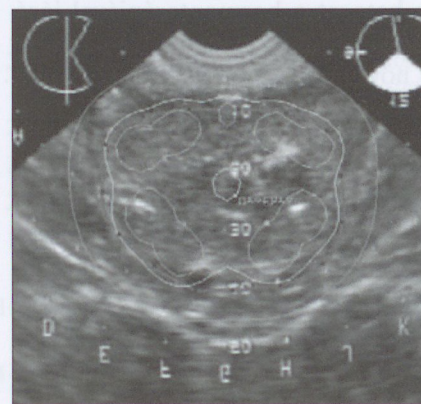
A kezelés alatt a vezérlő helyiségből monitorozzuk a beteget. A besugárzás időtartama kb. 8-12 perc. Kezelés után a tűket eltávolítjuk, és a gátra nyomókötést helyezünk. A műtéti beavatkozás időtartama átlagosan 2 óra 30 perc (tartomány: 2 óra 10 perc és 3 óra 20 perc között) volt. Műtét után szövődímentes esetben az antibiotikum-kezelést két napig folytatjuk. A posztoperatív dysuria csökkentésére napi 3x2,5 mg alfuzosimet adunk. A beteget a spontán vizelet megindulása, kielégítő vizeletürítés után emittáljuk. A külső besugárzást a katéter eltávolítása utáni napon (általában a brachyterápiát követő 2. napon) folytatjuk.

Besugárzástervezés

A prosztata rögzítése után készített UH-szeletsorozatot számítógépes hálózaton a tervezőrendszerbe küldjük. Szeletenként berajzoljuk a prosztata-, az urethra- és a rectumkontúrokat. Tervezési céltérfigatnak az egész prosztatát tekintjük (biztonsági zóna nélkül). Az axiális UH-képeken láthatók az implantációs sablon furatainak megfelelő pontok, melyeket egy betű-szám kombinációval azonosítunk. A tű-koordináták által meghatározott valódi pozíciókat beadjuk a tervezőrendszerbe. A tűkben a léptetési hosszakat úgy határozzuk meg, hogy az első és az utolsó forráspozíció az első és az utolsó prosztatakontúr tartalmazó síkban legyen. A dóziseloszlás számolásakor az ún. geometriai optimalizálási módszert használjuk (18), melyet szükség esetén grafikus optimalizálással egészítünk ki. A prosztata referenciakontúrján egyenletesen helyezünk el referenciapontokat (6-8-at), és ezeknek az átlagára normalizáljuk a dóziseloszlást (100%-os dózis). A tervezés során kijelöljük az urethra és a rectum referenciapontokat minden síkon, ahol prosztatakontúr rajzolunk. Előbbi a húgycső közép-pontja, utóbbi a detektor rectalis felszínétől sagittalisan a prosztata felé 0,5 cm távolságra lévő pontja minden UH-síkon. A tervezés során meghatározzuk az urethra és rectum referenciapontok dózisértékét. A dóziseloszlást úgy módosítjuk, hogy az urethra és a rectum referenciapontok maximális dózisa ne lépje túl a 125, illetve 80%-ot, de a prosztata 95%-a kapja meg az előírt dózist. Az előírt dózist (10 Gy) a 100%-os izodózisgörbére adjuk meg (8. ábra). Az elkészült besugárzási terv kezelési adatait (megállási pozíciók, besugárzási idők) digitálisan továbbítjuk az after-loading készülék vezérlőpultjába. Elvégezzük a kezelést.

A HDR BT összehasonlító elemzése más dózisescalatiós módszerekkel

A lokálisan előrehaladott (közepes és nagy kockázatú, de klinikailag lokalizált) prosztatarák optimális kezelé-



8. ábra: Transzverzális UH-kép a prosztata referenciasíkjáról (legnagyobb keresztmetszet) a dóziseloszlással, urethra és rectum referenciapontokkal. A piros vastag vonal a prosztatakontúr, a sárga a 100%-os, a világoskék a 150%-os, a zöld vonal az 50%-os izodózisgörbét jelzi. Világoskékkel a rectum és urethra referenciapontok láthatók.

se vitatott. A kiterjedt tumortömeg teljes elpusztítására és így a lokális kontroll javítására történő törekvések egyike a hormonkezelés és a kissé megnövelt dózisz (kb. 70 Gy) külső besugárzás együttes alkalmazása (19), mely additív vagy szinergista módon pusztítja a prosztata-tumor-sejteket, és lokálisan előrehaladott prosztata-tumoros betegek öt éves túlélését szignifikánsan javítja az egyedüli sugárkezeléshez képest (78% vs 62%; $p = 0,0002$).

A másik lehetőség a prosztatára adott dózis jelentős növelése (dózisescalatio). A hormonterápia nélkül igen nagy dózissal végzett kezelés egyenértékűnek látszik a kisebb dózissal és hormonterápiával adott kezeléssel. A detroiti munkacsoport prospektíven vizsgálta 197, közepes és nagy kockázatú, klinikailag lokalizált prosztata-tumoros betegnél a dózisznövelés hatását. 46 Gy besugárzást adtak a kismedencére és 3x6 Gy–2x11,5 Gy HDR BT-s dózisescalatiót végeztek. Öt éves medián követés után az öt éves biológiai relapszus 18,6%, a klinikai relapszus 9,8%, a prosztatarák-specifikus túlélés 98,3%, az összes túlélés 92,9% volt (20). Az eredmények összevethetők a hormon + sugárterápiával elért eredményekkel. A kielői és a detroiti munkacsoport betegeinek ($n = 507$) együttes, retrospektív elemzésével kimutatták, hogy a nagydózisú sugárkezelés mellé adott rövid távú hormonkezelésnek nincs előnye az egyedüli besugárzással szemben. Rövid távú hormonterápiával vagy anélkül az öt éves követés után a biokémiai kontroll 74% vs 76%, az összes túlélés 81% vs 87%, a betegségmentes túlélés 67% vs 66%, az ok-specifikus túlélés 90% vs 98% volt (21). Ettől függetlenül továbbra is javasolt három hónapos citoreduktív hormonterápia a sugárkezelés előtt, ha a prosztata térfogata meghaladja az 50 cm³-t. A néhány hónapos neoadjuváns hormonkezelés csak reverzibilis mellékhatásokat okoz, ugyanakkor a prosztata-térfogatot 30%-kal csökkenti, így a kritikus szervek dózisterhelése a sugárkezelés során jelentősen mérsékelhető. Az optimális kezelés vitatott, de egyre bizonyosabb, hogy a lokálisan adott igen nagy biológiai dózis a hormonterápiát kiválthatja (22). Így a beteget a hormonterápiával járó mellékhatásoktól megkíméljük. Nagy kockázatú betegeknél a lokális dózis növelése mellett is célszerű adjuváns hormonterápiát adni. A hormonterápia megfelelő időtartama tisztázatlan.

