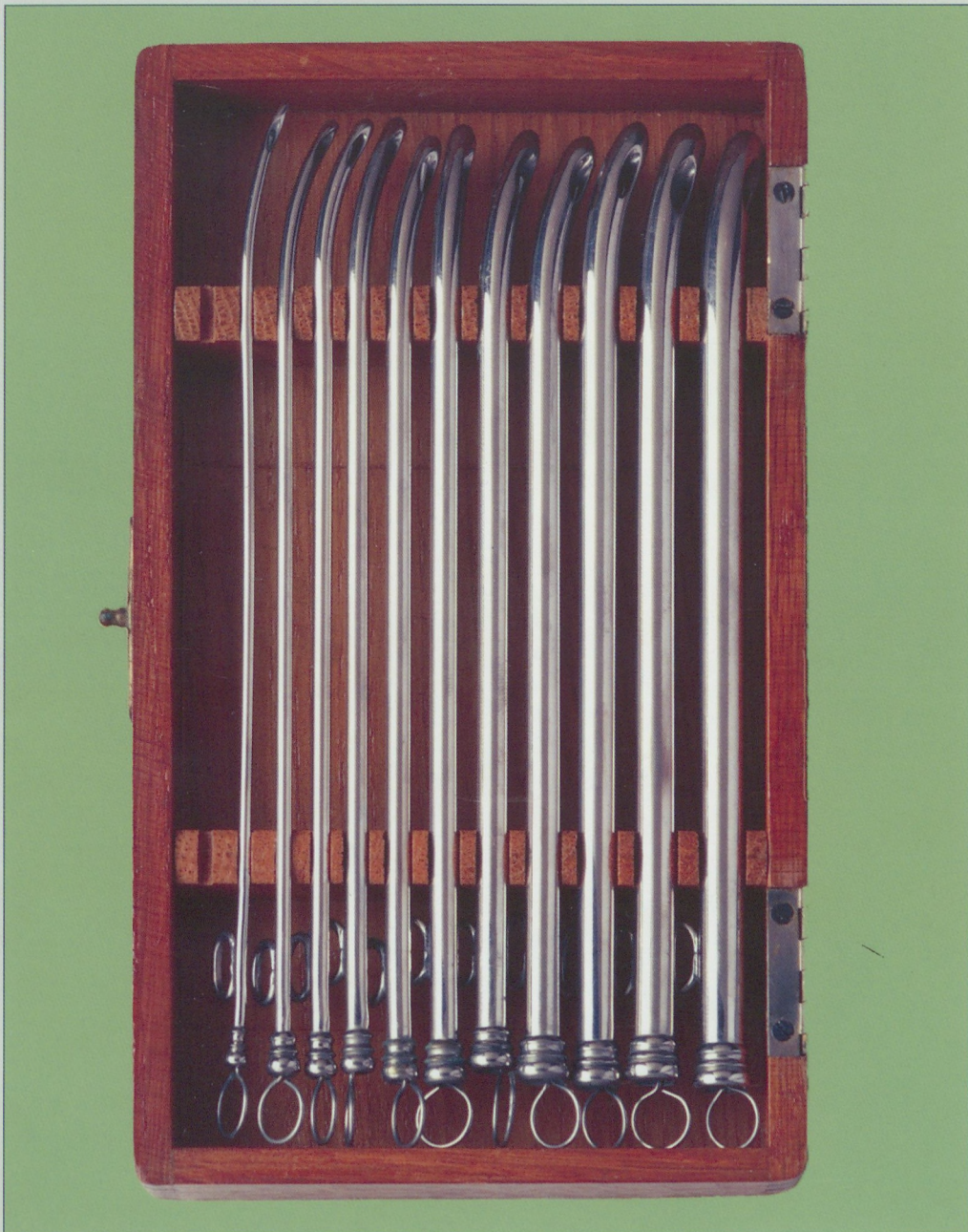


2009. június • VI. évfolyam 2. szám

UROLOGIA ONKOLOGIA

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



Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára

Biztos hatóanyag bevitel, biztosított elvárt hatás

Nemzetközi interdiszciplináris szakértői panel javaslata evidencián alapuló zoledronsav (Zometa®) kezelés szolid tumorokban:

Tumor típusa:	Csontáttét esetén ajánlott biszfoszfonát¹:
Emlőrák	N- tartalmú biszfoszfonát¹
Prosztatarák	zoledronsav¹
Tüdőrák	zoledronsav¹
Vesesejtes rák és egyéb szolid daganatok	zoledronsav¹

**Az intravénás
alkalmazás preferált¹**

Rövidített alkalmazási előírás:

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

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 (TH) kezelésére. Ellenjavallat: terhesség, szoptatás, zoledronsav, más biszfoszfonát vagy a Zometa bármely segédanyaga iránti túlérzékenység. Adagolás: Csontrendszeret érintő események megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav – a koncentrátumot 100 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os 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:

Kiürülési 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

A betegeknek per os napi 500 mg kalcium és 400 NE D vitamin pótlása szükséges.

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 betegnek kellő hidrációt kell biztosítani.

Mellékhatás: Nagyon gyakori: hypophosphataemia. Gyakori: anaemia, fejfájás, conjunctivitis, hányinger, hányás, anorexia, csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom, vesekárosodás, láz, influenzaszerű tünetek (fáradtság, hidegrázás), a vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia. Nem gyakori: osteonecrosis (elsősorban állkapocs), thrombocytopenia, leukopenia, szédülés, hipertensio, hypotensio, akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria, hyperszertén reakció. Ritka: pancytopenia, angioneuroticus oedema, hypercalcaemia, hypernatraemia. Figyelmeztetés: A kezelés megkezdése előtt a betegeket ellenőrizni kell annak érdekében, hogy kellő fokú hidrációságot biztosítsa van-e. A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrációt kerülni kell. A szérum elektrolit szintek (pl. kalcium-, foszfát- és magnéziumszint) rendszeres ellenőrzése javasolt. Minden egyes Zometa infúzió beadása előtt a szérum kreatininszint mérése kötelező. Enyhe-mérsékelt fokban károsodott veseműködés esetén a kezelés megkezdése kisebb adaggal javasolt. A Zometa alkalmazása felfüggesztendő, ha a kezelés ideje alatt veseműködés romlás következik be. Súlyos vesekárosodásban a kezelés nem javasolt. Az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be tünyomórészlet fogászati beavatkozással, pl. foghúzással állt kapcsolatban. Nem gyakran súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalomról számoltak be biszfoszfonáttal kezelt betegek esetében. A kezelés hatása 2-3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül. Gyermkek kezelésében még nincs kellő tapasztalat. A Zometa-t kizárólag intravénás biszfoszfonát kezelésben jártas orvos alkalmazhatja.

Gyógyszerkölcsönhatások: Aminoglikozidokkal, potenciálisan nephrotoxicus gyógyszerekkel történő együttdadás esetén óvatosság ajánlott. Figyelmet kell fordítani az esetleg kialakuló hypomagnesaemiára is. Myeloma multiplexben a vesekárosodás kockázatát növelheti a talidomiddal történő együttdadás.

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

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

Forgalomba hozatali engedélyének jogosultja: Novartis Hungaria Kft. (Pharma részleg), 1114 Budapest, Bartók B. út 43-47;

Tel: 06-1-457-6500

Biztosítói Fogyasztói ár: 72 450 Ft. Támogatás mértéke: EÜ 100%. Térítési díj: 0 Ft.

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon.

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a részletes (2007. október 19.) alkalmazási előírást!

Hivatkozások:

1. M. Aapro et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology*, 2007 doi:10.1093/annonc/mdm442

2. Zometa hivatalos alkalmazási előírás, ZOM-II-013

**Zometa 4 mg iv.
infúzió 3-4 hetente
2 éven keresztül,
a további kezelés egyedi
mérlegelés alapján javasolt^{1,2}**

ZOMETAR
zoledronsav



ZOM 17/08 JUN

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

OLVASÓ SZERKESZTŐ – READING EDITOR

Szendrői Attila

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

Genetika, molekuláris biológia

Falus András, Oláh Edit, Csuka Orsolya

Epidemiológia, statisztika

Gundy Sarolta, Józan Péter

Patológia

Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla

Kemoterápia

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

Urológia

**Farkas László, Keszthelyi Attila, Nyírády Péter,
Pajor László, Szabó Zoltán, Tóth Csaba**

Sugárterápia

Ágoston Péter, 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

Képzőművészeti eljárások

Gódey Mária, Mester Ádám

Laboratórium

Ottó Szabolcs

Pszichológia

Pilling János

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Rübben, H. (Essen, Németország)

Marberger, M. (Wien, Ausztria)

Altwein, J. (München, Németország)

Wirth, M. (Dresden, Németország)

Fitzpatrick, J. (Dublin, Írország)

Haas, G. (Syracuse, N. Y., USA)

Heidenreich, A. (Köln, Németország)

Hammerer, P. (Braunschweig, Németország)

Trombetta, C. (Trieste, Olaszország)

Pummer, K. (Graz, Ausztria)

Hoznek, A. (Paris, Franciaország)

Kirkali, Z. (Izmir, Törökország)

Jacqmin, D. (Strasbourg, Franciaország)

Debruyne, F. M. J. (Nijmegen, Hollandia)

Kurth, K. H. (Amsterdam, Hollandia)

Reijke, T. (Amsterdam, Hollandia)

Zlotta, A. (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: (23) 441-523, (20) 290-7800, (20) 290-7772, E-mail: vomelin@t-online.hu

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 1990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetéseket és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és a kiadó által készített grafikai anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

TARTALOM

Impresszum	29
Bevezető <i>Romics Imre dr.</i>	32
Haladás és visszatekintés Development and looking back <i>Romics Imre dr.</i>	33
Beszámoló az Erdélyi Múzeum Egyesület Orvos és Gyógyszerész Tudományos Szakosztály XIX. Üléséről	35
Magnetoterápiával szerzett első tapasztalataink a radicalis prostatectomiát követő vizeletinkontinencia kezelésében Our first experience with electromagnetic stimulation in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy <i>Majoros Attila dr., Keszthelyi Attila dr., Riesz Péter dr., Romics Imre dr.</i>	36
A D vitamin, ösztrogén és calcium sensing receptor genotípusainak, valamint a szérum kalciumnak a prosztatatarák kialakulásában betöltött szerepe The role of estrogen, vitamin D, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer <i>Szendrői Attila dr., Speer Gábor dr., Tabák Ádám dr., Kósa P. János dr., Horváth Henrik dr., Szűcs Miklós dr., Riesz Péter dr., Romics Imre dr., Lakatos Péter dr.</i>	40
A Babics Antal Alapítvány felhívása	47
Cyproteron-acetát helye a prosztatadaganat kezelésében <i>Romics Imre dr.</i>	49
Hólyagrák-diagnosztikai program klinikai felhasználása The clinical usage of bladder cancer diagnostic program <i>Lantos Bálint, Riesz Péter dr., Gulácsi Alexandra, Keszthelyi Attila dr., Szűcs Miklós dr., Kaposi Ambrus, Romics Imre dr.</i>	51
Androgén-depriváció. Merre tovább? <i>Romics Imre dr.</i>	57

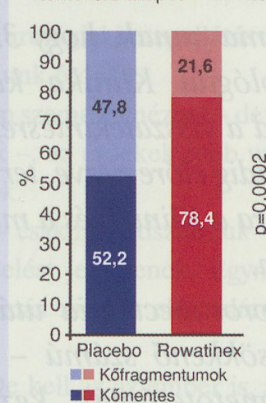
Címlapon: Húgycsőtágító szonda sorozat a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának múzeumából

ROWAtinex[®]

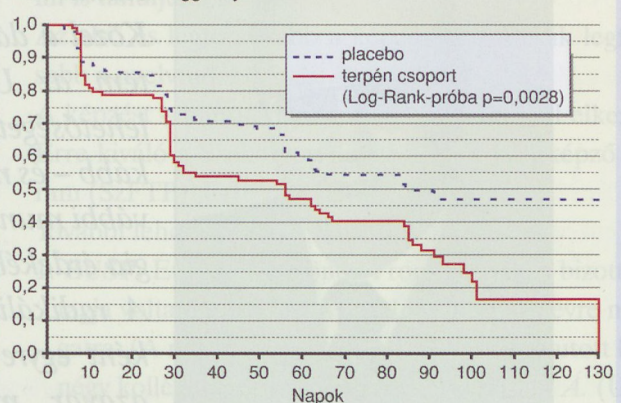
kapszula
cseppek

Nephrolithiasis, ureterolithiasis és az ezekhez kapcsolódó tünetek. Műteti kőeltávolítás és spontán kőtávozás utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekciókban a diuresis elősegítése.

Kőmentes állapot 1–12 hét



Túlélési eloszlási függvény



ROWATINEX vs. placebo hatékonysága ESWL keltette kőfragmentum eliminációjára (N=222)
Ebeling, L. et al. 17.FUN, 2007



SATCO

SATCO TRADING Co. Ltd.

Multi Plaza Irodaház • H-1119 Budapest, Fehérvári út 89-95.

Telefon: (+36-1) 371-0530 • Telefon/fax: (+36-1) 371-0531



ROWA[®]

Pharmaceuticals Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.

Kedves Kolléganő/Úr!



*A hatodik év második számával jelentke-
zünk.*

*Közel a dátuma annak, hogy 35 éve belép-
tem az Urológiai Klinika kapuján. Ez
lehetőséget ad a visszatekintésre, de még in-
kább – és mindig előre nézve, tervezve – a to-
vábbi munkára a Klinika és a magyar uroló-
gia érdekében.*

*A radikális prostatectomia utáni – egyéb-
ként egyre csökkenő számú – kontinenci-
azavar magnetoterápiás kezelési ered-*

*ményeiről olvasható egy dolgozat. A FUN-díjazott esetismerte-
tés tanulságul is szolgálhat.*

*Szendrői Attila több éven át tartó, kiváló munkájának ered-
ménye egy igen szép és tartalmas dolgozat: prosztatárákkal
kapcsolatos alapkutató.*

*Az új GnRH-blokkolókról és a régi, de még mindig hatásos
cyproteron-acetátról írtunk rövid összefoglalókat.*

*Hír van – hál' istennek – elég! Csupa jó: PhD-k, habilitáció,
külföldi látogatók, beszámolók, születésnapi köszöntő, posz-
terdij. Máshonnan jövő híreket is szívesen közlünk.*

A közeledő nyáron kellemes pihenést kívánok mindenkinek!

Romics Imre dr.

Haladás és visszatekintés

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Központ, Budapest

2009. július 1-jén lesz 35 éve, hogy az Urológiai Klinika kapuján beléptem.

Itt lehetne az idő összegezni, mit tettem a magyar urológiában, a magyar urológiáért. Ezt megteszik majd mások, az utánunk jövő generáció. De nézhetünk előre is: mi az, amit még tehetek? Mi az, amit mi tehetünk mindnyájan a magyar urológiáért?

A magyar urológia és a hazai urológiai betegellátás rövid és hosszú távon mindannyiunk érdeke.

Ha csak az urológus társadalom szemével nézem – de leszünk majd még mi is betegek –, az érdekek több vagy akár minden szinten ugyanazok.

Megállnék itt a „szint” szónál – csak hogy tisztázzuk –: a szintek itt nem alá-, fölérendelést jelentenek. Egymás mellé-, legfeljebb időben egymás mögé-, elé-, alárendeltségről lehet szó.