A lokális dózisescalationak, ahogyan azt a bevezetőben említettük, több módja is van. A HDR BT a teleterápiás boosthoz képest több előnnyel is bír. Ezek az előnyök részben technikai, geometriai (ld. bevezetőben; nincs szükség biztonsági zónára, mert nincs a napi beállítás pontatlanságából fakadó „set up error” és szervezmozdulás sincs), részben biológiai természetűek. Utóbbi abból fakad, hogy a prosztata-tumor sugárérzékenységét leíró ún. α/β hányados alacsony, 1,5–3 közötti. Ez azt je-

lenti, hogy a hipofrakcionálás (mint pl. HDR kezelés) a tumorkontroll szempontjából előnyös. Ezen túl a HDR BT rövidíti a kezelés időtartamát. Az intenzitás-modulált besugárzásnál szokásos 7-8 hetes kezelés helyett 5-6 héttig tart a sugárterápia, és a tumorbiológiailag fontos területek sokkal magasabb dózisban részesülnek a kezelés során (110-130 Gy), mint IMRT/IGRT esetében (max. 86 Gy). További előnyt jelent, hogy HDR after-loading technikával a dózistervezés és a besugárzás nagyfokú konformalitással végezhető. A forrás megállási pozícióinak és besugárzási időinek változtatásával a dóziseszloszlás tág határok között módosítható a prosztata alakjának, a kritikus szervek elhelyezkedésének (pl. urethra) megfelelően. Mindez valós UH-képalkotás alapján történik, ami szintén előny. A HDR BT során használt nagy dózisteljesítményű Ir-192 izotóp középpontjától távolodva a négyzetes fogyás törvénye miatt a dózis gyorsan csökken, így a rectumnyálkahártya, valamint a hólyagalap jól védhető a nagyobb dózistól.

Ugyanakkor a teleterápiás boosthoz képest a HDR BT-s boost kezelés hátrányai közé tartozik, hogy ez invazív beavatkozás, valamint hogy az UH-képalkotás, a besugárzástervezés és a tűzdelés is szubjektív, alkalmazása jelentős gyakorlatot igényel mind az orvos, mind a tervező fizikus részéről. A tanulási görbe meredeksége jelentős lehet. A dóziseszloszlás a teleterápiához képest inhomogénebb, amely egyfelől előnyös, hiszen a prosztata jelentős része az előírt dózis másfél-, akár kétszeresét is megkapja (integrált boost technika), másfelől a pontatlanul elhelyezett tűkkel a célterület lefedésének ára esetleg nemkívánt inhomogenitás lehet az urethra vagy a rectum területén. A kritikus szervekre a megfelelő dóziskorlátozást betartva (10 Gy előírt prosztata-dózis esetén 8 Gy a rectumra és 12,5 Gy az urethrára) a mellékhatás ráta az IMRT-ével azonos.

Hátránya még a módszernek, hogy bizonyos dózisescalatio csak frakcionált kezeléssel érhető el (egy ülésben 11-12 Gy-nél többet nem lehet leadni). Ezért vagy több ülésben végezzük a kezelést, ami többszöri műtétet jelent, vagy egy implantációval, de több, egymástól 6-8 órával elválasztott frakcióval kezelünk. Utóbbi esetben a betegben hagyott műanyag tűk biztonságos rögzítése, illetve a frakcionálás közötti túelmozdulások jelentenek újabb problémát.

A BT-s dóziskiegészítés történhet „seed” terápiával is. Ez a kezelés ma Magyarországon még nem áll rendelkezésre. Hátránya a HDR BT-hez képest nagy költségigénye (ára kb. 10-szerese egy HDR BT-nek), valamint hogy az izotópok végleg a betegben maradnak. Az utóbbi miatt sugárvédelmi szempontból kockázatosabb beavatkozás. További hátránya a permanens implantációnak, hogy a kezelési terv a „seed”-ek elhelyezését követően már nem módosítható, ezért nincs lehetőség a dóziseszloszlás korrigálására. A prosztata-daganat kis α/β hányadosa alap-

ján a HDR kezeléssel nagyobb biológiai hatás érhető el. A „seed” kezelés főképp kis kockázatú prosztatatumorok esetén előnyös, amikor külső besugárzást nem adunk, dózisescalatióra nincs szükség. Ilyenkor az akár ambuláns, egynapos sebészet keretében elvégzett „seed” implantáció gyors, kevésbé megterhelő eljárás, eredményei pedig az egyéb besugárzási formákkal és a radikális műtéttel egyenértékűek.

Számos munkacsoport végez HDR BT-t a külső besugárzással együtt. A különböző munkacsoportok kezelési sémái eltérnek egymástól mind a dózisok, mind a BT-s frakcionálás, mind az alkalmazott BT-s technika és besugárzástervezési módszer tekintetében. Ez nehezíti az egyes munkacsoportok által elért eredmények összevetését. A prostata HDR BT különböző protokolljait és technikáit ismerteti a 3. táblázat, munkacsoportok szerint.

Napjainkban a dózisznövelés egyik ígéretes útja a HDR BT. Az egyre jobb felbontású UH-készülékekkel, valós idejű szoftverrel, szigorú minőségbiztosítási protokollal a kezelés szubjektivitása, operátor-függősége mind orvosi, mind orvos-fizikusi részről csökkenthető. Minden dózisescalatiós technika közül ezzel a módszerrel érhető el a legnagyobb biológiai effektív dózis (110-130 Gy) és költséghatékonyság.

Jelentőségét bizonyítja, hogy több intézetben megkezdődtek a prospektív, fázis I-II klinikai vizsgálatok a prosztatatumor egyedüli, külső besugárzás nélkül adott HDR BT-s kezelésével. A korai eredmények rendkívül biztatóak. Az akut mellékhatások minimálisak, az egyedüli „seed” terápiával összevethető (23-25).

Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben a prosztaták sugárkezelésében jelentős technikai és módszerbeli változás történt (26). A dózisescalatióval végzett besugárzás a hagyományos terápiás eredményeket javította. Ma Magyarországon szinte minden sugárterápiás centrumban lehetőség van a prosztaták 3DCRT besugárzására, illetve adottak a HDR brachyterápia technikai feltételei. Reméljük, idővel hazánkban is több sugárterápiás centrum alkalmazza majd ezt az igen eredményes kezelési módszert a lokálisan előrehaladott prosztaták kezelésében. A világszerte nagy számban alkalmazott, de költséges „seed” terápia bevezetéséhez – mellyel a lokalizált prosztatákban szenvedő betegek a legkevésbé invazív módon, a legkisebb toxicitással gyógyíthatók – elsősorban a finanszírozás megteremtése szükséges. A HDR monoterápia a beteg számára kényelmetlenebb, de költséghatékonyabb. Bevezetését a közeljövőben tervezzük.

3. táblázat: Prostata HDR BT-s munkacsoportok, azok technikai és frakcionálási sémái külső és BT-s sugárkezelés együttes alkalmazásában

Munkacsoport	EBRT# (Gy)	HDR (Gy)	Implantációk No	BT-s összdózis (Gy)	A BT időpontja a teleterápiához viszonyítva	Az implantáció közti idő
WBH*, USA	46	3x5,5-6,5 2x8,5-11,5	3 @ 2	16,5-23	Közben	2 hét
Seattle, USA 1989-1995	50	4x3-4	1	16	Előtte	4 fx/40 h
Seattle, USA 1996-	45	3x5,5	1	16,5	Előtte	3 fx/24 h
Kiel,	50	2x8-10	2	18	Közben	2 hét
Németország (kismencede) 40 (prostata)		prostata 2x15 perifériára				
California, USA	36	4x6 (+ 0,5-0,75 GTV-re)	2	24	Változó	1 hét
Göteborg	50	2x10	2	20	Közben	2 hét
Berlin	40, majd 50,4	2x9-10	2	18-20	Előtte	1 hét
München	36	2x9	2	18	Előtte	1 hét
Lahey Klinika, USA	50	3x6	1	18	Előtte	3 fx/24 h
Budapest	60 50	2x10 1x10	1-2	10-20	Közben	2-3 hét
Összesítés	36-60	3x5,5-2x15	1-3	10-26	Változó	1-2 hét

#EBRT: external beam radiotherapy (külső besugárzás)