A repülőt a kapitány vezeti. De kell az az ember is, aki kiveszi az éket a kerék alól vagy bezárja a csomagter ajtaját. Ezért az érdek együttes.

Persze mindenki jó, tájékozott, ügyes, és az sem baj, ha sikeres urológus akar lenni. Ez a cél, ugyan kemény munkával, de elérhető.

Minden főnök „jó” osztályt szeretne. Osztályt, aminek neve van, és nem baj, ha sikerei is vannak, és a kollégák, a betegek elismerik. (Néha irigyek is, ez sem baj.) A jó osztály működésének számtalan paramétere és ismérve van. Vannak „divatosak” is, ezeknek nem sok jövőjük van. A lufi előbb-utóbb – sajnos, azért, hogy, ne legyen folytatása általában utóbb – kipukkan.

Lehet-e jó osztály jó szakrendelői környezet nélkül? Nem. Hál' istennek van példa rá – tán nem is kevés –, hogyan működhet kiválóan egy szakrendelőben dolgozó kolléga. Tudja, mikor képes ő meggyógyítani a beteget, mikor kell a kellő kivizsgálás alapján azonnal vagy a beutalási rend, szokás alapján továbbküldeni.

Nem csak a saját szakrendelői kiválóságokra van szükség. Betegek az egész országból jönnek, tehát érdekünk, hogy mindenütt egyformán magas szinten dolgozzanak.

Megérje nekik! Megérje a betegnek, az osztálynak és a társadalomnak is.

Ez a feladat. Pouvoirt, eszközt adni a kezükbe, megbecsülést, és ha kell, szakmai képzést, továbbképzést, megszólalási és közéleti fórumot, ahogy ezt az Urofarsangon évek óta tesszük. A szakrendelőből hívunk előadót, hogy mi is tanuljunk tőlük!

Az első és legfontosabb a képzés (a második legfontosabb a nyelvtudás)!

A képzést – mint a fociban – a csikókon kell elkezdni. Erre kiváló a Szakorvosi Felkészítő Továbbképző Program (SzFTP). Erre rá lehet még pakolni.

További lehetőségek:

- 1. EUSP:** Európai Ösztöndíj Program. Míg a bizottság tagja voltam, négy hazai fiatal jutott ki egy évre nyugatra. (A négy év alatt más országból nem jutott ki négy kolléga egy évre.) A következők: *Pytel Á.* (Urológiai Klinika, Pécs), *Bajory Z.* (Urológiai Klinika, Szeged), *Laczkó I.* (Megyei Kórház, Debrecen), *Nyirády P.* (Heim Pál Gyermekkorház, Budapest). A háromhónapos-háromhetes ösztöndíjak közül, melyekre fiatalokat segítetttem, csak néhányra emlékszem (*Majoros:* 3 hónap Innsbruck, *Fazakas:* 3 hét Prága stb.).
- 2. A Német Urológus Társaság „West-Ost” Ösztöndíja.** Csak egy éve vagyok a hazai megbízottja, de már ketten is voltak Hamburgban, illetve Essenben (Miskolcra és Budapestre), mindketten sok hasznosat tanultak, a költségek nagy részét a németek fizették.
- 3. Salzburg Seminar.** Jó alkalom igazi experteket hallgatni egy héten át. Három-négy amerikai, ugyanennyi európai szokott előadni. Idén februárban alkalmam volt két nap alatt öt továbbképző előadást tartani. Európából *B. Djavan* és *W. Aulitzky* voltak a partnereim. A negyven, főleg kelet- és közép-európai, angolul jól beszélő, fiatal urológus a délelőtti előadások után délután TURP-ot, URS-t és laparoscopiát végzett szimulátoron. És

- mindez ingyen (utazás, ellátás). A gyönyörű város, Salzburg 10 percre van a kastélytól, ahol a szemináriumot szervezik.
4. **FUN.** Nyolcadik éve biztosítunk a FUN-on (az Urofarsangon) előadás-lehetőséget a fiataloknak. Nagyon fontos kiemelni, hogy közel 3 millió forintot osztottunk szét az első, második és harmadik helyezetteknek. A pénz odaítélését tőlem független bizottság dönti el, de a mi alapítványunk finanszírozza! Erre nemigen van példa!
 5. A 6. évfolyamában levő **Uroonkológiában** a FUN-on elhangzott számos előadás jelent meg cikk formájában. A poszterek absztraktjai is megjelennek, idézhetők.
 6. **Babics Alapítvány.** Az alapító szerint két évente kerül kiosztásra a díj. Babics professzor az Alapítvány díját lehetővé tette minden orvos és gyógyszerész számára, de urológus is kapott már Babics-díjat. Tessék megpályázni!
 7. A **Central European Meeting (CEM)** szervezésében kezdettől részt veszünk, sőt ötletadója, alapítója vagyok. Eddig csak Budapesten volt kétszer CEM. Lehetőséget teremtettünk angolul jól beszélő fiataloknak előadás tartására, sőt az absztraktok meg is jelennek. State-of-art előadásra nehéz „benyomni” hazait, mert a lakosság arányában vagyunk reprezentálva a tanácsadó testületben (a lengyel, román és az – itt mindig együtt szavazó – cseh és szlovák túlsúly szerepet játszik). *Böszörményi* csak bejutott... Jó lenne egy lista a közép-nemzedékről: angoltudás + specialitás, hogy biztosan megfelelő, jó előadást tartót tudjak „bepaszszírozni”.
 8. Az **ESU (European School of Urology)** kurzusok, bár fizetősek, jó lehetőség a fiataloknak. Mint az ESU vezetőségi tagja és előadója, már javasoltam hazai fiatalokat „várólistára” tenni. Még egy-két év... Nyirády Péter davosi sikere után bekerült az előadók közé.
 9. Mi a klinikán reklámozzuk az **ESRU-t** is rezidenseink körében. Ez egy ESU által szervezett program. Nem mindenki tud róla! Ötödéves urológus rezidensek számára egyhetes ingyenes továbbképzés Prágában. Ki kellene használnia minden rezidensnek. A magyarok száma mindig alacsony.
- Csak néhány lehetőséget villanthattunk fel, amelyek nyitva állnak a fiatalok, középidősek számára, és ame-

lyekben nekem vagy a klinikának több-kevesebb szerepünk van.

Fontos mindenki a keleti határtól a nyugatiig, és ezen túl is. Lássunk valós példát!

Szerencsére sok rezidens fordul meg a klinikán. Kedvesek, szorgalmasak, igyekvők. Mi megismerhetjük őket; ők pedig a klinika mindennapi életét.

Számunkra fontos a határon túli magyarság is. *Vass Levente* épp ment, *Nagy Botond* épp jött Marosvásárhelyről. Két-két hetet töltöttek, töltenek nálunk. *Mártha Orsolya* docens 2007-ben előadást tartott egy tudományos ülésen. A kassai *Válaszky* professzor, az aradi *Jóhárt* professzor éppúgy a vendégünk volt, mint a szabadkai *Selymes dr.* vagy az amerikai *Haas Gábor*. Ő, javaslatunkra honoris causa professzora egyetemünknek.

Látogatónk volt Dél-Amerikából *Dénes* professzor, valamint számos erdélyi medikus. Alapítványunk 2009-től minden évben meghív egy medikust Erdélyből két hétre, akinek költségeit térítjük.

Fontosak a nem magyar szomszédok is. Minden országból hívtunk már vendéget előadást tartani, *Boja* professzor Marosvásárhelyről nem csak gesztusként beszélt magyarul!

Úgy gondoljuk, hogy az a 150 külföldi vendég, aki 12 év alatt a klinikán megfordult, nemcsak Budapesten, hanem Magyarországon járt, és rajtunk keresztül a magyar urológiát látta, és vitte a hírt – reméljük jót.

Haas, Rübber, Marberger, Schubert professzorok egy magyar (a budapesti) egyetemnek a díszdoktorai. A kilenc, *Illyés-Babics* plakettel kitüntetett is magyar urológiai kitüntetést kapott, mint ahogy az *Antal Géza Díjjal* kitüntetettek is a hazai urológia kiválóságai, és közülük csak egy a mi klinikánk munkatársa (*Hamvas Antal*).

Úgy gondolom, a fent felsoroltak csak kicsinyke részei a magam és a klinika aktivitásának. A szintentartó és speciális (ultrahang, andrológia, urodinámia stb.) továbbképzések, a többszintű részvétel a rezidensképzésben, a rendszeres, aktív részvétel (előadás, poszter) az EAU, CEM, ESU, DGU, Alpok-Adria, Salzburg Seminar, MUT, MOT, EME, ESOU és a szomszéd országok nemzeti kongresszusain mind a magyar urológia hírnevét is szolgálják. Az idei és tavalyi év programjaiból idevehetem még: Davos, Eszéki Urológus Napok és a többi, ahol klinikánkról jártak – a nevek mögött mindig „H” áll. Ez akár nemzeti büszkeséget is kiválthat mindnyájunkból.

Van még erő a jövőre!

Idén mi rendezük a Semmelweis Szimpóziumot, mely Egyetemünk legmagasabb szintű tudományos fóruma. 15 nemzetközi „nagyágyú”, hazai kiválóságok előadásai és rezidensek, fiatal orvosok poszterei lesznek hallhatók, láthatók. Részvételi díj nincs! Jövőre mi rendezük az Európai Akadémikusok találkozóját, igaz, ide csak az (eddig) 62 tag a meghívott. Jövőre ünnepeljük klinikánk 90 éves fennállását. Budapest kétszer jött szóba **ESOU** (European Society of Oncological Urology) kongresszus rendezésére. Talán 2011-ben. És felkérést kaptam a következő urológiai történeti világkongresszus megrendezésére is. A klinikának évekre előre vannak tervei. Magyar urológiai tervek! FUN-ok, Babics-Noszkay-k, kül- és belföldi

kooperációk, multicentrikus hazai study-k, könyvírás, és sorolhatnám tovább.

A vízilabdában, fociban, hokiban a labda vagy a korong a játékosok között pattog. Ha a focimeccsre az egyik csapat mindig csak az egyik szélén vezet támadást, veszít. Akkor is, ha csak az egyik back védekezik jól. Úgy hívják: csapatmunka. Ha a fedezet nem ad előre labdát, a csatár megy hátra. Időt és energiát veszít. És ha maga kényszerül felvezetni a labdát, leszelve az egész védelmet, nagy tapsot kap. Meg az irigyeitől fütyöt...

Gondolkodjunk és cselekedjünk együtt! Van hova felzárkózni – ha közelre nézünk, ha távolba.

Rajtam, rajtunk nem múlik.

Beszámoló az Erdélyi Múzeum Egyesület Orvos és Gyógyszerész Tudományos Szakosztály XIX. Üléséről

A 150 éves erdélyi „MTA” orvosi és gyógyszerészeti osztálya a háború utáni 19. kongresszusát Marosvásárhelyen tartotta, részben az Egyetemen (!), részben a Kultúrpalotában.

A kongresszus továbbképző előadásokkal kezdődött, melyek közül többet magyarországi előadók tartottak (*Szentirmay Zoltán, Tóth Csaba, Flaskó Tibor, Juhász Ferenc, Romics Imre*).

Az ezt követő két napon az orvostudomány és a gyógyszerészet minden nagyobb területéből külön szekciót szerveztek. Az urológia a sebészettel került egy szekcióba. Mindkét este fehér asztal mellett találkoztak a résztvevők. Az üléseket *Vass Levente* új könyvének bemutatója tarkította. A magyar nyelven (is) oktató Egyetemen *Radu Boja* professzor, az Urológiai Klinika igazgatója – akit a műsorközlő románul kért fel a könyv méltatására – magyar nyelven szólalt meg, beszédét nagy taps kísérte!

Alkalmam volt az Urológiai Klinikán tölteni egy fél napot. Boja professzor hihetetlen gyakorlattal végzi a PCNL-eket. Közel jár a 8000-hez! Öt műtő folyamatosan működött, tisztaság, rend uralkodott mindenütt. Boja professzor miattam mindenki magyarul beszélt a műtőben. Műtét után a beteget meglátogattuk a kórteremben, ahol a Professzor Úr magyarul beszélt a beteggel, egy korábban Székelyföldön dolgozó kolléganővel, akinek vezeték- és keresztnéve is román volt.

Ez is hozzájárult ahhoz, hogy jól éreztem magam Marosvásárhelyen, ahol 41 éve jártam először.

Romics Imre dr.

Magnetoterápiával szerzett első tapasztalataink a radikális prostatectomiát követő vizeletinkontinencia kezelésében

Majoros Attila dr., Keszthelyi Attila dr., Riesz Péter dr., Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

A szerzők a postprostatectomiás vizeletinkontinencia új konzervatív kezelési lehetőségéről, a magnetoterápiával szerzett saját tapasztalataikról számolnak be. Radikális prostatectomiát követő enyhe-középsúlyos inkontinencia esetén hatékony kezelésnek tartják a mágneses stimulációt.

Kulcsszavak: radikális prostatectomia, inkontinencia, elektromágneses stimuláció

Our first experience with electromagnetic stimulation in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy. The authors present the first initial results of extracorporeal magnetic stimulation, which is a new conservative treatment of post-prostatectomy incontinence. Their opinion is that the magnetic stimulation is an effective therapy in case of mild-moderate incontinence following radical prostatectomy.

Key-words: radical prostatectomy, urinary incontinence, magnetic stimulation

A radikális prostatectomia utáni inkontinencia előfordulását különböző tanulmányok 1–20% között adják meg (1, 2). A hazai irodalomban csupán kevés, a postprostatectomiás inkontinenciát részletesen nem tárgyaló közlemény ismeretes (3–5). Tóth és mtsai perinealis radikális prostatectomiát követő korai posztoperatív időszakban 38%-ban észleltek vizeletvesztést (6). Ugyancsak a debreceni munkacsoport számolt be arról, hogy laparoszópos radikális prostatectomiát követően, a katéter eltávolítása után betegek 30%-a volt kontinens (7). A legátfogóbb és legrészletesebb kontinencia-felmérést a fenti betegcsoporton a budapesti Urológiai Klinika orvosi végezték el (8). Legfrissebb értékelésükben 250 beteg kontinencia-eredményeit elemezték. Katéter eltávolítása után 29%-os azonnali, műtét után egy évvel pedig 86%-os teljes kontinencia arányról számoltak be. Súlyos inkontinenciát csupán három esetben találtak (9). A vizeletinkontinencia a beteg életminőségét jelentősen rontja. Enyhébb esetekben konzervatív kezelési lehetőségek (medencefenéki izomtorna, elektrostimuláció, biofeedback) állnak rendelkezésre, súlyosabb ese-

tekben azonban műtéti megoldás (periurethralis ballon, suburethralis szalagok, műsphincter) szükséges (10, 11). Új kezelési módszer a radikális prostatectomiát követő vizeletinkontinencia kezelésében az extracorporealis elektromágneses stimuláció, mely hatékony, neminvaszív terápiás forma. Tudomásunk szerint ez a terápiás módszer Magyarországon csupán két helyen, a budapesti Urológiai Klinikán és Debrecenben hozzáférhető. Korábban előadásokban már ismertettük kezdeti tapasztalatainkat az új terápiával kapcsolatban, jelen munkában pedig hazánkban elsőként publikáljuk eredményeinket.