*WBH: William Beaumont Hospital

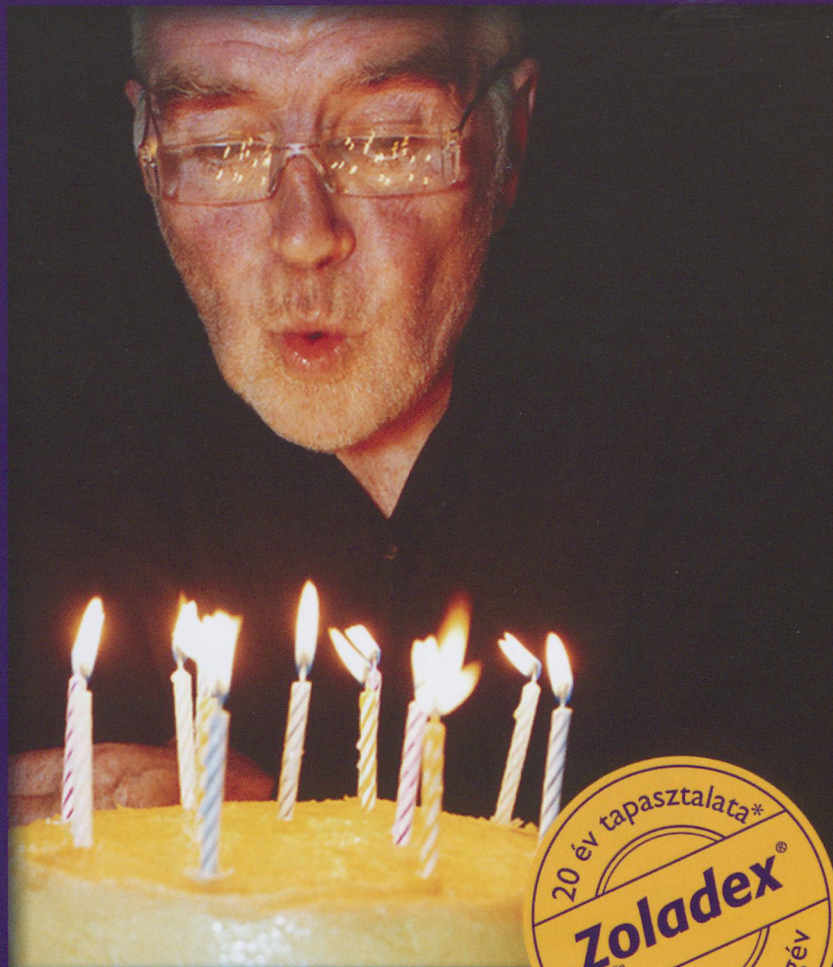
Irodalom:

1. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM et al: A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:499-505, 1987
2. Lee AK: Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 16:20-28, 2006
3. Spreight JL, Roach M 3rd: Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J. Clin. Oncol.* 23:8176-8185, 2005
4. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al: Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53:1097-105, 2002
5. Hoogeman MS, van Herk, de Bois J et al: Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 74:177-185, 2005
6. Bertermann H, Brix F: Ultrasonically guided interstitial high dose rate brachytherapy with Ir-192: Technique and preliminary results in locally confined prostate cancer. In: Martinez AA, Orton CG, Mould R (eds): *Brachytherapy HDR and LDR Remote Afterloading State of Art.* Leerson, The Netherlands: Nucletron International B.V., 1990, pp. 281-303
7. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J et al: Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33:161-171, 1995
8. Kovacs G, Galalae R, Loch T et al: Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.* 175(Suppl 2):87-88, 1999
9. Mate T, Gottesman J, Hatton J et al: High dose-rate afterloading 192 Iridium prostate brachytherapy: Feasibility report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41:525-533, 1998
10. Borghede G, Hedelin H, Holmang S et al: Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* 44:237-244, 1997
11. Martinez A, Gonzalez J, Stromberg J et al: Conformal prostate brachytherapy: Initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33:1019-127, 1995
12. Agoston P, Major T, Somogyi A et al: Brachytherapy boost irradiation in the treatment of high risk, localised prostate cancer. *Magyar Onkol.* 48:81-88, 2004
13. Demanes DJ, Rodrigez RR, Schour L et al: High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61:1306-1316, 2005
14. Deger S, Boehmer D, Roigas J et al: High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 47:441-448, 2005
15. Beyer DC: Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 13:158-165, 2003
16. Niehoff P, Loch T, Nurnberg N et al: Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy* 4:141-145, 2005
17. Kovacs G, Potter R, Loch T et al: GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 74:137-148, 2005
18. Kolkman-Deurloo IK, Visser AG, Niel CG et al: Optimization of interstitial volume implants. *Radiother. Oncol.* 31:229-239, 1994
19. Bolla M, Collette L, Blank L et al: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet.* 360:103-106, 2002
20. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP et al: High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: Results of a phase I to II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66:416-423, 2006
21. Martinez A, Galalae R, Gonzalez J et al: No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J. Urol.* 170:2296-2301, 2003
22. Galalae RM, Martinez A, Nuemberg N et al: Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther. Onkol.* 182:135-141, 2006
23. Martin T, Baltas D, Kurek R et al: 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther. Onkol.* 180:225-232, 2004
24. Grills IS, Martinez A, Hollander M et al: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J. Urol.* 171:1098-1104, 2004
25. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida et al: High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48:675-681, 2000
26. Romics I: A prosztatarák kezelése. *Orv. Hetil.* 146:1839-1842, 2005

Zoladex[®]

goserelin

Az élet érték. Őrizzük meg...



Bizonyított előnyök, 20 év klinikai tapasztalat

✓ **Hatékony mind a lokálisan előrehaladott, mind a metasztatikus hormonérzékeny prosztaták kezelésében¹⁻⁴**

✓ **Zoladex SafeSystem[™] - egyszerűen és biztonságosan alkalmazható⁵**

AstraZeneca 
UROLOGY
Társ a sikeres mindennapokban

Zoladex®

goserelin

✓ Hatékony mind a lokálisan előrehaladott, mind a metasztatikus hormonérzékeny prosztatatarák kezelésében^{1,4}

✓ Adjuváns terápiaként bizonyítottan növeli a túlélést és csökkenti a betegség progresszióját^{1,2}

-50%

Radioterápia mellett adjuvánsként alkalmazva 50%-kal csökken a halálozás kockázata az önmagában alkalmazott radioterápiához képest¹

-46%

Radikális prosztatatektómia után alkalmazva 46%-kal csökken a halálozás kockázata, az önmagában alkalmazott radikális prosztatatektómiához képest N+ betegeknel²

✓ Előrehaladott prosztatatarákban a sebészi kasztrációval megegyező hatékonyságú, de jobb életminőséget biztosít^{3,4}

Zoladex

✓ **SafeSystem™** - egyszerűen és biztonságosan alkalmazható⁵

Rövidített alkalmazási előírás: ZOLADEX depot 3,6 mg implantátum; ZOLADEX LA depot 10,8 mg implantátum

Hatóanyag: 3,6 mg, ill. 10,8 mg goserelin (goserelin acetát formájában) Terápiás javallatok: Hormonális kezelésre reagáló prosztatacarcinoma. A kezelés mindaddig folytatható, amíg az a beteg állapotát kedvezően befolyásolja. Adagolás 3,6 mg: 28 naponként egy Zoladex 3,6 mg depot alkalmazandó subcutan az elülső hasfalba. Adagolás 10,8 mg: Felöltött férfiaknak 3 havonta egy depot injekció adandó subcutan az elülső hasfalba. Ellenjavallatok: A készítménnyel vagy más LHRH-analóggal szembeni túlérzékenység. 3,6 mg: Gyermekeknek történő compressio fokozott kockázata áll fenn. E betegek a terápia első hónapjában fokozott megfigyelést igényelnek. Ha gerincvelő-compressio vagy az ureter elzáródása következtében veseműködési zavar lépne fel, ezen szövödmények specifikus kezelése szükséges. Mellékhatások: Ritkán hypersensitivitas, ill. anaphylaxia egyes tünetei, arthralgia. Nem-specifikus paraesthesia, bőrpír, vérnyomásváltozás, hipofízis eredetű apoplexia, hõhullám, verejtékezés, potencia csökkenése, mellduzzanat, nyomásérzékenység. Kivételesen uretherobstructio és spinalis compressio fordult elő. Az LHRH agonisták használata férfiakban a csontdenzitás csökkenését okozhatja. Tárolás: Lezárt csomagolásban, 25 °C alatt. ⚡Kiadhatóság: II/3.b csoport, Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvos/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenõrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény (SZ). Zoladex depot 3,6 mg implantátum fogy. ár: 38 210 Ft; 100%8cSz; 100%8hSz; 2007. január 26. Magyar Közlöny 2007/40 szám. Az idõközi változások a <http://www.oep.hu> honlapon érhetõk el.)

Kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását! (3,6 mg: OGYI-eng. száma: 4360/41/2004, 2004. június 1.; 10,8 mg: OGYI-eng. száma: 4360/41/2004, 2004. június 1.)

Irodalmi hivatkozások

*A Zoladex injekció forgalomba kerülésének időpontja: 1986. december 1. 1. Bolla M. et al. Lancet 2002; 360: 103-108; 2. Messing ED. et al. The Lancet Oncology 2006; 7: 472-479; 3. Kaisary AV. et al. Br J Urol 1991; 67: 502-508; 4. Vogelzang NJ. et al. UROLOGY 46 (2), 1995; 5. Morgan G. et al. Eur J Oncol Nursing 2005, 9(4); 334, 340; 6. Cassileth BR et al. Qual Life Res 1992; 1: 323-329

H040/APR2007

AstraZeneca
UROLOGY
Társ a sikeres mindennapokban

Dr. Antal Géza életműve 50 év orvostörténeti munkáinak tükrében

Dr. Vértes László főorvos,
a Magyar Orvostörténelmi Társaság vezetőségi tagja

Dr. Antal Gézának, a magyar urológia első önálló művelőjének 1959-ben az Akadémiai lexikon – méltatlanul – két rövid mondatot szentel: „egyetemi tanár, a Rókus-kórház főorvosa. Az elsők között foglalkozott Magyarországon urológiai sebészettel”.

Az 1967-ben megjelent Orvosi Lexikon is szűkszavú (2): „urologus, magántanár, kórházi főorvos. A húgyszervi bántalmaknak sebészi kór- és gyógytana (1888) című könyve az első nagyobb magyar nyelvű urológiai munka; németre is lefordították. Külföldön is ismertté vált a magas hólyagmetszés módosításával.”

1967-ben az Akadémiai lexikon szintén röviden ír (3): „sebész, az MTA levelező tagja (1889). Orvosi tanulmányait a bécsi egyetemen kezdte, majd a pesti egyetemen folytatta. 1870-ben orvosdoktori, 1871-ben sebészdoktori és szülészmesteri oklevelet nyert. 1873-tól tanársegéd a budapesti sebészeti klinikán. 1876-ban magántanár a férfi és női ivarszervek sebészi bántalmait tárgyból. 1883-ban címzetes rendkívüli tanár. 1884-től rendelőorvos, majd 1888-tól főorvos a Rókus Kórházban. A hazai urológia úttörője. 1889-ben Hőgyes Endrével együtt az Orvosi Hetilap szerkesztője.” Ez után Antal Gézától és -ről néhány írásmű címe, kiadási éve – túl szerényen.

1975-ben fontos összeállítást kapunk az akadémiusokról, így Antal Gézáról (4): „Matematikai és Természettudományok Osztálya, sebész. Született: Nagyenyed, 1846. IX. 10. Meghalt: Budapest, 1889. XII. 20. Levelező tag: 1889. V. 3. Megemlékezés: Emlékbeszéd, 9. kötet. 12. szám.”

Dr. Perjés Gábornak az életpálya néhány részét 1975-ben bemutató cikkéből idézünk (5):

„Az 1870-es évek elején kezdett Antal Géza urológiai témákkal foglalkozni, így a fenti áttekintés szerint is a modern urológia első művelői közé tartozott.

Antal Géza 1846-ban Nagyenyeden született. Édesapja a Bethlen-kollégium kórházának volt az orvosa. Orvosi tanulmányait 1870 novemberében Pesten fejezte be. 1873-ban műtőoklevelet szerzett. 1873–77 között a Kovács által vezetett budapesti egyetem „sebészeti kórodájában” tanársegédként dolgozott, 1883 áprilisában rendkívüli tanári címet nyert. 1874-től 20 cikke jelent meg urológiai témakörben különböző szaklapokban. 1878-ban urológiai szakkönyv megírásába kezdett. Önálló osztálya

nem volt, csak „vándorsebészként” működött a Rókus Kórház osztályain. Ezen az áldatlan helyzetben változtatott Budapest Székesfőváros Tanácsa, amikor hazánkban először 20 ágyas „húgyszervi osztályt” létesített 1884-ben a Rókus Kórházban. Három év beteganyaga alapján írta meg „A húgyszervi bántalmak sebészi kór- és gyógytana” című átfogó munkáját, amely 1888-ban jelent meg. A 358 oldalas munka 16 fejezetre taglalta tárgyalta a húgycső és a hólyag megbetegedéseit, terápiás és műtéti eljárásait. Mindenütt a praktikus irányt követte, de összefoglalta a legújabb kórbonctani és kóréletteni ismereteket is. „E segédismeretekben való tájékozottság és annak minden lépten-nyomon való igénybevétele adja meg a műtőnek cselekvéseiben az öntudatosság jellegét” – írta Antal.

A művet végig áthatja az antiszepezsiz elvének következetes alkalmazása. Még a hólyagúri vizsgálat előtt is fontosnak tartja „a makkot és húgycsővet, melynek szennye és váladéka fertőző organizmusokat tartalmaz, előzetesen fertőtleníteni”.

Könyvéből ma is a legmodernebb szemlélet árad. Nem került el a figyelmét semmi, ami új. Alkalmazta, módosította, ha nem találta kielégítőnek, és ezután propagálta. A Grünwald-féle húgycsőtükrözést alkalmazva elkészítette a húgycső felfújására alkalmas aerourethroscopot, amivel már nagyobb húgycsőterület volt átnézhető. A krónikus gonorrhoea kezelésére edzőszereket használt, de a heveny szakaszban tiltotta. A húgycsőszűkületes beteget megtükrözte, és utána az állandó és fokozatos tágítást alkalmazta. Elvetette Kovács azon nézetét, amely szerint a szűkület repesztése után ép szövetek alakulnak ki. Tudta, hogy a lobos szűkület után traumás eredetű újabb szűkület alakul ki.

A Nitze–Leiner-féle cystoscopot először alkalmazta hazánkban. Könyvében, cikkeiben, előadásaiban gyönyörű cystoscopiás felvételeket mutatott be, ezeket helyesen értelmezte. Nitze könyve, a „Lehrbuch der Cystoscopie” csak 1907-ben jelent meg Wiesbadenben – Antal könyve után tíz évvel.

Könyvében ismét tárgyalja az 1885-ben már bemutatott, általa módosított magas hólyagmetszését, ahol is ferde, tölesérszerű metszéssel nyitja meg a hólyagot a jobb sebgyógyulás reményében. Egy év alatt cystoscoppal 9 hólyagtumort diagnosztizált (Nitze 8, Dittel 7 esetével szemben), akkor, amikor még minden esetet számon

tartottak az egész világon. Két beteget suprapubicusan meg is operált, az egyik gyógyultán távozott. Az említett tankönyvében már 15 hólyagtumoros eset szerepelt. 1890-ben könyvét Stuttgartban is kiadták, mint az első, az urológiát didaktikus szempontból is egységesen tárgyaló művet.

Az uraemiát, a vesék és ureterek sebészi bántalmait – mivel az utolsó években nagy haladást ért el kezelésükben – külön hat előadásban kívánta tárgyalni. Korai halála miatt e munka megíratlan maradt.

Mindezt egymaga teljesítette, magára hagyva, csupán a külföldi irodalomból tájékozódva, tanulmányutak nélkül, védekezve a „Gyógyászat” köré tömörülő, személyeskedően támadók táborával szemben. Az utókornak az igazság ismeretéhez tudnia kell azt, hogy az orvostársadalmat mély szakadékok szabdalták fel. Az iskolák mellett az autoritás kora élte utolsóinak éppen nem nevezhető virágzását. Amit külhonban Rokitsansky és Virchow, azt nálunk Korányi és Wagner, valamint Kovács és Lumniczer szembenállása jelentette. Az elmondottak igazolásául a következő, egy akkori Gyógyászatban megjelent hír szolgáljon: „Vesekiirtás végeztetett Lumniczer tanár vezetése alatt álló II. számú sebészeti kórodán. Téves kórismézés alapján ... de tényleg végrehajtott vesekiirtás, és pedig oly lefolyással, hogy az egyén ugyanaznap estéjén meghalt...” Gümőkóros veséről volt szó. Az esetről nyilatkozó Antal azt mondta: akkor is kiirtotta volna a vesét, ha ismerte volna a betegség lényegét. Antalnak ebben is igaza volt. Ma a vesekiirtás abszolút indikációját jelenti a gümőkóros, tönkrement vese.

1889-ben egy gyógyult magas kőmetszéses esete mellett az Orvosegyesületben a gáti húgycsőhiány pótlását mutatta be a praeputium belső lemezéből készült lebenyenyl.

Közvetlenül halála előtt érett be túlfeszített munkájának gyümölcse. Tudományos munkája elismeréseképpen 1889. május 3-án az MTA levelező tagjává választották. Az Orvosi Hetilapot Hőgyes Endrével közösen szerkesztette. A Zülzer-féle Zentralblatt kiadói közé választották. A folyóirat szerkesztője az első kötetben gyászkeretes cikkben számolt be Antal Géza haláláról. Az Orvosi Hetilapban Hőgyes Endre írt nekrológot. A búcsúztatóból egy mondatot szeretnék kiragadni: „Belőle, ha a végzet közbe nem lép, úgy hírre, mint befolyásra, minden bizonnyal az orvosi rend második Balassája válandott”. Nekrológ jelent meg Antal Gézáról a Lancet 1890. évfolyamának első számában is.

1981-ben jelent meg *Bugyi István* sebészprofesszor, az egyetemes orvostudomány kiemelkedő egyéniségének könyve, amelyből idézünk (6):

„Az urológia önálló szakmává fejlődésében döntő szerepet játszott a cystoskop (Nitze 1877), az ureter-cystoskop (Albarran 1897) feltalálása és a X-sugár felfedezése (Röntgen 1895). Fejlődését világviszonylatban

is jelentősen elősegítették hazai tudósaink: Antal Géza (1846-1889), az aerocystoscopy alkalmazója; a világ első urológiai szakkönyv írója, Farkas László (1846-1920), nevét a „Farkas-fecskendő” ma is őrzi; Illyés Géza (1870-1851) ureterkatheterezés, majd ugyancsak magyar származású Lichtenberg Sándor (1860-1949) a retrograd pyelographia és a kiválasztásos urographia meghonosítója. További adatok: Domenico de Marchetti sebész a 17. század végén elsőként végez vesekőműtétet. Az első lumbális nephrectomiát Gustav Simon hajtotta végre 1869-ben. Hazánk korabeli neves sebészei (Balassa János, Kovács József, Antal Géza) is végeztek hólyagkő-műtéteket, húgycsőplasztikát. Rihmer Béla 1908-ban hólyagdaganatot távolított el felső hólyagmetszésből. Az első ureteregyesítés (nőgyógyászati műtét közben történt ureterátvágás) Tauffer Vilmos nevéhez fűződik (1885).”

1983-ban *Balogh Ferenc* professzor előadásban, majd közleményben emlékezett a hajdani elődökről, kitérve Antal Gézára is (7): „Kovács József mellett kevésbé ismert Antal Géza úttörő munkássága, aki 1876-ban a „Férfi és női ivarszervek bántalmait” című speciál-kollégium magántanára lett. Markusovszky Lajos 1888-ban bekövetkezett halála után Hőgyes Endre Antal Gézával együtt lett az Orvosi Hetilap társszerkesztője. Antal Géza, mint urológus, 1884-ben a Rókus Kórházban osztályt kapott. 1885-ben már a hólyagrakok esetén végzett parciális hólyagreszekciókról ír. Az urológiai sebészet csaknem minden területével foglalkozó munkái közül kitűnik „A húgyszervi bántalmaknak sebészi kór- és gyógytana” című könyve, amely 1888-ban jelent meg. Talán nem érdektelen a könyv tartalomjegyzékére pillantani, amelyben szó van a húgycsőplasztikáról, a hólyag idegen testek kezeléséről. Hazánkban először Antal Géza végzett cystophotographiát. Amint látjuk, úttörője volt a magyar urológiának, 1889-ben halt meg. Utóda Farkas László, a Farkas-fecskendő feltalálója volt, aki ugyancsak nevet szerzett magának az urológia területén.”

1988-ban *Magasi Péter* professzor az Orvostovábbképző jegyzetben (8) közöl néhány sort: „Antal Géza, aki első vezetője volt a Rókus Kórházban felállított urológiai osztálynak, írt elsőként urológiai kézikönyvet „A húgyszervi bántalmak sebészi kór- és gyógytana” címmel. Hazánkban a szakma Illyés Géza (1870-1951) professzor személyében kapott méltó képviselőt, aki a nagy tekintélynek örvendő magyar iskolát megalapította. A magyar urológia iskolateremtő nagy egyénisége a Rókus Kórház II. emeleti folyosóján – amelyet a múlt század 80-as éveinek közepén Antal Géza az urológia szerény otthonává alakított ki – fejlesztette naggyá hírneves klinikáját, amely hosszú évek múlva az egyetemi külső klinikai telepre költözött (1936-ban).”

1990-ben *Jantsits Gabriella*, kitűnő orvostörténésznőnk összegzése (9): „Orvosi tanulmányait a bécsi egyetemen kezdte, majd a budapestin folytatta. Itt avatták orvos-

doktorrá 1870-ben. 1871-ben sebészdoktori és szülész-mesteri, majd 1873-ban műtői oklevelet szerzett. A budapesti sebészeti klinikán tanársegédként működött 1877-ig. 1876-ban az urológia tárgykörből magántanár lett. 1883-ban rendkívüli egyetemi tanári címet kapott. 1884-től a Rókus Kórházban rendelő orvos, 1888-tól pedig főorvos volt. Az urológia egyik nemzetközi úttörője. Az első nagyobb magyar nyelvű könyvét: „A húgyszervi bántalmak sebészi kór- és gyógytana” (1888) német nyelvre is lefordították. Közleményei magyar és külföldi szakfolyóiratokban jelentek meg. Az MTA 1889-ben levelező tagjává választotta.”

1996-ban *Szüle Endre* az újonnan indult incontinencia szaklap (InkoForum) első számában (10) vázolta Antal Géza életútját, s részleteket közölt könyvéből.