Betegek és módszer

A magnetoterápia egy neminvaszív, kényelmes, egyszerű kezelést jelent a beteg számára. A beteg a kezelés alatt egy kényelmes fotelban ül, nem kell levetkőznie, és külső elektróda végbélbe helyezése sem szükséges (elektrostimuláció), mivel a kezelés a szék alatt elhelyezkedő generátor segítségével történik, mely elektromágneses teret hoz létre. Faraday törvénye alapján tudjuk, hogy az

időben változó mágneses tér az izmokhoz tartozó idegekben akciós potenciálokat vált ki, melyek izom-összehúzódnakhoz vezetnek. A rendszeres izomkontrakciók hosszú távon a gáti izmok nyugalmi tónusának növekedését és így az inkontinencia javulását eredményezik. 2008. március 1. és december 31. között összesen 62 esetben (55 beteg) végeztünk mágneskezelést radikális prostatectomiát követő stressz-inkontinencia miatt. Több betegnél történt a kezelés ismétlése (öt betegnél egyszer, egy betegnél kétszer). A kezeléseket a Neocontrol System elektromagnetikus stimulációs készülékkel végeztük (1. ábra). A kezelés időtartama az első kezelésknél tíz alkalommal 10 perc volt, majd az utóbbi időben áttértünk az ötnapos terápiára (ötször 20 perc). A betegek átlagéletkora 63,2 év volt (53–73 év). A műtét után átlagosan 13 hónap telt el a kezelésig (1–60 hónap). Magnetoterápia előtt a stressz-inkontinencia súlyossági fokozata a következők szerint oszlott meg:

- I. fokú (0–2 betét): 40 eset (64,5%)
- II. fokú (3–4 betét): 15 eset (24,2%)
- III. fokú (> 4 betét): 7 eset (11,3%)



1. ábra: Neocontrol System magnetoterápiás készülék

Az eredményesség lemerésére az alábbi, általunk szerkesztett és a beteg által kitöltött vagy telefoninterjú során rögzített kérdőívet használtuk (2. ábra).

Eredmények

Eredményeinket a mellékhatások, a hatékonyság, az elégedettség (1. táblázat) és a betéthasználat csökkenése (2. táblázat) alapján osztályozva, táblázatba szedve mu-

Kérdőív a vizeletinkontinencia miatt magnetoterápián átesett betegek állapotának felmérésére

1. Javultak-e panaszai a kezelést követően?

Igen Nem

2. Ha igen, hány %-ban adná meg a javulás mértékét (0% :nincs javul; 100%: teljesen meggyógyult, nincs vizeletcsepégés)

3. Megszűnt-e a vizeletelfolyás a kezelés után?

Igen Nem

4. Amennyiben betétet használ, hány betéttel csökkent a napi betétszám

1 2 3 4 5 6

5. Összeségében elégedett-e a kezeléssel ?

Igen Nem

6. Választaná-e ismétlten ezt a kezelést ?

Igen Nem

7. Észlelt-e valamilyen mellékhatást a kezelés alatt ? (Ha igen, kérjük részletezze)

Köszönjük segítségét

Urológiai Klinika
Semmelweis Egyetem, Budapest

2. ábra: Általunk szerkesztett kérdőív a magnetoterápia hatékonyságának lemerésére

tatjuk be. Látható, hogy a kezelés során mellékhatás nem jelentkezett, két beteg jelzett átmeneti, spontán szűnő, égő vizelési ingert a kezelést követően. Fontos hangsúlyoznunk, hogy nem végezhető el a mágneskezelés olyan betegekben, akiknek ismert ritmuszavaruk van, pacemaker vagy fém implantátumot viselnek. Csupán öt beteg (8%) nem észlelt javulást a kezelést követően. A betegek által megadott átlagos javulás mértéke 51% volt. Huszonkét esetben II.-III. fokú inkontinenciában végeztük a kezeléseket, a teljes inkontinencia bekövetkezése ezen esetekben kevéssé volt várható. Az elégedettségi mutatók 79–91,9% között változtak. A napi betétszükséglet átlagosan két betéttel csökkent, de több betegnél jelentős mértékű betétszökkenés

1. táblázat. Mellékhatások, hatékonyság és elégedettség a magnetoterápia után

	Eset (%) (n = 62,100%)	
Mellékhatás	0	
Kezelés megszakítása	0	
Kezelés után panasz	2	(3,2)
Javulás	57	(91,9)
Kontinens	8	(12,9)
Javulás ≥ 80%	11	(17,7)
Elégedett-e?	49	(79)
Ajánlaná-e másnak?	57	(91,9)
Választaná-e ismét?	53	(85,4)

2. táblázat. Betéthasználat alakulása a kezelés után

	Átlagos betétszám/nap
Kezelés előtt	2,7 (0*–8)
Kezelés után	1,9 (0–4**)
Átlagos betétszökkenés	2 (0–5)

*Három esetben csak biztonsági céllal napi max. egy betét, illetve két esetben minimális, alkalmankénti vizeletvesztés miatt a beteg nem használt rendszeresen betétet.

**Kilenc esetben csak biztonsági céllal napi max. egy betét.

(akár 3–5 betéttel kevesebb naponta) volt észlelhető. A magnetoterápia után kilenc esetben a betegek csak biztonsági céllal viseltek napi egy betétet.

Megbeszélés

A férfi postprostatectomiás inkontinencia kezelése nem megoldott kérdés. Mérsékelt-középsúlyos inkontinencia esetén első vonalban konzervatív kezelés javasolt, mely akár teljes gyógyuláshoz is vezethet. A női inkontinenciával szemben a férfi vizeletinkontinencia konzervatív kezelési lehetőségeire nincsenek egyértelmű, bizonyítékokon alapuló ajánlások. A medencefenéki torna, az elektrostimuláció és a magnetoterápia hatékonyságát csupán 17 nemzetközi közlemény vizsgálja férfiak stressz-inkontinenciájának vonatkozásában. Ezek a vizsgálatok azonban nem randomizáltak, alacsony betegszámúak, hiányzik a placebo-kontroll, inhomogén betegcsoportokat vizsgáltak, eltérőek az utánkövetési idők és a vizsgálati végpontok is. Ezek alapján a rendelkezésre álló ismereteink nem elégségesek arra vonatkozóan, hogy melyik konzervatív kezelési metódus a legjobb, melyiket alkalmazzuk elsőként, mennyi ideig ajánlatos végezni az egyes kezeléseket és melyik a leghatékonyabb formája a kombinált terápiának (12, 13).

A nemzetközi irodalomban a radikális prostatectomiát követő inkontinencia mágnesstimulációs kezeléséről két közlemény számol be. *Yokohama* és *mtsai* 36, RRP-n átsett betegnél alkalmaztak különböző fizioterápiás módszereket az inkontinencia javítására. A kéthónapos, heti két alkalommal végzett mágneskezelést követően jelezték a betegek a legnagyobb mértékű javulást. A magnetoterápia az elektrostimulációhoz hasonlóan gyorsabb kontinencia-visszatérést eredményezett, mint az egyszerű medencefenéki torna (14).

Egy másik vizsgálatba műtét után legalább egy évvel lévő inkontinens betegeket választottak be. Kéthónapos kezelést követően a betegek 30%-a gyógyult, 30%-a javult (15). Saját, kis betegszámú anyagunk (mely az inkontinencia súlyossági fokát és az inkontinencia fennállásának idejét tekintve nem homogén) természetesen nem alkalmas messzemenő következtetések levonására, azonban eredményeink is igazolták, hogy enyhe és középsúlyos inkontinencia esetén a magnetoterápia kitűnő és hatékony segédeszköz lehet a vizelettartási panaszok orvoslásában. Véleményünk szerint a gáti tornával kombinált kezelés a leghatékonyabb. Saját gyakorlatunkban is medencefenéki tornát már végző betegek kerülnek mágnesszékes kezelésre. A torna segíti az elért jó eredmények megtartását. Többször láttuk, hogy a magnetoterápia után szinte kontinenssé vált betegek a rendszeres torna kihagyását követően visszaestek. Ugyanakkor a mágneses stimuláció a passzív medencefenéki izomtorna mellett segíti a tréning gyakorlatainak helyes elsajátítását is.

Következtetések

- A magnetoterápia eredményesen alkalmazható a radikális prostatectomia utáni enyhe-középsúlyos inkontinencia konzervatív kezeléseként.
- Neminvazív, egyszerű, mellékhatásmentes kezelés, mely jól kiegészíti a standard gáti tornát.
- Segítheti a kontinencia gyorsabb visszatérését.
- További, randomizált, több centrumos, különféle kezelési formákat összehasonlító vizsgálatok szükségese a kezelés valódi hatékonyságának pontos megismerése céljából.

Irodalom:

1. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE et al: Potency, continence and complications rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J. Urol.* 162: 433-438, 1999
2. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A et al: Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol. Urodyn.* 25: 2-7, 2006
3. Romics I, Bach D, Widman T: Harmincöt radikális prostatectomiával szerzett tapasztalataink. *Magyar Urol.* 4: 283-289, 1992
4. Romics I, Nemere Gy, Torda és mtsai: Radikális prostatectomiával szerzett tapasztalataink. *Magyar Urol.* 12: 317-321, 2001
5. Végh A, Szabó J, Szepesváry Z: Radikális prostatectomia a T1-T2 stádiumú prosztatarák kezelésében. *Magyar Urol.* 16: 105-111, 2004
6. Tóth Cs, Varga A, Flaskó T és mtsai: Radikális perinealis prostatectomiával szerzett tapasztalataink 350 eset kapcsán. *Magyar Urol.* 19: 91-96, 2007

7. Flaskó T, Tóth Gy, Morshed AS és mtsai: Laparoscopus radicalis prostatectomiával szerzett kezdeti tapasztalataink. Magyar Urol. 17: 75-78, 2005
8. Romics I, Pánovics J, Majoros A és mtsai: Száz radicalis retropubicus prostatectomiával szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil. 147: 1107-1112, 2006
9. Romics I: Radicalis retropubicus prostatectomiával szerzett tapasztalataink. Uroonkológia 4: 114, 2008
10. Bajory Z, Meszlényi I, Pajor L: Posztoperatív inkontinencia megszüntetése műsphincter beültetésével. Magyar Urol. 21: 12-17, 2009
11. Majoros A: Az inkontinencia konzervatív kezelése. Orv. Hetil. 146: 2509-2511, 2005
12. Hunter KF, Glazener CM, Moore KN: Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev 2007, 18 (2): CD001843
13. Wille S, Sobottka S, Heidenreich A et al: Pelvic floor exercises, electrical stimulation, and biofeedback after radical prostatectomy: results of a prospective randomised trial. J. Urol. 170: 490-493, 2003
14. Yokoyama T, Nishiguchi J, Watanabe T et al: Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. Urology 63: 264-267, 2004
15. Yokoyama T, Inoue M, Fujita O et al: Preliminary results of the effect of extracorporeal magnetic stimulation on urinary incontinence after radical prostatectomy: a pilot study. Urol. Int. 74: 224-228, 2005

HÍREK

Dr. Oybek Rakhmanov Üzbegisztánból az Európai Urológus Társaság ösztöndíjával három hetet, *dr. Vass Levente* Marosvásárhelyről két hetet és *dr. Nagy Botond* a Semmelweis és a Marosvásárhelyi Egyetem együttműködése keretében két hetet töltött a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján.

Dr. Bajory Zoltán a Szegedi Tudományegyetemről 2009 májusában kéthetes andrológiai továbbképzésen vett részt a budapesti Urológiai Klinikán.

Klingler professzor, a bécsi klinika másodprofesszora márciusban bemutató műtétet végzett a budapesti Urológiai Klinikán. Egy idős betegnél végzett műsphincter-eltávolítást, melyet húsz éve az Egyesült Államokban ültettek be.

Gyógyszercég által szponzorált tudományos előadásorozat keretében hazánkba látogatott *Bob Džavan*, aki Brüsszel után nyártól már a New York-i Orvosegyetem tanácskezelő tanára. Előadásának témája a prosztaták gyógyszeres és sebészi kezelésének változása volt. A tudományos program után látogatást

tett a budapesti Urológiai Klinikán, ahol *Romics* professzortól átvette az *Illyés-Babics* bronzplakettet.

Az Európai Urológus Társaság „Visiting Professor” programjának keretében *Urs E. Studer* professzor Bernből a budapesti Urológiai Klinikára látogatott. A nevével jelzett bélhólyag az egyik legjobb életminőséget biztosítja radikális cystectomiát követően.

A februári időpont szerencsésen egybeesett a rezidensképzés dátumával. Így a tanteremben videoláncon keresztül valamennyi meghívott láthatta a műtőben történeteket. A műtét külön érdekessége volt, hogy nőbetegben történt a hólyagpótlás. Láttuk a vérzésmentes technikát, a gyors, könnyed stílust, ahogy a bélből hólyag született. A műtői program után a rezidensek számára *Studer* professzor egy gyors előadásban foglalta össze a látottakat. Végül *Romics* professzor úr átnyújtotta neki az *Illyés-Babics* bronzplakettet.

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum vendége volt *dr. Anup Patel*, a londoni St. Mary's Hospital Urológiai

Osztályának konzultánsa, az Európai Urológusok Társasága (EAU) International Relations Office, EUSP és Research Foundation bizottságainak tagja. *Anup Patel* 2009. január 10-én *dr. Holman Endre*, a kiskunhalasi Semmelweis Kórház Urológiai Osztályának osztályvezető főorvosa mellett a *Babics-Noszka* Emlékelőadáson tartott előadást „New technology and developments in ureteroscopy and PCNL” címmel. Ezt követően látogatást tett az Urológiai Klinikán.

Könyvújdonságok Erdélyből:

Dr. Mártha Orsolya: Éjszakai ágybavizelés korszerű szemlélete
Marosvásárhely, 2009., 111 oldal, 12 kép.
Mártha docens asszony kitűnően összefoglalja az enuresis kóroktanát, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, a betegség szövődeményeit. A könyv egyik legfontosabb fejezete a terápia. Ez magában foglalja mind a gyógyszeres kezelést, mind azokat a fizioterápiás, viselkedésterápiás lehetőségeket és tapasztalatokat, amelyekkel sikert lehet elérni. Hiánypótló könyv, az biztos!

Romics Imre dr.

A D-vitamin, az ösztrogén és a kalcium sensing receptor genotípusainak, valamint a szérumkalciumnak a prosztatatarák kialakulásában betöltött szerepe

Szendrői Attila dr.^{1*}, Speer Gábor dr.^{2*}, Tabák Ádám dr.^{2,3}, Kósa P. János dr.², Horváth Henrik dr.², Szűcs Miklós dr.^{1*},

Riesz Péter dr.^{1*}, Romics Imre dr.¹, Lakatos Péter dr.²

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest²

Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, United Kingdom³

* A fenti szerzők egyenlő mértékben vették ki részüket a munkából.

A prosztatatarák (PCA) a fejlett országokban a férfiak második leggyakoribb daganatos halál oka. Az ösztrogén, a D-vitamin receptor (VDR) és a kalcium sensing receptor részben a kalciumszintre gyakorolt hatásukon keresztül befolyással bírnak a prosztata növekedésére és daganatos elfajulására. Célunk az ösztrogén (PvuII, XbaI), a D-vitamin (BsmI) és a kalcium sensing receptor (A986S) gének polimorfizmusának, valamint a szérumkalcium-szintnek a prosztatadaganat kialakulására kifejtett hatásának vizsgálata volt. Felmérésünkbe 204 prosztatadaganatos beteget és 102, korban illesztett kontroll egyént vontunk be. A genotípusok meghatározása után azok szérumkalcium-szinttel való kapcsolatát vizsgáltuk. Mind az ösztrogén receptor alfa (ER- α) XbaI, mind a VDR BsmI polimorfizmusa szignifikánsan összefüggött a prosztatadaganat jelenlétével. Korban illesztett logisztikus regresszió során a magasabb korrigált szérumkalcium-szint és a VDR Bb/bb genotípus egymástól függetlenül csökkentette a prosztatadaganat rizikóját. Az ER- α XbaI és VDR BsmI genotípusok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a prosztatadaganatos betegcsoportban. A VDR BsmI genotípus a szérumkalcium-szintre gyakorolt hatásán kívül is szignifikáns összefüggést mutatott a prosztatadaganattal, amely a VDR daganat kialakulásában betöltött közvetlen szerepére utal.

The role of estrogen, vitamin D, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer

Context: Prostate cancer (PCA) is the second leading cause of cancer death among men in developed countries. Estrogen, vitamin D receptor (VDR), and the calcium-sensing receptor partly through their effects on calcium levels are implicated in the proliferation and carcinogenesis in the prostate gland.

Aim: To evaluate the role of estrogen (PvuII, XbaI), vitamin D (BsmI) and calcium sensing receptor (A986S) gene polymorphisms and serum calcium levels in the pathogenesis of prostate cancer.

Design and setting: Hospital-based case-control study.

Participants: 204 consecutive patients with prostate cancer and 102 age-matched healthy hospital controls for genotype analysis, and 103 cases free of bisphosphonate therapy and bone metastases for the biochemical analysis.

Measurements: Genotyping on prostate biopsies and fasting blood samples for routine serum measurements.

Results: Both the estrogen-alpha (ER- α) XbaI (XX genotype) and the VDR BsmI (presence of B haplotype) polymorphisms significantly increased the risk of PCA ($p < 0.05$). After the exclusion of cases on bisphosphonate treatment an age adjusted logistic regression showed that higher corrected serum calcium ($p < 0.003$), and the VDR bb genotype ($p < 0.0001$) independently decreased the risk of PCA ($R^2 = 22.8\%$).

Kulcsszavak: prosztatarák, D-vitamin receptor, ösztrogén alfa receptor, kalcium sensing receptor, polimorfizmus

Bevezetés

A prosztatarák (PCA) az egyik leggyakoribb rosszindulatú daganat, az észak-amerikai és európai férfiak daganatos halálzásának második leggyakoribb oka. A legismertebb PCA-ra hajlamosító tényezők az életkor, a családi halmozódás és az etnikum (1). Az etnikai különbségekért genetikai és környezeti tényezőket egyaránt felelőssé tesznek (2).

Az ösztrogén a prosztata növekedésében és daganatos elfajulásában kulcsszerepet tölt be. A 6-os kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő ösztrogén receptor (ER) genetikai eltérései a PCA-val szoros összefüggést mutatnak (3). Az ER a szteroid/thyroid receptor családba tartozik, és alfa, valamint béta altípusként expresszálódhat. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy az alfa altípus növeli, míg a béta altípus csökkenti a PCA előfordulásának esélyét (4). Az XbaI és PvuII restrikciós site polimorfizmusok összefüggést mutatnak bizonyos kórképek, például az emlődaganatok (5), az osteoarthritis (6) és a csökkent csontsűrűség előfordulásával (7).

Az ösztrogén befolyásolja a D-vitamin receptor (VDR) expresszióját, és ezen keresztül a D₃-vitamin (1,25-dihidroxi-kolekalciferol) hatását is (8). Egyes szerzők szerint a D₃-vitamin védelmet nyújthat egyes daganatok ellen (9, 10). A VDR szintén a szteroid/thyroid hormon receptor család tagja, és mind a normál, mind a daganatos prosztata sejtekben kimutatható (11). A D₃-vitamin aktív formájának VDR-hez történő kapcsolódása a kalcium-homeosztázis szabályozása mellett több szervben – így a prosztatában is – szereppel bír a sejtek növekedésében és differenciálódásában (12). A prosztata daganatok kialakulásában vizsgálták a VDR gén több polimorfizmusának (közöttük a BsmI-nek) a szerepét, de egymásnak ellentmondó eredmények születtek. A BsmI polimorfizmus metaanalízise sem adott egyértelmű választ (12).

Conclusion: ER- α XbaI and VDR BsmI genetic polymorphisms independently of their effect on calcium metabolism had a significant association with the risk of PCA that may suggest a potential role of them in the development of this disease

Key-words: prostate cancer, vitamin D receptor, estrogen alpha receptor, calcium-sensing receptor, polymorphism

A kalcium fontos szerepet tölt be mind a sejtosztódásban, mind a sejtek közötti kapcsolatban, mind a sejten belüli jelátviteli rendszerekben. Ezek mellett több epithelialis sejtben, így a prosztata sejtekben is hatással van a differenciálódásra (13). Ikervizsgálatok igazolták, hogy a szérumkalcium szintje több mint felerészben genetikailag meghatározott (14). A kalcium sensing receptor (CaSR) a kalcium-homeosztázis fenntartásának egyik kulcsa. A sejten kívüli kalciumszintet érzékelve olyan sejtválaszokat indít be, amelyek korrigálják a sejten kívüli kalciumkoncentrációt (15). A CaSR felfedezése világított rá, hogy a kalcium nemcsak egy sejten belüli másodlagos jelátviteli molekula, hanem a szervezet homeosztázisának szabályozásában elsődleges szerepet tölt be. A CaSR működését érintő mutációk esetén kimutatható volt, hogy a kalciumszint sejten kívüli változásai eltérő sejten belüli válaszokat generáltak. A CaSR mutációkkal több betegség mutatott szoros kapcsolatot, míg a 986 Ala/Ser polimorfizmus (A986S) egészséges felnőttekben szignifikánsan összefüggött a szérumkalcium-szinttel (16).

Célunk az ösztrogén, a D-vitamin és a CaSR gének fenti polimorfizmusainak, valamint a szérumkalcium-szintnek a prosztatarák kialakulásában betöltött szerepének vizsgálata volt.

Betegek és módszerek

Betegek

Vizsgálatunkba 204, kaukázusi, prosztatarákos beteget (életkor: 52–88 év között) vontunk be, akik intézményünkben 2003–2005 között kezelés alatt álltak. A prosztatarák diagnózisát mindannyiszor transrectalis tűbiopszia vagy transurethralis prosztataresecatum szövettani vizsgálata erősítette meg. Azon betegeket, akik-

nek a prosztatárákon kívül egyéb rosszindulatú betegségük volt, akiknek pT1a, nem releváns prosztatárájuk volt, illetve a Gleason score nem érte el az 5-öt, kizártuk a vizsgálatból. A szérumkalcium-szintet érintő számításokból kizártuk azt a 103 beteget, akik biszfoszfonát-kezelés alatt álltak. Korban illeszkedő 102 kontroll beteget is bevontunk a vizsgálatba, akik nem kaptak semmilyen, a kalcium-anyagcserét befolyásoló gyógyszert, illetve nem volt a kalcium-anyagcserét befolyásoló ismert betegségük. A kontroll csoportba tartozó betegeknél a prosztatadaganatot kizáró rectalis digitális vizsgálatot és prosztatata-specifikus antigén (PSA) meghatározást végeztünk. Amennyiben a PSA szintje meghaladta a 4 ng/ml-t, vagy a tapintási lelet nem tudta egyértelműen kizárni a prosztatadaganatot, a beteget a kontroll csoportból kizártuk. A vizsgálatban részt vevőktől éhomi vérmintát gyűjtöttünk, miután részletes felvilágosítást követően a vizsgálatba írásos beleegyezésüket adták. Felmérésünket jóváhagyta a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB) is. A kutatás költségeit az Országos Kutatási és Tudományos Alapprogramok (OTKA) támogatásából fedeztük.

Genotipizálás

A DNS-t a vérmintákból a Magnesil KF Genomic System (Promega, Madison, WI, USA) használatával izoláltuk. Az ER- α gén esetén az alábbi primereket alkalmaztuk: S primer: 5' CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCC 3' 34-mer, A primer: 5' TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA 3' 33-mer (10 μ M végső koncentráció). A PCR reakciót (végső térfogat: 50 μ l) az alábbiak felhasználásával végeztük: 5 μ l 10x Mg-mentes reaction buffer (Promega, Madison, USA), 1 μ l 10 mM dNTP (Promega, Madison, USA), 5 μ l 25 mM MgCl₂ (Promega, Madison, USA), 10 μ l DNS, 1-1 μ l 10 μ M primer A és S, 0,4 μ l (2 U/ μ l) Taq (Promega, Madison, USA) és 26,6 μ l 2D PCR víz. A PCR program a következők szerint zajlott: 95 °C 2 percig, 85 °C 3 percig, 5x (70 °C 210 másodpercig, 95 °C 30 másodpercig), 30x (70 °C 105 másodpercig, 90 °C 30 másodpercig), 10x (70 °C 210 másodpercig, 95 °C 30 másodpercig) és 70 °C 15 percig. A PCR produktumát PvuII és XbaI restrikciós endonukleázok (Promega, Madison, USA) segítségével

emésztettük 37 °C-on egy éjszakán keresztül. A PvuII/XbaI restrikciós site-ok hiánya a P/X allélek, jelenléte a p/x allélek jelenlétét igazolta.

A VDR gén esetén az alábbi primereket használtuk: A primer: 5' AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAG GG 3' 23-mer, B primer: 5' CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA 3' 30-mer (2,5 μ M végső koncentráció). A PCR reakciót 20 μ l végső térfogattal az alábbiak felhasználásával végeztük: 2 μ l 10x PCR reaction buffer (Dynazyme, Espoo, Finland), 0,5 μ l dNTP (10 mM, 200 μ M végső koncentráció), 0,5 μ l (2 U/ μ l) Taq polimeráz (Dynazyme, Espoo, Finland), 1-1 μ l A, B primer és 15 μ l (1 μ g) tisztított DNS. A reakció a következők szerint zajlott: 95 °C 3 percig, 35x (94 °C 45 másodpercig, 72 °C 90 másodpercig), 72 °C 10 percig. A PCR produktumát BsmI restrikciós enzimmel (BioLabs, Beverly, USA, 5 U/ μ l) emésztettük 90 percig 65 °C-on. A BsmI restrikciós site hiánya a B allélt, míg jelenléte a b allélt jelölte.

A CaSR gén polimorfikus régióját allél-specifikus PCR technikával amplifikáltuk. Az alábbi primereket használtuk: M primer: 5' ACG GTC ACC TTC TCA CTG ACG TTT GAT GAG CCT CAG AAG TAC T 3' 43-mer, W primer: 5' GCT TTG ATG AGC CTC AGA AGA TCG '24-mer és R primer: 5' CTC TTC AGG GTC CTC CAC CTC T 3' 22-mer (10 μ M végső koncentráció). A PCR reakció során (20 μ l végső térfogat) az alábbi anyagokat alkalmaztuk: 2 μ l 10x Mg-mentes reaction buffer, 4 μ l dNTP (1 mM), 1,2 μ l 25 mM MgCl₂, 1 μ l DNS (25 ng/ml), 3-2-1 μ l (R, W, M primer), 0,1 μ l (0,5 U/ μ l) Taq (Promega, Madison, USA) és 5,7 μ l 2D PCR víz. A PCR program a következők szerint zajlott: 94 °C 12 percig, 35x (94 °C 20 másodpercig, 55 °C 20 másodpercig, 72 °C 30 másodpercig) és 72 °C 5 percig. A CaSR allélnek két típusa ismert: az A és az S allélek, az alábbi genotípusokkal: AA, AS, SS. A PCR reakciókra a Hybaid Express thermocyclert alkalmaztuk (Teddington, Middlesex, UK). Az elektroforetikus szeparálás 7%-os Spreadex/acrilamide (29:1) gélen történt (Elchrom, Cham, Switzerland).

Laboratóriumi értékek

A szérum PSA-, kalcium-, albumin-, 17-béta-esztradiol- és tesztoszteronszintek meghatározása rutin laboratóriumi módszerekkel történt Egyetemünk Központi Labo-

ratóriumában. A szérumkalcium-szint albuminszinthez történő korigálása az alábbi képlet felhasználásával történt: korigált kalcium (mmol/l) = kalcium (mmol/l) - 0,02x (albumin [g/l] - 40).

Statisztikai módszerek

A leíró statisztika során a kategorikus változókat százalék formájában, a folyamatos, normál elosztást mutató változókat átlag \pm standard deviáció (SD), a folyamatos, nem normál elosztást mutató változókat interquartile range (IQR) segítségével jellemeztük. A prosztatadaganatos betegcsoport és a kontroll betegcsoport összehasonlítására folyamatos változók esetén a két változós t próbát vagy a Mann-Whitney U-módszert, kategorikus változók esetén (genotípusok) a χ^2 tesztet alkalmaztuk. A folyamatos változókat, amennyiben szükséges volt, log-transzformáltuk. A PCA-val kapcsolatos független változók vizsgálata során többszörös regressziós módszert alkalmaztunk azon változók felhasználásával, amelyek p értékei az egyváltozós vizsgálatokban 0,1-nél kisebbnek bizonyultak a biszfoszfonát-kezelés alatt álló betegek kizárása után. Minden gén megfelelt a Hardy-Weinberg equilibriumnak. A p értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak. Az adatok értékelése során az SPSS 13.0 for Windows programcsomagot alkalmaztuk.

Eredmények

A leíró statisztika eredményét az 1. táblázatban ismertetjük. A szérumkalcium-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a prosztatadaganatos betegekben a kontrollokhoz képest (2,33 mmol/l a prosztatadaganatosokban és 2,44 mmol/l a kontrollokban; $p < 0,0001$). A szérum PSA-, ösztrogén- és tesztoszteronszint szintén szignifikánsan különbözött a két csoportban. A biszfoszfonát-kezelésben nem részesülő, 103 beteget vizsgálva hasonló összefüggéseket kaptunk (prosztatadaganatos betegek szérumkalcium-szintje: 2,36 mmol/l, kontrollok szérumkalcium-szintje: 2,41 mmol/l, $p < 0,26$; prosztatadaganatos betegek korigált szérumkalcium-szintje:

1. táblázat. A prosztatadaganatos (PCA) és a kontroll betegcsoport jellemzői

	PCA n=204	Kontroll n=102	Referencia értékek	p értékek
Kor (év)	70,0 \pm 8,2	64,1 \pm 10,9	-	$p < 0,0001$
Szérum PSA (ng/ml)	22,5 [54,1]	1,5 [2,2]	< 4,0	$p < 0,0001$
Szérumkalcium (mmol/l)	2,34 \pm 0,17	2,41 \pm 0,14	2,25-2,61	$p < 0,0001$
Szérumfoszfát (mmol/l)	1,10 \pm 0,21	1,06 \pm 0,17	0,74-1,52	0,15
Szérumalbumin (g/l)	44 [7]	44 [5]	35-50	0,58
Korigált kalcium (mmol/l)*	2,27 \pm 0,11	2,34 \pm 0,12	2,25-2,61	$p < 0,0001$
Szérumösztrogén (pg/ml)	20,0 [20,3]	28,5 [9,4]	13,0-60,0	$p < 0,0001$
Szérumtesztoszteron (ng/ml)	1,56 [4,13]	4,02 [1,85]	2,80-8,00	$p < 0,0001$

PSA: prosztata-specifikus antigén

* Korigált kalcium mmol/l) = szérumkalcium (mmol/l) - 0,02 x (albumin [g/l] - 40).