1999-ben összeállítás jelent meg a budapesti Kerepesi úti temetőről (11), mely szerint:

„34/2-1-53: Magyardellői Antal Géza (sebész, az urológia első hazai művelője, a Rókus Kórház főorvosa, egyetemi tanár; Hőgyes Endrével az Orvosi Hetilap szerkesztője; az MTA tagja; Antal János református püspök unokája, Antal László orvos fia) 1846–1889 [Gerenday, 1894 előtt]. Sírfelirata:

„HAMVADÖ DRÁGA PORIDA FÖLDBEN
HALHA T a TLAN LELKED AZ ÉGBEN
SZIVEMBEN EMLÉKED
LEGYEN ÁLDOTT ÖRÖKRE!”

A másik szöveg:

„ITT NYUGSZIK
DR. ANTAL GÉZA
SZÜLETETT NAGY-ENYEDEN
1846, SEPTEMBER. 10.
MEGHALT BUDAPESTEN
1889. DECEMBER. 20.”

2000-ben *Kapronczay Károly*, orvostörténelmünk kiemelkedő tudora egyik, igen jól összeállított tanulmányában írja (12): „Főleg Kovács József ösztönzésére fordult az urológiai sebészet felé a fiatalon elhunyt Antal Géza (1846–1889), az MTA levelező tagja (1889), aki 1873-tól volt a Kovács József vezette sebészeti klinika munkatársa. 1876-ban magántanári képesítést kapott a férfi és a női ivarszervek sebészi bántalmi tárgyköréből. 1883-ban már címzetes rendkívüli tanár, 1888-tól a Rókus Kórház urológiai főorvosa lett. A hazai urológia úttörőjének számított, kiváló urológiai kézikönyvet írt 1888-ban. A húgyszervi bántalmak sebészi kór- és gyógytana címmel, amelyet még abban az évben Stuttgartban németül is megjelentettek. Antal Géza – elsőként – auroretroszkópot szerkesztett, amellyel a húgycső belvilágát nagy területen lehetett vizsgálni. Ugyancsak ő a Nitze-féle cisztoszkóppal felvételeket készített a hólyag faláról.

Igaz, a Nitze-féle cisztoszkóp tökéletesítésében a magyar származású Grünfeld József is részt vett 1881-ben. Antal Géza remek operátor volt, kiváló műtési eredményeit elsősorban az aszepszis alkalmazásával érte el. A Rókus Kórházban szervezték meg az első urológiai sebészeti osztályt.”

2001-ben Orvostörténelmi tudományos ülést rendeztünk (13), amelyen e sorok írója Szüle Endrével tartott előadást: „Dr. Antal Géza, első urológusunk”. Az életpálya állomásait ismertették.

Szintén 2001-ben e sorok írója kötetet állított össze Antal Gézáról, tudományos és gyakorlati munkásságáról, eredményeiről, az emlékező közlésekből. Az akkori – nem megvalósult – terv a Rókus Kórházban emléktábla elhelyezése volt.

2001-ben a híres magyar orvosokat bemutató könyvsorozat egyik kötete tartalmaz fejezetet Antal Gézáról (14). Érdeme, hogy széles körű szakmai körképet fest, idézetekkel, tanulmányok érdemi bemutatásával.

2001-től az Orvosi Hetilap Szerkesztősége új, kitűnő rovatot működtet: „Az Orvosi Hetilap egykor és ma”. Olvashatjuk az eredeti, korabeli cikket, majd mai szakember kommentárját találjuk. Az egyik alkalommal Antal Géza 1876-os tanulmánya látott újra napvilágot (15). A kommentátor *dr. Romics Imre* egyetemi tanár, az MTA doktora, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának igazgatója (18). Tárgyalja a jeles előd közléseit, rámutat mai álláspontunkra, majd megállapítja: „...megbizonyosodhatunk, hogy Antal Géza neve nem véletlenül maradt fenn, rendkívül jól összeállított elemző munkájában ügyessége és műtettechnikai ismeretei is bizonyításra kerültek.”

2001-ben Kapronczay Károly kitűnő összképet adott hajdani nagy urológusainkról (17). A szaklap (Endoscopy) profiljának megfelelően kiemeli Antal Géza eszközös vizsgálatait, kezdeményezéseit, munkásságát az urológia fejlesztésében.

2001-ben jelent meg a legújabb, a legmegdöbbentőbb írás az Új Magyar Életrajzi Lexikonból Antal Gézáról (18). Néhány sor, összesen két művét sorolja (!), a róla emlékezők közül egyetlen egyet, azt is a XIX. századból említ.

2006 szeptemberében, Antal Géza születésének 160. évfordulóján Romics Imre professzor méltó megemlékezést szervezett, vezetett. Előbb felkerestük Antal Géza síremlékét a Kerepesi úti temetőben, ahol koszorút helyeztünk el sírján, majd Romics Imre professzor méltató szavai után Antal Géza leszármazottja beszélt.

Ezután került sor „Dr. Antal Géza urológus, rendkívüli nyilvános egyetemi tanár, akadémikus (1846. szeptember 10.–1889. december 20.) emléktáblájának leleplezésére születésének 160. évfordulója alkalmából” Budapesten, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján. Romics Imre egyetemi tanár nyitotta meg a megemlékezést, bizo-

nyítva maga és munkatársai tiszteletadását az elődök felé. E sorok íróját, mint a Magyar Orvostörténelmi Társaság vezetőségi tagját, Antal Géza életművével foglalkozó orvostörténészt, igen nagy megtiszteltetésként Romics Imre professzor kérte föl. Az ünnepi emlékezés címe: „Dr. Antal Géza, az első magyar urológus”. Következett a nagyon szép emléktábla leleplezése, majd a virágok elhelyezése.

Irodalom:

1. Antal Géza; in Új Magyar Lexikon, 1. kötet, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1959, 122. oldal
2. Antal Géza; in Orvosi Lexikon, 1. kötet, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1969, 179. oldal
3. Antal Géza; in Magyar Életrajzi Lexikon, 1. kötet, Budapest, 1967, 39. oldal
4. Fekete Gézáné (szerk.): a Magyar Tudományos Akadémia tagjai, 1825–1973. Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 1975, 8. oldal
5. Perjés Gábor: Az urológia fejlődése a XIX.–XX. század fordulóján. Orv. Hetil. 116:1889, 1975
6. Bugyi István (szerk.): Centenárium Szentés, 1981, 101. oldal
7. Balogh Ferenc: a magyar urológia fejlődése a két világháború között. Előadás: Magyar Orvostörténelmi Társaság, Budapest, 1982. május 28. Szöveg: Orvostörténelmi Közlemények, 1983. Az anyag változtatásokkal megjelent az Orvosi Hetilapban: 125:101, 1984
8. Magasi Péter: Az európai urológia kialakulása és fejlődése. Orvostovábbképző Egyetem, Budapest, 1988, 57. oldal

Köszönetnyilvánítás:

A szerző e helyen is köszöni az értékes támogatást, segítséget az emlékállításban dr. Romics Imre professzornak, az MTA doktorának, klinikaigazgatónak és dr. Hamvas Antal Ph.D., egyetemi docensnek.