2,28 mmol/l, kontrollok korigált szérumkalcium-szintje: 2,34 mmol/l, $p < 0,002$).

A genotípusok megoszlását a 2. táblázatban ismertetjük.

2. táblázat. A VDR BsmI, ER α PvuII és XbaI, valamint CaSR A986S genotípusok megoszlása a prosztatadaganatos (PCA, n = 204) és a kontroll (n = 102) betegcsoportban

	PCA (n=204)	Kontroll (n=102)	Odds ratio (95% CI)
VDR BsmI			
bb	25,4%	52,1%	1 (ref.)
Bb	49,7%	34,4%	2,96 (1,67-5,25)
BB	24,9%	13,5%	3,76 (1,79-7,90)
$p < 0,0001$			
ERα PvuII			
pp	21,3%	30,0%	1 (ref.)
Pp	59,8%	45,6%	1,84 (0,99-3,43)
PP	18,9%	24,4%	1,01 (0,52-2,28)
$p = 0,092$			
ERα XbaI			
xx	17,1%	28,9%	1 (ref.)
Xx	54,3%	53,3%	1,72 (0,91-3,26)
XX	28,7%	17,8%	2,73 (1,25-5,94)
$p = 0,037$			
CaSR A986S			
AA	77,8%	71,1%	1 (ref.)
AS	20,6%	27,8%	0,68 (0,38-1,20)
SS	1,7%	1,0%	1,48 (0,15-14,48)
$p = 0,37$			

CI: konfidencia intervallum

VDR: D-vitamin receptor; ER α : ösztrogén receptor α ;

CaSR: kalcium sensing receptor

A VDR BsmI bb genotípus szignifikánsan ritkábban fordult elő a prosztatadaganatos csoportban ($p < 0,0001$), csakúgy, mint az ER- α XX genotípusa ($p = 0,011$). Az ER- α PvuII genotípusa és a CaSR genotípusai nem tértek el a prosztatadaganatos és a kontroll populációban. A logisztikus regressziós analízis eredménye alapján a magasabb korrigált szérumkalcium-szint ($p < 0,003$) és a VDR bb genotípusa ($p < 0,0001$) egymástól és az életkortól függetlenül is ritkábban fordultak elő a prosztatadaganatos csoportban ($R^2 = 18,8\%$) (3. táblázat). A VDR gén BsmI polimorfizmusa a prosztatadaganattal mennyiségi összefüggést mutat: a daganat kockázata a bb homozigótától kezdve a BB heterozigótán keresztül a BB homozigótáig fokozatosan növekszik (3. táblázat). Az ER- α XbaI polimorfizmusát illetően a fenti megfigyelés nem érvényesült. A klinikai paraméterek (Gleason score, áttétek jelenléte, betegség-specifikus túlélés, egyéb laboratóriumi paraméterek) nem mutattak összefüggést sem a genotípusokkal, sem a szérumkalcium-szinttel.

3. táblázat. A korrigált szérumkalcium és a VDR BsmI polimorfizmus független kapcsolata a prosztatadaganattal logisztikus regressziós analízis alapján

	Odds ratio	95% CI	P
Kor (év)	1,06	1,03–1,10	<0,0001
Korrigált kalcium (mmol/l)*	0,027	0,001–0,54	0,018
VDR BsmI			
bb	1 (ref.)		
Bb	1,95	0,96–3,98	0,066
BB	2,29	0,87–5,99	0,092

* Korrigált kalcium (mmol/l) =
szérumkalcium (mmol/l) – 0,02 x (albumin [g/l] – 40).

Megbeszélés

Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy a VDR BsmI bb genotípusa szignifikánsan ritkábban fordult elő a prosztatadaganatos betegcsoportban. In vitro kísérletben is igazolták, hogy 1,25-dihidroxi-kolekalciferol hatására a VDR-t expresszáló prosztatadaganatos sejtek differenciálódásnak indulnak, és növekedésük gátlódik (17). *Mikhak* azonban nem talált összefüggést a VDR genotípusok és a prosztatarák között (11). Ennek magyarázata lehet, hogy – amint azt a bevezetésben kifejtettük –

jelentős földrajzi eltérések tapasztalhatók a genotípusok megoszlásában (4). A fenti tény és az eltérő napsugárzás miatt tehát az egyes földrajzi területeken és egyes népcsoportokon tett megfigyeléseket nem szabad általánosítani (18–21). A VDR BB genotípusa alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményez a bélből történő csökkent felszívódás által (22). A VDR tehát, legalábbis részben, a szérumkalcium-szinten keresztül fejtheti ki hatását, mivel az alacsonyabb korrigált szérumkalcium-szint növelte a prosztatarák előfordulásának kockázatát. A szérumkalcium-szint és a prosztatadaganat előfordulásának összefüggése mellett a VDR genotípusai a kalciumszinttől függetlenül is összefüggést mutattak a prosztatarákkal. A D-vitamin–VDR rendszer a daganatok kialakulására közvetlen hatással lehet többek között az insulin-like növekedési faktor kötő fehérjén, a p21-en, a cyclin D1-en és a prosztaglandinokon keresztül is (23, 24). Ezeket a közvetlen hatásokat prosztatadaganatban is megfigyelték (25). Ezek alapján feltételezhető, hogy a VDR genotípusai is közvetlen hatással lehetnek a prosztatarák kialakulására. A VDR BsmI genotípusok továbbá mennyiségi összefüggést is mutattak a prosztatarákkal, a rák gyakorisága a bb genotípustól a Bb genotípuson keresztül a BB genotípusig szignifikáns növekedést mutatott. Ezen megfigyelésünk szintén a B allél „káros” szerepét támaszthatja alá.

Az ER- α XbaI polimorfizmusa és a prosztatadaganat előfordulása között szintén összefüggést tapasztaltunk. A prosztatadaganatos sejtek in vitro növekedését ösztrogénnel lehet befolyásolni (26). Normál prosztataszövetben az ER- α csak a stromában expresszálódik, az epithelben nem. Ezzel ellentétben prosztatadaganatokban immunfestéssel epithelialis expressziót is ki lehet mutatni (27). Hormonrefrakter daganatok esetén csökkent ER- α expresszió tapasztalható (28). Amennyiben hím patkányokat újszülött korban magas ösztrogénexpozíciónak teszünk ki, a prosztata fejlődése és működése is zavart szenved, tehát a normális prosztata fejlődése is jó részt az ösztrogénektől függ (29). Az ER- α XX genotípusa a többi genotípussal szemben magasabb csonttömeggel és a törésveszély csökkenésével mutat összefüggést, ez feltehetően egy kifejezettebb ösztrogénhatást jelez (30). Vizsgálatunkban az ER- α XX genotípusának ritkább előfordulását tapasztaltuk a prosztatadaganatos betegekben a kontroll csoporthoz képest. Ez utalhat arra,

bicalutamide Calumid[®] 50

kitartás, küzdelem, életerő



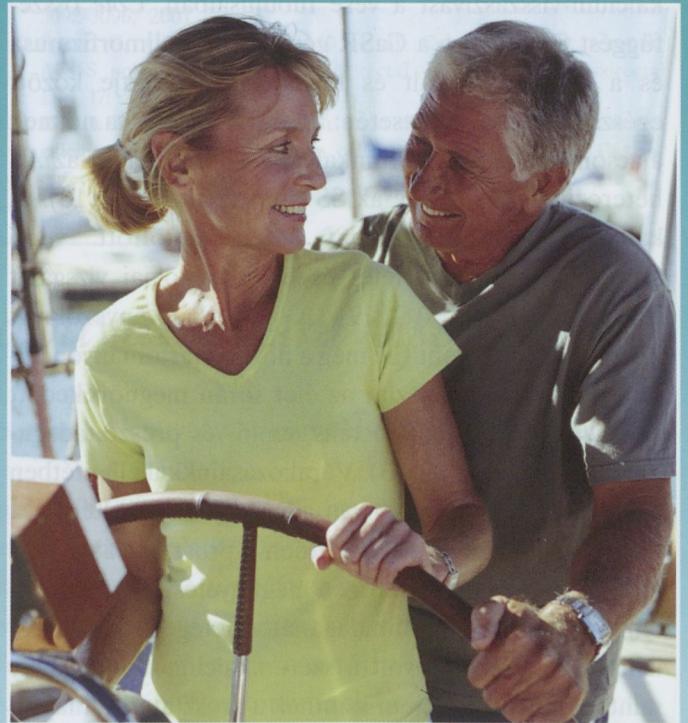
Hatékony, non-szteroid antiandrogént tartalmazó gyógyszer,
amely előnyös terápiás lehetőség a teljes androgén blokádnak komponenseként
a prosztatacarcinoma előrehaladott állapotában.

Calumid filmtabletta, minőségi és mennyiségi összetétel: 50,0 mg bicalutamid filmtablettánként. **Terápiás javallatok:** Prostatacarcinoma előrehaladott, metastasisos, (D2 stádium) állapotának LH-RH analóg készítménnyel vagy műtéti kasztrációval kombinált kezelése. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Felőtt férfiak szokásos napi adagja 1x1 filmtabletta (50 mg), beleértve az időskorúakat is. A kezelést az LH-RH analóg adásával, ill. a műtéti kasztrációval egyidejűleg kell elkezdni. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek adagmódosítás nem szükséges. Májkárosodásban szenvedő betegeknek adagmódosítás nem szükséges. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodás esetén akkumuláció előfordulhat. **Ellenjavallatok:** Bármely komponens iránti túlérzékenység. A Calumid filmtabletta nőknek és gyermekeknek nem adható. A bicalutamid egyuttadása terfenadinnal, astemizollal és cisapriddal ellenjavallt. **Mellékhatások:** A bicalutamid általában jól tolerálható. A farmakológiai hatás következtében számítani lehet bizonyos mellékhatások megjelenésére, mint pl. hűhullámok, viszketés, emlíerzékenység, gynecomastia, amely a kasztráció után mérséklődhet. A gyógyszer alkalmazása során hasmenés, émelygés, hányás, gyengeség, borszárazság előfordulhat. Az alkalmazáskor észleltek még májfunkció változást (transzamináz-szint emelkedés, cholestasis, sárgaság), melyek csak ritkán voltak súlyosak. Ritkán cardiovascularis hatások (angina, a PR és QT intervallum meghosszabbodása, aritmia, nem-specifikus EKG változások) és thrombocytopenia fordulhatnak elő. **Figyelmeztetés:** A készítmény megfelelő körültekintéssel alkalmazandó közepesen súlyos, ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. **Fogyasztói ár:** 23726 Ft. **Eu. 8/k SzJ TB támogatás:** 23426 Ft. **beteg által térítendő díj:** 300 Ft. OGYI-engedélyszáma: 6610/40/2004. Az új közlöny megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!** Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg.

bicalutamide Calumid[®] 150

erő, önbizalom, önbecsülés

Calumid 150 mg filmtabletta, minőségi és mennyiségi összetétel: 150,0 mg bicalutamid filmtablettánként. **Terápiás javallatok:** A Calumid 150 mg filmtabletta önmagában vagy radikális prostatectomia vagy radioterápia mellett adjuváns terápiaként javallt lokálisan előrehaladott prosztatarákban szenvedő betegek kezelésére, akiknél magas a betegség progressziójának kockázata. **Adagolás és alkalmazás:** Felőtt férfiak esetén, beleértve az időskorúakat is: naponta egy alkalommal egy 150 mg filmtabletta. A Calumid 150 mg filmtablettát legalább 2 éves kezelési periódusban, vagy a betegség progressziójáig kell alkalmazni. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. Enyhé májkárosodásban szenvedő betegeknek adagmódosítás nem szükséges. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodás esetén akkumuláció előfordulhat. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A Calumid 150 mg filmtabletta nőknek és gyermekeknek ellenjavallt. A készítmény egyuttadása terfenadinnal, astemizollal vagy cisapriddal ellenjavallt. **Mellékhatások:** A bicalutamid általában jól tolerálható. A farmakológiai hatás következtében számítani lehet bizonyos mellékhatások megjelenésére, mint pl. hűhullámok, viszketés, emlíerzékenység, gynecomastia, impotencia, csökkent libído. A gyógyszer alkalmazása során hasmenés, émelygés, dyspepsia, gyengeség, borszárazság előfordulhat. Az alkalmazáskor észleltek még májfunkció változást (transzamináz-szint emelkedés, cholestasis, sárgaság), melyek csak ritkán voltak súlyosak. Ritkán cardiovascularis hatások (angina, a PR és QT intervallum meghosszabbodása, aritmia, nem-specifikus EKG változások) és thrombocytopenia fordulhatnak elő. **2006. január 1-től érvényes fogyasztói ár:** 60317 Ft. **Eu. 100% 8/k SzJ TB támogatás:** 60017 Ft. **beteg által térítendő díj:** 300 Ft. **Részletes információért, kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot.** A forgalombahozatali engedély száma: OGYI-T-1337/01 - 30w. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg.



Monoterápiában vagy adjuváns terápiaként adható bicalutamid 150 mg kezelés
lokálisan előrehaladott prosztatarák esetében, amikor magas a betegség
progressziójának kockázata, hogy betege **ezzel** együtt **tovább** vihesse eddigi életét.



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Urológiai Program: 431 4394 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

hogy a többi ER genotípus az ösztrogén antiproliferatív hatását csak kisebb hatásokkal tudja közvetíteni. Az ER- α jelentősége a PCA kialakulásában még mindig nem tisztázott (4, 31). *Hernandez* etnikai és földrajzi különbségeket talált az ER alléljeinek megoszlásában mindkét polimorfizmus (XbaI és PvuII) esetén, de az XbaI polimorfizmus csak feketebőrű betegekben mutatott összefüggést a prosztatatarákkal (4). Ezzel ellentétben *Modugno* többgénes rendszert vizsgálva az ER- α polimorfizmus etnikai besorolástól független szerepét emelte ki prosztatadaganatos betegekben (31).

A szérumkalcium-szint variabilitása felerészben genetikai tényezők által meghatározott (16). A CaSR egy sejtfelszíni fehérje, amely főként a mellékpajzsmirigyben és a vesetubulusokban expresszálódik. A CaSR a szérumkalcium-szint változásának függvényében szabályozza a parathormon-kiválasztást a mellékpajzsmirigyben és a kalcium-visszaszívást a vese tubulusaiban. *Cole* összefüggést figyelt meg a CaSR gén A986S polimorfizmusa és a szérum ionizált és teljes kalciumszintje között egészséges felnőttek esetén: az AA homozigóta nőknek alacsonyabb volt a szérumkalcium-szintjük, mint az AS heterozigótáknak vagy az SS homozigótáknak (16). A kalcium prosztatadaganat ellen betöltött védő szerepéről több kísérletes és epidemiológiai vizsgálat beszámolt (11–13, 18, 19). A genetikai tényezőknek köszönhető csökkent (de még a normál tartományon belüli) szérumkalcium-szint az élet során megnövekedett kockázatot jelent colorectalis, emlő- és prosztatadaganat kialakulására (32, 33). Várakozásainkkal ellentétben azonban vizsgálatunk során nem találtunk eltérést a CaSR A986S genotípusát illetően a prosztatatarákos és a kontroll csoport között. Ezen megfigyelésünktől függetlenül azonban a prosztatadaganatos betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a szérumkalcium-szint, amely szintén a szérumkalcium-szintnek a prosztatadaganat kialakulásában betöltött fontos szerepére utalhat.