9. Jantsits Gabriella: Magyar orvosok arcképei. Medicina, Budapest, 1990, 105. oldal
10. Szüle Endre: Antal Gézáról. INKO Forum 1:11, 1996
11. Tóth Vilmos: a Kerepesi úti Temető – II. Buda Pesti Negyed, 7:408, 1999
12. Kapronczay Károly: Adatok a hazai urológia múltjából. LAM 10:272, 2000
13. Szüle Endre, Vértes László: Dr. Antal Géza, első urológusunk. Előadás. „Medicina és história” tudományos ülés, Kistarcsa, 2001. május 31.
14. Perjés Gábor: Antal Géza (1846–1889). In Híres magyar orvosok, Galenus, 2001, 62. oldal
15. Antal Géza: Külső húgycsőmetszés átjárhatatlan heges húgycsőszorónál a Brainard-féle kutaszolás segélyével. Eredeti közlés: Orv. Hetilap, 1876. 9. szám. Új közlés: Orv. Hetil. 142:1985, 2001
16. Romics Imre: Kommentár. Orv. Hetil. 142:1988, 2001
17. Kapronczay Károly: a magyar urológia úttörői. Endoscopia 4:13, 2001
18. Antal Géza; in Új Magyar Életrajzi Lexikon, I, Magyar Könyvklub, Budapest, 2001, 155. oldal

Eligard® – a kontroll új szintje

Az Eligard® hatékonyan csökkenti a tesztoszteron szintet

és alacsonyan 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®

leuporelin acetate

ÖSSZEVONT, RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:

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

Terápiás javaslatok: Az Eligard a hormonfüggő előrehaladott prosztatarák 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 leuporelin-acetát kioldódást biztosít. Az előrehaladott prosztatarák 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. Mivel a tesztoszteron szint a kasztrációs szintre csökkent, a gyógyszeres kezelés teljes időtartama alatt ezen az alacsony szinten maradt.

Előírási javaslatok: A leuporelin-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 antiandrogén kiegészítő alkalmazása a leuporelin kezelés megkezdése előtt 3 nappal és a kezelés első két-három hetében megfontolandó. Ez a beszámoló szerint a kezdeti tesztoszteron-emelkedés esetleges következményét kívédi. A gerinc- és/vagy agyi metasztázisban, illetve húgyúti elzáródásban szenvedő betegeket a kezelés első heteiben 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 leuporelin-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 múló helyi irritáció az injekció helyén.

Gyógyszerkölcsönhatások, interakciók: nem ismertek.

A gyógyszerek elkészítésére, beadására, mellékhatások részletes leírására és a gyógyszereseti 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
Web: www.astellas.hu

Hírek

Urológus-onkológus interdiszciplináris fórum a prosztatatarákról. Interdiszciplináris kerekasztal megbeszélésre került sor urológusok és onkológusok részvételével 2007. október 12-én Budapesten. A rendezvény címe: „A hormonrefrakter prosztatatacarinoma multidiszciplináris kezelése” – volt.

Elsőként *Romics Imre* professzor, az ülés elnöke üdvözölte a megjelenteket. Kiemelte, hogy ez a merőben új kezdeményezésű rendezvény közelebb hozhatja a két szakma gondolkodását, örömet fejezte ki, hogy mindkét diszciplina elismert képviselői tüntették ki részvételükkel az összejövetelt. Bevezető gondolatait a német *Wirth* professzor, a közelmúltban elhangzott, az uroonkológiai tevékenységet körvonalázó előadásának tömörített változatával folytatta, hazai megközelítéssel aktualizálva ezeket a gondolatokat. A rendezvény első felében ezután három, a prosztatatarákról szóló átfogó előadás hangzott el.

Szűcs Miklós (Urológiai Klinika, Bu-

dapest) a prosztatatarák szűréséről tartott összefoglalót „PSA – vagy amit akartok” címmel. Eztán ismét *Romics* professzor következett a Lokális és lokálisan előrehaladott prosztatatarák kezeléséről szóló előadással. Ezt a részt *Horti József* főorvos előadása zárta a Hormon-rezisztens prosztatatarák korszerű kemoterápiás kezelése című előadással. Az előadásokat jó hangulatú, mindenki számára érdekes pergő vita zárta.

A három előadó volt a szünetet követő különállón tartott kerekasztal megbeszélés moderátora. Ezek során fogalmazódtak olyan gondolatok, amelyek a hazai jellegzetességek figyelembevételével iránymutatások lehetnek a prostatadaganat kezeléséhez. A csoportok munkáját a találkozó végén közösen foglaltuk össze: a három helyszíni referense *Poller Imre*, *Flaskó Tibor* és *Böszörményi-Nagy Géza* voltak. Az összegzést a későbbiekben külön dokumentumban foglalkozunk össze. A rendezvény alkalmából megjelent folyóiratunk, az Uroonkológia különszáma.

2007. szeptember 4–5-én a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának vendége volt *H. Christoph Klingler* professzor, a bécsi Urológiai Klinika igazgatóhelyettese. *Klingler* professzor úr öt férfi stressz-inkontinens betegen végeztet el bemutató műtétet.

Majoros Attila, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának orvosa 2007. június 27-én kiemelkedő eredménnyel védte meg PhD téziseit, amely címe: „A radikális prostatectomiát követő vizelettartási zavarok etiológiája, vizsgálata” volt. Őszintén gratulálunk!

Az *American Journal of Urology* augusztusi számában megjelent *Romics Imre* professzor és munkatársai által, az Urológiai Klinika 87 éve vezetett vendégkönyvéről írt dolgozata. Aktualitását az adta, hogy a két világháború között több mint 100 amerikai járt a klinikán. A nevesebbeket a cikk külön is említi.

Az Uroonkológia című folyóirat szerzőinek

Az Uroonkológia az urológiai daganatok etiológiájával, epidemiológiájával, patológiájával, a képpalkotó és egyéb diagnosztikai eljárásokkal foglalkozik. Olyan orvosok érdeklődésére is számít, akik az onkológiai daganatok sebészeti, gyógyszeres és sugárterápiájában részt vesznek.

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

A kéziratok tartalma

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

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

Formai elvárások

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

A közlésre beküldött kézirat tartalmazza:

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

- A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék!
- Ne adjon meg 40-nél több hivatkozást!
- Háromnál öb szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” vagy „és mtsa” szavak kerüljenek!
- 6. Táblázatok, ábrák külön fájlba legyenek szerkesztve (tartalmazza valamennyi táblázat és ábra címét, az alkalmazott rövidítések magyarázatát)!
- 7. Fotót lehetőleg jó minőségű papírképen vagy 1000 pixel széles digitális fotón kérünk leadni, egyúttal kérünk nyilatkozatot arról, hogy a kép nem jogvédett!

A közlemény terjedelme

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

Egyéb információk

1. A szerkesztőség fenntartja a stílárius javítás és a terjedelmi korrekció jogát, valamint hogy a tartalmi elvárásoknak és a témának nem megfelelő dolgozatokat – a lektori véleményt is figyelembe véve – nem közli.
2. Az orvosi szavak helyesírása az Akadémia állásfoglalása alapján kiadott Orvosi Helyesírási Szótárnak feleljen meg!
3. A cikkeket **kinyomtatott formában és számítógépes lemezen** is kérjük az Illyés Géza Alapítvány címére elküldeni.
4. A szerkesztőség az utolsó korrektúrafordulóval egyidejűleg felkéri a szerzőket, hogy dolgozatuk közlését véglegesen hagyják jóvá a szerkesztett formában (erre 48 órát tudunk biztosítani).
5. Késedelmes beérkezés esetén a dolgozatot akkor áll módunkban publikálni, ha a téma a következő lapszámok egyikéhez illeszthető, illetve a lap terjedelme lehetővé teszi.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Urológiai Klinika

MÚLT, JELEN, JÖVŐ A BPH DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

címmel tudományos ülést rendez.

A tudományos ülés időpontja: 2007. november 24. 10 óra

A tudományos ülés helye:

a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának tanterme.
(1082 Budapest, Balassa u. 6.)

Program

- | | | | |
|-------|--|-------|---|
| 10.00 | <i>Az alsó húgyúti elfolyási elégtelenség terminológiája (BPH, LUTS, BPO, BPE)</i>
Dr. Böszörményi-Nagy Géza
Bajcsy-Zsilinszky Kórház Urológiai Osztály
<i>Milyen urodinamikai vizsgálatok szükségesek a diagnosztikában?</i>
Dr. Majoros Attila
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika | 12.00 | <i>A BPH nyílt műtéti kezelése</i>
Dr. Keszthelyi Attila
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika
<i>A BPH laparoskopos kezelése</i>
Dr. Flaskó Tibor
DEOEC Urológiai Klinika, Debrecen |
| 11.00 | <i>A BPH és a krónikus prosztatitís differenciáldiagnosztikája</i>
Dr. Mavrogenis Stelios
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika | 13.00 | <i>A BPH transzurethralis kezelése</i>
Prof. Dr. Romics Imre
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika

<i>Tesztoszteron pótlás indikációja andrológiai betegeken</i>
Dr. Rusz András
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika |
| 11.30 | <i>A BPH gyógyszeres kezelése (mikor mit javasoljunk?)</i>
Dr. Nyirády Péter
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika | | |

TAMSOL[®]

0,4 mg tamsulosin



Végre megtehetem!

Szubtípus-szelektív*, alfa-receptorblokkoló gyógyszer a BPH kezelésében, amely újra lehetőséget ad egy felszabadult, örömteli, elégedett élethez.



RICHTER GEDEON

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

Tamsol 0,4 mg retard kapszula. Minőségi és mennyiségi összetétel: 0,40 mg tamsulosin hidroklorid retard kapszulánként. **Terápiás javallatok:** Benignus prostata hyperplasiával (BPH) kapcsolatos alsó húgyúti tünetek kezelése. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Naponta 1 kapszula, amelyet minden nap azonos napszakban, étkezés után kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni, és nem szabad összetörni vagy szétrágni, mert ez befolyásolhatja az aktív hatóanyag elhúzódó kioldódását. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Orthostatikus hypotonia az anamnézisben, súlyos májelégtelenség. **Mellékhatások:** szédülés, fejfájás, palpítatio, orthostatikus hypotonia, rhinitis, székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás, kiütés, viszketés, urticaria, retrográd ejakuláció, asthenia, syncope, angiodéma, priapismus. **Fogyasztói ár:** 3295 Ft, **TB támogatás:** 756 Ft, **beteg által térítendő díj:** 2539 Ft. OGYI-engedélyszáma: 29831/40/2004. Az új közlöny megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!** Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg.

TAXOTERE[®]
(docetaxel)

Idő Élet Lehetőség

prosztatárakban

Doktor Úr!

Félttem attól, hogy elkezdjem a kemoterápiát
a prosztatatarákom gyógyítására.

Néhány hónap kezelés után sokkal jobban érzem
magam, és újra az unokámmal tölthetem az időmet.



Nagyszerű érzés az unokámmal tölteni az időmet.
Köszönöm.

TAXOTERE (docetaxel) rövidített alkalmazási előírás

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg, ill. 80 mg koncentrátum és oldószér oldatos infúzióhoz

HATÓANYAG: A TAXOTERE 20 mg, ill. 80 mg koncentrátum infúzióhoz egyadagos injekciós üvege 20 mg, ill. 80 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxel tartalmaz trihidrát formájában. A vízkezes oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxel tartalmaz. JAVALLATOK: Emelőcarcinoma: A TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfammiddal kombinálva operábilis, nyirokcsomó-positív emelőcarcinoma adjuváns kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) doxorubicinnel kombinálva helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emelőcarcinoma kezelésére javasolt olyan betegeknél, akik korábban ezen betegségek miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben. TAXOTERE (docetaxel) monoterápiában kombinálva olyan betegek metasztatikus emelőcarcinomájának kezelésére javasolt, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emelőcarcinoma kezelésére javasolt, ahol a daganatban HER2 overexpresszió van jelen, és akik korábban nem részesültek metasztatikus betegség miatt alkalmazott alkiláló ágensekkel. TAXOTERE (docetaxel) trasztuzumabbal kombinálva olyan betegek metasztatikus emelőcarcinomájának kezelésére javasolt, akik korábban nem részesültek metasztatikus emelőcarcinoma kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban operábilis, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emelőcarcinoma kezelésére javasolt. TAXOTERE (docetaxel) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban operábilis, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emelőcarcinoma kezelésére javasolt olyan betegeknél, akik korábban ezen betegségek miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben. Prosztata carcinoma: A TAXOTERE (docetaxel) prednizonnal vagy prednizonnal kombinációban hormon reziszens metasztatikus prosztata carcinoma kezelésére javasolt. Gyomor adenocarcinoma: A TAXOTERE (docetaxel) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junction adenocarcinómáját – szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik korábban metasztatizálással járó betegségekre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. Fej-nyaki carcinoma: A TAXOTERE (docetaxel) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban operábilis, lokálisan előrehaladott fej-nyaki squamosus sejt carcinomaiban szenvedő betegek indukciós kezelésére javasolt. A docetaxel kezelés csak kemoterápiás kezelésre alkalmas szakambulancián, a daganatellenes kemoterápiában jártas orvos felügyelete alatt végezhető. ELLENJAVALLATOK: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni. ADAGOLÁS: Emelőcarcinoma 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 napig a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve. Profilaktikus céllal G-CSF adható a haematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére. Prosztata carcinoma prednizonnal vagy prednizonnal történő kombinált kezeléskor 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. Gyomor adenocarcinómában a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² 1 órás infúzióban, ezt követi 75 mg/m² ciszplatin 1-től 3 óráig tartó infúzióban (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatin infúzió befejezését követően 750 mg/m² nap 5-fluorouracil, 24 órás folyamatos infúzióban 5 napig. A kezelést három hetente ismétlik. Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej-nyaki squamosus sejt carcinoma) indukciós kezelésében a TAXOTERE ajánlott adagja 75 mg/m² 1 órás infúzióban, melyet 75 mg/m² ciszplatin 1 órás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m² nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknél sugárkezelésben kell részesíteniük. A betegeket a ciszplatin alkalmazásához antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése végett profilaktikus G-CSF-t kell használni. (részletesen: lsd. Teljes alk. e.) MELLÉKHATÁSOK: A legfontosabb érintett szervek: Jöundulatú és rosszulindultú daganatok (beleértve a cystákat és polypokat), vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek, immunrendszeri betegségek, a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei, folyadékviszatartás, emésztőrendszeri betegségek, légzőrendszeri betegségek, szívbetegségek, érrendszeri betegségek, máj-, epebetegségek, anyagcsere- és táplálkozási betegségek, szembetegségek, fül és labirintus betegségek, pszichés zavarok, vázizom-, kötőszöveti, és csontrendszeri betegségek, légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek, reprodukció rendszere és emlő rendellenességek, beadást követő helyi reakciók, a beavatkozással kapcsolatos komplikációk (pl. köröm toxicitás). A FORGALOMBA HOZATÁLI ENGEDÉLY SZÁMA: TAXOTERE 20 mg koncentrátum és oldószér oldatos infúzióhoz: EU/1/95/002/001; TAXOTERE 80 mg koncentrátum és oldószér oldatos infúzióhoz: EU/1/95/002/002.

Kérjük, alkalmazás előtt feltétlenül olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

sanofi-aventis zrt. • 1045 Budapest, Tó utca 1-5. • Tel.: (06-1) 505-0050 • Fax: (06-1) 505-0060
Gyógyszerinformációs szolgálat: (06-1) 505-0055 • Web: www.sanofi-aventis.hu


sanofi aventis
Az egészség a legfontosabb