Vizsgálatunk korlátját képezi, hogy keresztmetszeti felépítése révén nem alkalmas a kalciumszint időbeli változásának, valamint a daganat kialakulásának vizsgálatára. Továbbá a kalcium-anyagcserének a szérumkalciumszinten kívüli egyéb paramétereit nem vizsgáltuk. Az a tény viszont, hogy vizsgálati csoportjaink földrajzilag, etnikailag homogénnek tekinthetők, erősíti levont következtetéseink súlyát.

Következtetések

Vizsgálatunkban egyidejűleg több, a kalcium-anyagcserében szerepet játszó genetikai tényező hatását vizsgáltuk a prosztatadaganat kialakulására. Az ER- α XbaI és a VDR BsmI gének polimorfizmusa és a szérumkalcium-szint szoros összefüggést mutatott a prosztatadaganat jelenlétével. Ezen felül a VDR genotípusai a szérumkalcium-szinttől függetlenül is összefüggést mutattak a prosztatatarákkal, amely a D-vitamin közvetlen daganatellenes hatását igazolhatja.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Bognár Krisztina intézetvezető főnövérnek a vizsgálatban nyújtott technikai segítségét, valamint köszönjük az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak az anyagi támogatást (OTKA azonosító: 63100).

Irodalom:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics 2008. *CA Cancer J. Clin.* 58: 71-96, 2006
2. Schulz WA, Burchardt M, Cronauer MV: Molecular biology of prostate cancer. *Mol. Hum. Reprod.* 9: 437-448, 2003
3. Platz EA, Giovannucci E: The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 92: 237-253, 2004
4. Hernández J, Balic I, Johnson-Pais TL et al: Association between an estrogen receptor alpha gene polymorphism and the risk of prostate cancer in black men. *J. Urol.* 175: 523-527, 2006
5. González-Zuloeta Ladd AM, Vásquez AA, Rivadeneira F, Siemes C, Hofman A, Stricker BH et al: Estrogen receptor alpha polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 107: 415-419, 2008
6. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K et al: Estrogen receptor gene polymorphism and generalised osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 25: 134-137, 1998
7. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T et al: Association of bone mineral density with polymorphism of estrogen receptor gene. *J. Bone Miner. Res.* 11: 306-311, 1996
8. Liel Y, Shany S, Smirnov P et al: Estrogen increases 1,25 dihydroxyvitamin D receptor expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 140: 280-285, 1999
9. Mucci LA, Spiegelman D: Vitamin D and prostate cancer risk - a less sunny outlook? *J. Natl. Cancer Inst.* 100: 759-761, 2008
10. Larriba MJ, Valle N, Alvarez S et al: Vitamin D3 and colorectal cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 617: 271-280, 2008
11. Mikhak B, Hunter DJ, Spiegelman D et al: Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and haplotypes, interactions with plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D, and prostate cancer risk. *Prostate* 67: 911-923, 2007
12. Berndt SI, Dodson JL, Huang WI et al: A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *J. Urol.* 175: 1613-1623, 2006

13. Lin KI, Chattopadhyay N, Bai M et al: Elevated extracellular calcium can prevent apoptosis via the calcium-sensing receptor. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 249: 325-331, 1998
14. Whitfield JB, Martin NG: The effects of inheritance on constituents of plasma: a twin study on some biochemical variables. *Ann. Clin. Biochem.* 21: 176-183, 1994
15. Brown EM, Polack M: The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Ann. Rev. Med.* 49: 15-29, 1998
16. Cole DEC, Peltekova VD, Rubin LA et al: A986S polymorphism of the calcium sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 353: 112-115, 1999
17. Gsur A, Madesbacher S, Haidinger G et al: Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk. *Prostate* 51: 30-34, 2002
18. John EM, Schwartz GG, Koo J et al: Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res.* 65: 5470-5479, 2005
19. Cicek M S, Liu X, Schumacher F R et al: Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15: 2549-2552, 2006
20. Kopper L, Tímár J: Genomics of prostate cancer: is there anything to „translate”? *Pathol. Oncol. Res.* 11: 197-203, 2005
21. Császár A, Ábel T: Receptor polymorphisms and diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 414: 9-22, 2001
22. Gennari L, Becherini L, Masi L et al: Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 61: 460-463, 1997
23. Yang K, Lamprecht SA, Shinozaki H et al: Dietary calcium and cholecalciferol modulate cyclin D1 expression, apoptosis, and tumorigenesis in intestine of adenomatous polyposis coli1638N/+ mice. *J. Nutr.* 138: 1658-1663, 2008
24. Lee HJ, Ji Y, Paul S et al: Activation of bone morphogenetic protein signaling by a Gemini vitamin D3 analogue is mediated by Ras/protein kinase C alpha. *Cancer Res.* 67: 40-47, 2007
25. Krishnan AV, Moreno J, Nonn L et al: Novel pathways that contribute to the anti-proliferative and chemopreventive activities of calcitriol in prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103: 694-702, 2007
26. Castagnetta L, Granata OM, Polito L et al: Different conversion metabolic rates of testosterone are associated to hormone-sensitive status and response of human prostate cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 49: 351-357, 1994
27. Royuela M, de Miguel MP, Bethencourt FR et al: Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J. Endocrinol.* 168: 447-454, 2001
28. Latil A, Bieche I, Vidaud D et al: Evaluation of androgen, estrogen (ER alpha and beta) and progesterone receptor expression in human prostate cancer by real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assays. *Cancer Res.* 61: 1919-1926, 2001
29. Prins GS, Woodham C, Lepinske M et al: Effects of neonatal estrogen exposure on prostatic secretory genes and their correlation with androgen receptor expression in the separate prostate lobes of adult rat. *Endocrinology* 132: 1801-1809, 1993
30. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST et al: Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 292: 2105-2114, 2004
31. Modugno F, Weissfeld JL, Trump DL et al: Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 7: 3092-3096, 2001
32. Speer G, Cseh K, Mucsi K et al: Calcium-sensing receptor A986S polymorphism in human rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 17: 20-24, 2002
33. Fuzsek P, Lakatos P, Tabak A et al: Relationship between serum calcium and CA 19-9 levels in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 10: 1890-1892, 2004

A Babics Antal Alapítvány felhívása

A Babics Antal Díjat az Alapítvány Kuratóriuma a Babics Antal Alapítvány alapító okiratában foglaltak alapján kétévenként adományozhatja.

A díjazott/díjazottak részére emlékérmes, emléklapot, továbbá 200 000,-Ft összeget adhat át a Kuratórium elnöke. A pályázaton részt vehetnek azok az alkotók, akik a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi, Fogorvostudományi vagy Gyógyszerésztudományi Karain oktató diplomások, és akik *magyar nyelvű (nem idegen nyelvből fordított) írásban még nem publikált, eredeti tudományos közleményt, új gyógyítási vizsgálati módszert vagy műtéti megoldást tettek közzé, amennyiben a közzététel évében 36. életévüket még nem töltötték be. Új, kiemelkedő tudományos eredmény esetén az életkor 40 évig emelhető.*

A pályázatokat 2009. július 31-ig lehet benyújtani a Babics Antal Alapítvány Kuratóriuma elnökének (prof. dr. Romics Imre; Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika; 1082 Budapest, Üllői út 78/b) nyomtatott formában és egyben elektronikus adathordozón is.

A pályázatokat az Alapítvány öttagú Kuratóriuma bírálja el, a bírálat során javaslatokat kérhet az arra illetékes intézményektől, szakmai szervezetektől.

A Babics Antal Díj kiosztására a Dies Academicus ünnepség keretén belül kerül sor.

Budapest 2009. április 16.


Prof. dr. Romics Imre
a Kuratórium elnöke

Neki prosztatata karcinómája van.

Totál Androcur Blokád

Válassza a biztos
tesztoszteron kontrollt
nyújtó Androcurt
a TAB alapjául,
és tegye hosszú időre
elégedetté betegeit.

és
12
unokája

Androcur® 
Biztos tesztoszteron kontroll

Rövidített alkalmazási előírás

Androcur 100 mg tableta 60x ATC kód: G03HA01 **Hatóanyag:** 100 mg ciproteron-acetát tablettánként. **Terápiás javallatok:** Inoperabilis prostatocarcinoma antiandrogén kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** Napi 2-szer vagy 3-szor 1 tableta (=200-300 mg/nap). A tablettákat étkezés után, kevés folyadékkal kell bevenni. Javulás vagy remisszió esetén a kezelést nem kell leállítani, és az adagot nem kell csökkenteni. LHRH agonistákkal történő kezelés esetén a kezdeti tesztoszteron emelkedés csökkentésére az alábbi adagolás javasolt: kezdetben, 5-7 napig, napi 2-szer 1 tableta (=200 mg/nap) önmagában, majd ezt követően 3-4 héten át ugyan-csak 2-szer 1 tableta (=200 mg/nap) most már azonban LHRH agonistával kombinálva, amit az adott készítményre vonatkozó alkalmazási előírás szerint kell adagolni. **Ellenjavallatok:** máj-betegségek, Dubin-Johnson- és Rotor- szindróma, korábbi vagy fennálló májdaganat (kivéve, ha ez prostata cc. metastasisa), testi leromlással járó betegségek (kivéve az inoperabilis prostata cc.-t), súlyos, krónikus depresszió, fennálló tromboembóliás betegségek, túlérzékenység a készítmény bármely összetevőjére. **Mellékhatások:** Libido csökkenése, erektilis dysfunctio, spermatogenezis reverzibilis gátlása, testsúlynövekedés vagy csökkenés, lehangoltság, nyugtalanság, gynecomastia, fáradtság, hóhullámok, fokozott izzadás. **GYK Kiadhatóság:** Vényre „Sz” jelzéssel kiadható gyógyszer. Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bayer Schering

Pharma AG, Müllerstr. 170-178. D-13342 Berlin, Németország. Forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-1909/04 Alkalmazási előírat OGYI-engedély száma: 11585/41/06, 4361-2/41/07 Forgalomba hozatali engedély első kiadásának/meghosszabbításának dátuma: 2004.04.09. A szöveg ellenőrzés dátuma: 2008.05.08.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
Bruttó fogyasztói ár: 24.996 Ft. Kiemelt indikációhoz kötött támogatás (Eü-100 8/h pontja alapján): 24.696 Ft. Kiemelt indikációhoz kötött térítési díj (Eü-100 8/h pontja alapján): 300 Ft. Kiemelt, indikációhoz kötött támogatás 8/h pontja: „Hormondependens prosztatatarák (BNO: C61) kezelésére a totális androgén blokáddal elérésére klinikai onkológus, urológus vagy sugárterápiás szakorvos a következő gyógyszereket.”
Mindenkor aktuális árakat a www.oep.hu oldalon talál.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50.
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

A cyproteron-acetát helye a prosztatadaganat kezelésében

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Központ, Budapest

A cyproteron-acetát (Androcur® tableta, 50 és 100 mg) szteroid típusú antiandrogén. Kémiai szerkezetét tekintve 17-acetoxiprogesztéron, így kifejezett progesztogén sajátosságokkal rendelkezik, azonban ösztrogén vagy androgén jellegű mellékhatása nincs (1).

A vegyület hatása kettős: centrálisan a központi idegrendszerre éppen úgy hat, mint a periférián a prosztatára. Centrális hatása progesztogén jellegéből adódik, így centrális antigonadotrop stimulust ad. Ennek köszönhető, hogy gátolja az LH/ICSH szekréciót, így a hypothalamus–hypophysis–here tengelyen keresztül a Leydig-sejtek tesztoszteronszintézisét. A perifériás hatás androgén receptorokhoz történő kötődésével magyarázható: kompetitív gátlás révén megakadályozza, hogy a dihidrotesztoszteron receptor szinten kötődni tudjon a prostata sejtjeiben. Kettős támadáspontja révén a cyproteron-acetát az egyetlen ismert antiandrogén hatású gyógyszer, amely egymagában is képes teljes androgénblokádot létrehozni.

A cyproteron-acetát egyaránt alkalmazható monoterápiában, LHRH analóggal kombinálva, illetve orchietomiát követően. Az adagolás megkezdése után a tesztoszteronszint egy héten belül a castratiós értékre csökken (2). Az LHRH analógok monoterápiában történő adásakor ismert a „flare-up” jelenség, melynek során a tumorsejt szóródásának lehetősége megnő. A betegek a klinikai tünetek súlyosbodásáról számolnak be, így a csontfájdalmak fokozódhatnak, vizeletobstrukció alakulhat ki. Ugyanakkor a laboratóriumi leletekben is kimutatható a változás: a gonadotropin-, a tesztoszteron-, valamint a PSA-szint hirtelen növekedése következik be. A cyproteron-acetát előkezelés mindezeket kivédi. Boccon-Gibod és mtsai (3) már 1986-ban beszámoltak erről: hét napon keresztül adagoltak per os 100 mg cyproteron-acetátot a buserelin-terápia bevezetésére, majd további hét napig

folytatták a kezelést LHRH analóggal együtt. A cyproteron-acetát kezelés kivédte a tesztoszteronszint nagyfokú növekedését, és ha egyszerre adták a két típusú gyógyszert, az nem befolyásolta a tesztoszteronszintet. Az előkezelés hatására a szérum tesztoszteronszintje egyik betegnél sem haladta meg a terápia előtti értéket.

Appu és mtsai (4) megállapítása szerint a cyproteron-acetát előkezelés már a 7. npra a castratiós értékre csökkentette a tesztoszteronszintet. Kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálattal igazolták, hogy a nem-szteroid antiandrogénnel szemben az orchietomiát követő cyproteron-acetát kezelés szignifikánsan csökkentette a hőhullámok, valamint a beteget nagyon zavaró izzadás előfordulási gyakoriságát. Hasonló eredményt észleltek cyproteron-acetát goserelinnel vagy buserelinnel történő kombinációja esetén is (5).

A monoterápiában való alkalmazás tapasztalatairól Schröder és munkatársai (6) számoltak be. Cyproteron-acetát és flutamid-monoterápia összehasonlító vizsgálatát végezték el előzetesen nem kezelt, metasztatikus prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (EORTC Protocol 30892). Vizsgálati végpontokként a teljes, illetve betegség-specifikus túlélést, a progresszióig eltelt időt és a két terápia tolerálhatóságát jelölték meg. Szignifikáns különbség nem volt sem a túlélési, sem a progresszióig eltelt időben. A betegek azonban a kevesebb mellékhatás miatt a cyproteron-acetátot szignifikánsan jobban tolerálták. Kevesebb esetben kellett fájdalmas gynaecomastia miatt kiegészítő kezelést alkalmazni, gastrointestinalis mellékhatások (hányinger, hasmenés) előfordulása esetén a kezelést megszakítani. A cyproteron-acetát cardiovascularis tolerálhatóságát az EORTC 30761 és 30762 számú vizsgálata hasonlította össze a hagyományos ösztrogén-, illetve progesztéron-terápiával. (7) Dietilstilbösztrol adagolását követően közel háromszor annyi cardiovascularis

szövődmény volt észlelhető, mint cyproteron-acetáttal (59%, illetve 22,4%). A medroxiprogesteron-acetát kezelés is szignifikánsan több szív- és érrendszeri szövődménnyel járt (36%).

Prezioso a cyproteron-acetát alkalmazhatóságát vizsgálta radikális prostatectomiára kerülő betegek neoadjuváns kezelésében (8). LHRH analóg és cyproteron-acetát kombinációjával történt háromhónapos előkezelést követően szignifikáns különbséget talált a kezelt csoport javára a tumor- és a prosztata méret csökkenésében, a PSA- és a tesztoszteronszint csökkenésében, a pozitív sebészi széllel, a pT3a-b és az N+ szövettannal rendelkező betegek számának csökkenésében.

A cyproteron-acetát farmakológiai sajátosságai révén változatos lehetőséget nyújt az előrehaladott prosztatacarcinoma androgénprivációs kezelésében. Ha a beteg előnyben részesíti a per os terápiát, ha orchiectomia vagy LHRH analóg alkalmazása valamilyen okból nem jön szóba, az Androcur® hatásos, egyszerű és jól tolerálható alternatívát biztosít.

Irodalom:

1. Neumann F: The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102: 1-32, 1994
2. Knuth UA, Hano R, Nieschlag E: Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59: 963-969, 1984
3. Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, Steg A: Cyproterone acetate lead-in prevents initial rise of serum testosterone induced by luteinizing hormone-releasing hormone analogs in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.* 12: 400-402, 1986
4. Appu S, Lawrentschuk N, Grills RJ, Neerhut G: Effectiveness of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing hormone releasing hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. *J. Urol.* 174: 140-142, 2005
5. Barradell LB, Faulds D: Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 5: 59-80, 1994
6. Schröder FH et al: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Protocol 30892. *Eur. Urol.* 4: 454-467, 2004
7. De Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suci S: Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J. Urol.* 135: 303-307, 1986
8. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R: Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol. Int.* 72: 189-195, 2004

Hólyagrák-diagnosztikai program klinikai felhasználása

Lantos Bálint¹, Riesz Péter dr.², Gulácsi Alexandra¹, Keszthelyi Attila dr.², Szűcs Miklós dr.²,
Kaposi Ambrus¹, Romics Imre dr.²

¹orvostanhallgató, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

Bevezetés: A szerzők a European Organisation of Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC-GU) Ta és T1 stádiumú hólyagdaganatok öt éves recidíva- és progressziós kockázatát becslő számítógépes programját használták. Céljuk a program által megadott adatok, eredmények gyakorlati hasznának, illetve megbízhatóságának felmérése volt.

Betegek és módszer: A retrospektív vizsgálat a 2000. január és december között a klinikán operált betegeket vette figyelembe, kiemelve azokat, akik 2005 decemberéig a klinikai kontrollon megjelentek, ezáltal kórlefolyásuk követhető volt. A betegeket az EORTC-GU non-invazív hólyagdaganatok kockázati programja által kívánt patológiai faktorok alapján (Ta-T1, G1-G3) választották ki, és rögzítették a kezdeti szövettani besorolásukat. A vizsgálatban 79 beteg adatai szerepelnek. A betegek közül 55 férfi és 24 nő volt (2,29:1). Két csoport került elkülönítésre: az egyik csoportba azok a betegek tartoztak, akik öt éven belül (2000-2005) elhunytak, a másik csoportba pedig azok, akiknek minimum öt éves túlélésük volt. Ezek után a program feldolgozta a kontroll vizsgálatok eredményét, valamint a szövettani dokumentáció évkönyv alapján a szövettani minta patológiai besorolást. Végül összehasonlításra került, hogy a kiindulási állapothoz képest a T stádium változása vagy stagnálása recidívát vagy progressziót jelzett.

Eredmények: A betegek közül 16 (20,3%) volt TaG1, 14 (17,7%) TaG2, 14 (17,7%) T1G1, 30 (38%) T1G2, 5 (6,3%) T1G3 stádiumú. A betegek 51,9%-ánál jelentkezett tumorrecidíva, ezekből a recidívákból egy alkalommal 27,8%, kétszer 19%, háromszor 1,2% és négyszer 3,8% recidivált. Összességében a progresszió becslése 43,7%-ban, a recidíva becslése 93,8%-ban volt helyes. A kiválasztott betegek közül 44 hunyt el (53,7%), átlagos túlélésük 3,57 év volt.

Következtetések: A program alapján számított adatok hasonlóak a tapasztalati adatokhoz, de a becsült túlélés rosszabb, mint a tapasztalt. Ez főleg a progresszió mutatójában mutatkozott meg. A továbbiakban újabb faktorok bevezetésével és ezek tesztelésével a program tovább tökéletesíthető, ezáltal még pontosabbá tehető a program által becsült eredmények.

Kulcsszavak: EORTC program, nem-izominvazív, hólyagrák, recidíva, progresszió, prognózis

The clinical usage of bladder cancer diagnostic program

The Authors used a computer program of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC-GU) for the estimation of recidive and progression risk for the Ta and T1 stage bladder cancer. Their goal is to prove the practical use and solidity of the results and the data given by the program.

Those patients from the Department of Urology, who were operated from January to December 2000, were considered in this retrospective study. Relieve especially who reported themselves on clinical control until December 2005, and their procession were succeeded. The EORTC-GU program only requires the group of patients with Ta-T1 and G1-G3 pathologic factors. So 82 patients got into the study, 57 men and 25 women. Two groups were detached. One group of the patients who were deceased from 2000 to 2005, and another who had 5 years or more survival time. After monitoring their control examination and histological documentation, these results were compared with the start-up time inspection data, if there were progression or recidive.

Results from the staging data: 16 (20.3%) TaG1, 14 (17.7%) TaG2, 14 (17.7%) T1G1, 30 (38%) T1G2, and 5 (6.3%) T1G3. In 51,9% of the patients recidive was developed, 27.8% for once, 19% for two times, 1.2% for 3 times, and 3.8% for 4 times. On the whole the progression was appropriate per cent of 43.7, and the recidive of 93.8. From these patients 44 were deceased, and their average survival time was 3.57 years.

The results given by the computer were similar to the experienced results, but the estimated survival time was worse than the experienced. This distinction mainly was represented in progression. Hereafter leading in new factors, and after testing, this program could be more improved, and results also could be more exact.

Key-words: EORTC nomogram, non-invasive, bladder cancer, progression, recidive, prognose

Bevezetés

A hólyagrák mind Magyarországon, mind világszerte a második leggyakoribb urológiai rosszindulatú megbetegedés, gyakoriságban csak a prosztatatarák előzi meg. A húgyhólyag daganatainak 90–95%-a epithelialis, ezek 90%-a az urothel átmeneti sejtes (transitocellularis) tumora, 5–7%-a laphámrák, 1–3%-a pedig adenocarcinoma. Mint az a fenti arányokból is látható, a gyakorlat számára az urotheltumorerő a legfontosabbak, ezek a leggyakoribbak, ezért a továbbiakban e csoporttal foglalkozunk részletesen (1).

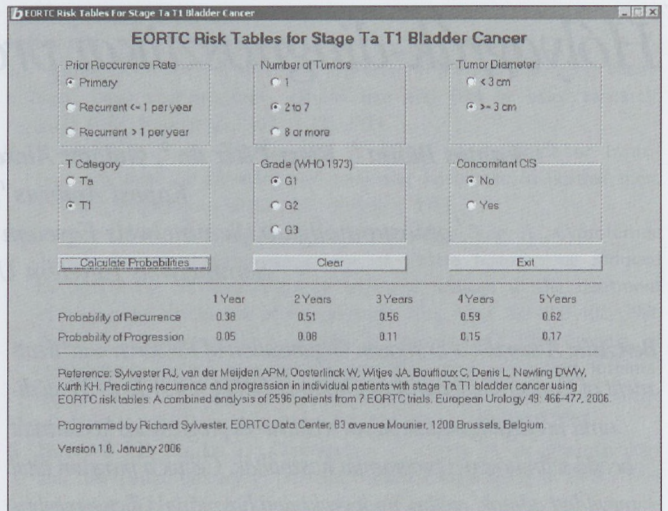
Az uroepithel daganatait a hólyagfalba terjedés mértékétől függően nem-izominvazív (Tis-T1), valamint izmot infiltráló (T2-T4) csoportokba soroljuk, amelyeknek viselkedése, tulajdonságai, progresszió- és recidívahajlama annyira eltérő, hogy szinte két külön betegségről beszélünk. A két csoport elkülönítésén túl a nem-izominvazív daganatokon belül kockázati csoportokat képeztek, mert ez befolyásolja a kezelési taktikát (2).

A terápia mellett pedig a későbbiekben a progresszió és recidíva megjósolása során alkalmazzák ezt a fajta csoportbeosztást: alacsony kockázatú, közepes kockázatú és magas kockázatú hólyagrák (3–6).

A betegség korai felismerésével és kezelésével a kuratív kezelés lehetősége és az életminőség megtartása érhető el. Napjainkban a hólyagrakkal foglalkozó kutatások között kiemelkedő kérdésként merül fel a korai diagnosztika, emellett gyakori kutatási téma a felismert hólyagrák prognosztikai faktorainak értékelése, a túlélés becslése, és ezeken keresztül a további terápiás lépések indikációja (7–9).

Betegek és módszer

Jelen vizsgálathoz a European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) T_a és T₁ stádiumú hólyagdaganatok kockázatát becslő számítógépes programját (1. ábra) használtuk (10). A kockázatbecsléshez a számítógépes programnak a következő klinikai és patológiai faktorokra van szüksége: primer vagy recidíva daganat (primer, recidíva egy éven belül, egy éven túl), tumor mérete (3 cm felett vagy alatt), tumorok száma (1 db, 2–7 db, 8 db vagy a felett), daganat mélységi kiterjedése (T_a vagy T₁), carcinoma in situ



1. ábra: Az EORTC számítógépes programja

melegléte vagy hiánya és a grade (G1–3). Ezen faktorok alapján a számítógépes program öt éves periódusra prognosztizálja a progresszió és recidíva valószínűségét minden egyes évre vonatkozóan. Ezen valószínűségek kiszámítása egy 2 596 betegből álló vizsgálaton alapul, melyet 2006-ban közöltek (10).

Célunk az volt, hogy a számítógépes program által adott kórlefeljárás előjelzéseket összevegyük a klinikai tapasztalatokkal, azaz hogy a program által megadott recidíva- és progresszió-valószínűségek mennyiben egyeznek a klinikai adatok alapján felállított eredményekkel. A retrospektív vizsgálathoz a 2000-ben a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájára felvett betegeket választottuk ki. Közel négyezer beteg szolgált alapul, akik közül 175 volt hólyagdaganatos, ebből 79 volt a programban megadható stádiumoknak (T_a, T₁) megfelelő állapotú. A vizsgált betegek halálának oka nem minden esetben volt ismert.

A program által becsült adatok és a tapasztalati eredmények összehasonlítására túlélési görbét használtunk. A túlélési görbe (Kaplan–Meier-görbe) az idő függvényében megadja, hogy mennyi a valószínűsége egy adott szövődmény kialakulásának egy betegnél: a függőleges tengelyen a 0 azt jelenti, hogy az adott időpontig teljes bizonyossággal lesz szövődménye, az 1 azt, hogy biztosan nem lesz szövődménye a megfelelő időpontig. A 0 időpont felel meg a klinikai paraméterek megállapításának. Megrajzoltuk az egyes recidíva és progresszió csoportokra (1. táblázat) a tapasztalati eredmények túlélési görbéjét annak 95%-os konfidencia intervallumával, va-

1. táblázat: Szövődmények % csoportok szerinti betegszáma

Szövődmény % csoport	Betegek száma
Recidíva-24	34
Recidíva-38	34
Recidíva-61	6

Szövődmény % csoport	Betegek száma
Progresszió-1	16
Progresszió-2	2
Progresszió-5	44
Progresszió-17	12

lamint a számítógépes program által adott túlélési görbét. A tapasztalati eredmények túlélési görbét Kaplan–Meier-módszerrel (11) kaptuk meg. A számítógépes program túlélési görbét a program által az egyes évekre adott recidíva-, illetve progresszió-valószínűségekből kaptuk meg. A számításokat az R statisztikai programcsomaggal végeztük, ami számításokhoz és grafikákhoz fejlesztett programkörnyezet (12).

Eredmények

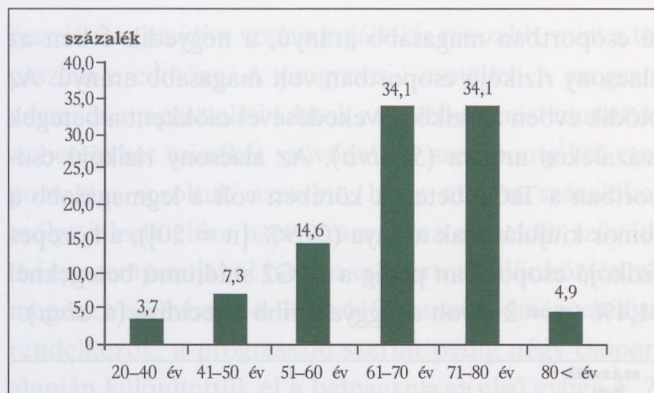
A 79 beteg közül 55 férfi és 24 nő volt, ami 2,29:1 aránynak felel meg. A kiválasztott betegek közül 44 hunyt el (55,7%) 2000 és 2005 között. Az elhunyt betegek átlagos túlélése 3,57 év volt. A betegek közül 16 (20,3%) volt TaG1, 14 (17,7%) TaG2, 14 (17,7%) T1G1, 30 (38%) T1G2, 5 (6,3%) T1G3 stádiumú, TaG3 stádiumú beteget nem találtunk (2. táblázat).

2. táblázat: Betegek kockázati csoport szerinti beosztása

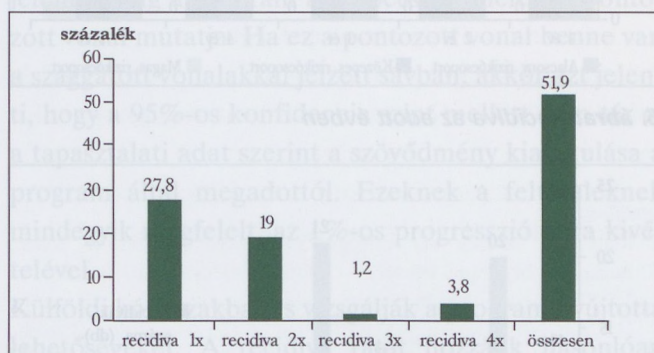
Kockázati csoport	Patológiai stage/grade	Betegek száma
Alacsony kockázatú	pTaG1	16
	pTaG2	14
Közepes kockázatú	pTaG3	0
	pT1G1	14
	pT1G2	30
Magas kockázatú	pT1G3	5

A nem-izominvazív hólyagdaganatos betegek 68,2%-a 61 és 80 év közötti volt (2. ábra).

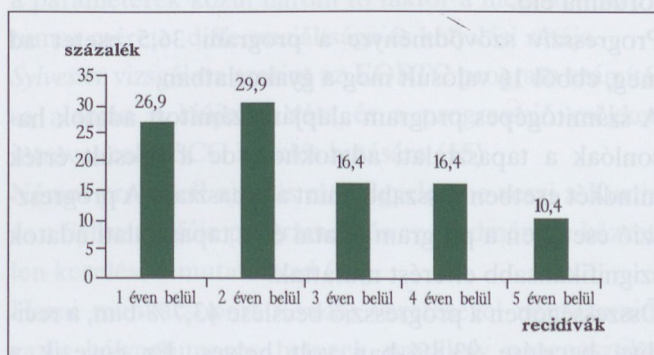
A betegek 51,9%-ában (n = 41) jelentkezett tumorrecidíva, ezekből a recidívákból egy alkalommal

**2. ábra:** Koreloszlás százalékban

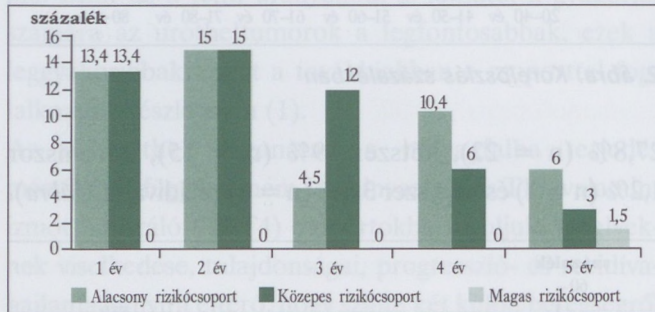
27,8% (n = 22), kétszer 19% (n = 15), háromszor 1,2% (n = 1) és négyszer 3,8% (n = 3) recidivált (3. ábra).

**3. ábra:** Recidívák százalékos eloszlása

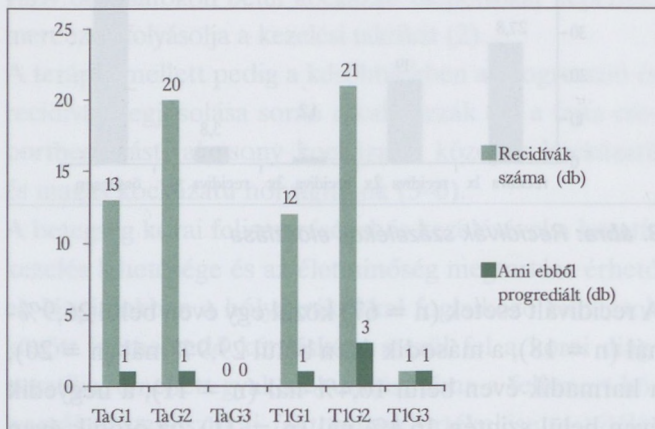
A recidivált esetek (n = 67) közül egy éven belül 26,9%-nál (n = 18), a második éven belül 29,9%-nál (n = 20), a harmadik éven belül 16,4%-nál (n = 11), a negyedik éven belül szintén 16,4%-nál (n = 11), az ötödik éven belül 10,4%-nál (n = 7) újult ki a tumor (4. ábra). Az alacsony és közepes rizikójú csoportban fordult elő a legtöbb recidíva: az első két évben ugyanabban az arányban (13,4% és 15%), a harmadik évtől a közepes rizikó-

**4. ábra:** Recidívák évenkénti százalékos eloszlása

jú csoportban magasabb arányú, a negyedik évben az alacsony rizikójú csoportban volt magasabb arányú. Az ötödik évben a rizikó növekedésével csökkent a betegek százalékos aránya (5. ábra). Az alacsony rizikójú csoportban a T_aG₂ betegek körében volt a legmagasabb a tumor kiújulásának aránya (29,9% [n = 20]), a közepes rizikójú csoportban pedig a T₁G₂ stádiumú betegeknél 31,4% (n = 21) volt a leggyakoribb a recidíva (6. ábra).



5. ábra: Recidíva az adott évben



6. ábra: Recidívák évenkénti százalékos eloszlása

A tapasztalat alapján 134 recidíva alakult ki, a program szerint recidív szövődmény összesen 142,7 alkalommal fordulna elő.

Progresszív szövődményre a program 36,5 esetet ad meg, ebből 16 valósult meg a gyakorlatban.

A számítógépes program alapján számított adatok hasonlóak a tapasztalati adatokhoz, de a becslést érték mindkét esetben rosszabb, mint a tapasztalt. A progresszió esetében a program adatai és a tapasztalati adatok szignifikánsabb eltérést mutattak.

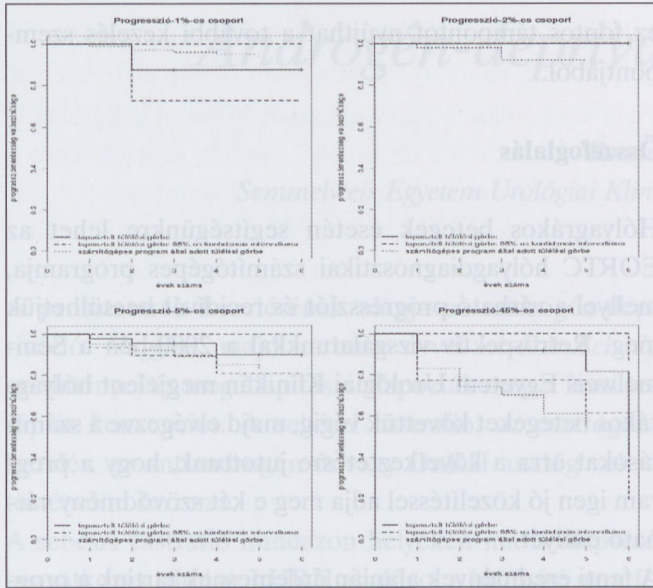
Összességében a progresszió becslése 43,7%-ban, a recidíva becslése 93,8%-ban volt helyes. Ez egyezik a Kaplan–Meier-görbék által mutatott eredménnyel.

Kockázati eset	A daganat stádiuma	Recidíva/össz.beteg	Recidívák között	Progresszió/össz.beteg	Progressziók között
Alacsony rizikójú daganatok	T _a G ₁	16,5%	19,4%	1,3%	14,3%
	T _a G ₂	25,3%	29,9%	1,3%	14,3%
Közepes rizikójú daganatok	T ₁ G ₁	15,2%	17,9%	1,3%	14,3%
	T ₁ G ₂	26,5%	31,4%	3,8%	42,8%
Magas rizikójú daganatok	T _a G ₃	0%	0%	0%	0%
	T ₁ G ₃	1,2%	1,5%	1,3%	14,3%

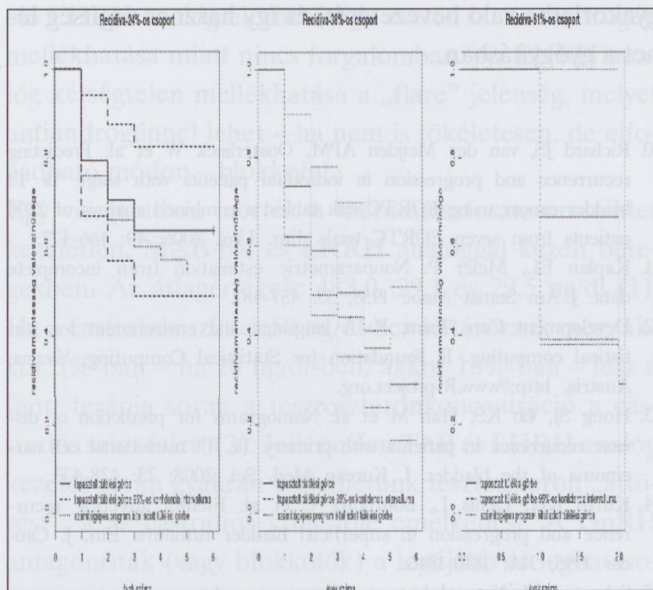
7. ábra: Összefoglaló táblázat

A betegeket mind a recidíva, mind a progresszió szempontjából csoportokba soroltuk aszerint, hogy milyen százalékos esélyt jelzett előre a program. Recidíva szempontjából három csoportot különböztettünk meg: az első évben 24, 38 és 61%-os szövődményeséssel rendelkezők. Progresszió szerint pedig négy csoport alapján különítettük el a betegeket: az első évben 1, 2, 5 és 17%-os szövődményeséssel rendelkezők. Mindegyik csoport-hoz tartozik egy ábra, ahol a ténylegesen tapasztalt túlélési görbék láthatók. Ezen a görbék 95%-os konfidencia intervallumai szaggatott vonallal vannak jelezve, míg a program által becsült túlélést a pontozott vonal mutatja. Ha ez a pontozott vonal benne van a szaggatott vonalakkal jelzett sávban, az azt jelenti, hogy 95%-os konfidencia szint mellett a szövődmény tapasztalat szerinti kialakulása nem tér el a program által megadottól.

Ezeknek a feltételeknek az 1%-os progresszió ábra kivételével mindegyik görbe megfelelt. A tapasztalati és a becsült túlélés közötti szignifikáns eltérés az ábrák szerint a progresszió 17%-os előfordulású és a progresszió 2%-os előfordulású csoportnál van (8. ábra). A progresszió 2%-os csoportba csak két beteg tartozott, ezt a kis esetszám miatt nem vettük figyelembe. A progresszió 17%-os csoportban viszont kimondhatjuk, hogy a program több szövődményt becsül, mint ahogyan az a valószínűségben történik. A 95%-os konfidencia intervallumon belül a recidíva 24, 38, 61%-os csoportban (9. ábra) és a progresszió 5%-os csoportban (8. ábra) is ugyanezt mondhatjuk el. A progresszió 1%-os csoporton belül a második évben jobban, a következő években kevésbé valószínűsít szövődményt a tapasztalati adatokhoz képest a



8. ábra: Progresszió alakulása a különböző csoportokban



9. ábra: Recidívák alakulása a különböző csoportokban

program. A betegek száma az egyes csoportokban: a recidíva 24%-os csoportban 34 beteg, a 38%-os csoportban szintén 34 beteg, a 61%-os csoportban pedig 6 beteg volt. A progresszió 1%-os csoportban 16 beteg, a 2%-os csoportban 2 beteg, az 5%-os csoportban 44 beteg, a 17%-os csoportban 12 beteg volt (1. táblázat).

Megbeszélés

A számítógépes program által számított adatok hasonlóak a tapasztalati adatokhoz, de a becült érték a prog-

resszió és a recidíva szempontjából is rosszabb, mint a tapasztalt eredmény. A progresszió esetében a program adatai és a tapasztalati adatok nagyobb eltérést mutattak. A betegeket mindkét szövődmény szempontjából csoportokba soroltuk aszerint, hogy milyen százalékos esélyt jelzett előre a program, azaz a recidív szövődmény szempontjából három csoportot különböztetünk meg: az első évben 24, 38 és 61%-os szövődményeséllyel rendelkezők, a progresszió szerint pedig négy csoport alapján különítettük el a betegeket: az első évben 1, 2, 5 és 17%-os szövődményeséllyel rendelkezők. Mindegyik csoporthoz készült egy ábra, ahol a ténylegesen tapasztalt túlélési görbék láthatók. A szaggatott vonallal jelzett görbék a 95%-os konfidencia intervallumot jelentik, míg a program által becült túlélést a pontozott vonal mutatja. Ha ez a pontozott vonal benne van a szaggatott vonalakkal jelzett sávban, akkor azt jelenti, hogy a 95%-os konfidencia szint mellett nem tér el a tapasztalati adat szerint a szövődmény kialakulása a program által megadottól. Ezeknek a feltételeknek mindegyik megfelelt, az 1%-os progresszió ábra kivételével.

Külföldi kórházakban is vizsgálják a program nyújtotta lehetőségeket. A recidíva rátát hozzáánk hasonlóan nyomon követték. Hong és mtsai szerint a három- és öt-éves recidíva ráta 64,3% és 55,3%, ugyanez klinikánkon 16,4% és 10,4% volt (13). A non-invazív hólyagdagatanokra saját programot fejlesztettek ki, amit multivariáns analízisre alapoztak és a hasonló faktorokat vizsgáltak.

Az EORTC protokoll alapján Kurth és mtsai betegeiket három különböző prognosztikai csoportba sorolták, és több tényezőt figyelembe véve vizsgálták Cox-féle kockázati regresszió analízissel (14). Szerintük a becsléshez a paraméterek közül három fő faktor a meghatározó: a tumor mérete, differenciáltsága és kiújulási rátája.

Sylvester vizsgálata szerint az EORTC program számítássa alapján a kiújulási ráta és a progresszió csökken intravesicalis BCG kezelés hatására (15).

Német protokoll ajánlás már figyelembe veszi a Kurth és a Sylvester-féle programot, és az eredményre közvetlen kezelési útmutatást ad (16).

Hazai munkacsoport Kondás vezetésével nem-izominvazív hólyagtumoros betegek prediktív prognosztikai tényezőinek egy matematikai módszerrel alapuló, több-

változós analízisét dolgozta ki. A modellt, 328 beteg adatainak feldolgozása után, alkalmasnak találták az öt-éves recidívamentes túlélés, a recidívák és a későbbiekben kialakuló izominfiltráció relatív kockázatának előrejelzésére (17).

Az általunk használt programot a prágai orvosi egyetem is tesztelte, és hozzánk hasonlóan ők is alacsonyabb recidívát számítottak a kontroll csoportjukban, mint a program által kalkulált adatok (18).

A továbbiakban újabb faktorok bevezetésével és ezek tesztelésével a program tovább tökéletesíthető, ezáltal még pontosabbá téve a becsült eredményeket. Klinikai gyakorlatba való bevezetése előtt további vizsgálatok elvégzése szükséges. Hatásfokát újabb, akár molekuláris alapú faktorok beillesztésével növelni lehet és szükséges is a módszer további javítása érdekében.

A prognosztikai program hasznos része a diagnosztikának, segítségével a prognózis könnyen megbecsülhető, s

ez fontos támpontot nyújthat a további kezelés szempontjából.

Összefoglalás

Hólyagrákos betegek esetén segítségünkre lehet az EORTC hólyagdiagnosztikai számítógépes programja, mellyel a várható progressziót és recidívát becsülhetjük meg. Retrospektív vizsgálatunkkal a 2000-ben a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikán megjelent hólyagrákos betegeket követtük végig, majd elvégezve a számításokat arra a következtetésre jutottunk, hogy a program igen jó közelítéssel adja meg e két szövődmény várható esélyét.

A fenti eredmények alapján érdemesnek tartjuk a program további fejlesztését, majd a mindennapi klinikai gyakorlatba való bevezetését, és így hasznos segítség lehet a gyógyításban.

Irodalom:

1. Romics I (szerk): Az urológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2004, pp. 139-142.
2. MDT Guidance for Managing Bladder Cancer. British Association of Urological Surgeons (BAUS) Section of Oncology, British Uro-oncology Group (BUG).
3. Cuckow PM, Nyirády P: Embryology of the urogenital tract. In: Pediatric urology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, pp. 3-13.
4. Nyirády P: A vese, a felső húgyutak és a hólyag normális és kóros fejlődése. Magyar Urol. 2002; 14: 383-393.
5. Majoros A, Hamvas A, Péntes E és mtsai: A húgyhólyag rhabdomyosarcomájáról egy eset kapcsán. Magyar Urol. 2002; 12: 53-56.
6. Berci Cs, Tóth L, Tóth Cs: Húgyhólyagban kialakult leiomyoma. Endoscopia 2004; 7: 31-32.
7. Varga A, Czifra G, Tállai B et al: Tumor grade-dependent alterations in the protein kinase C isoform pattern in urinary bladder carcinomas. Eur. Urol. 2004; 46: 462-465.
8. Riesz P, Lotz G, Páska Cs et al: Detection of bladder cancer from the urine using fluorescence in situ hybridization technique. Pathol. Oncol. Res. 2007; 13: 187-194.
9. Riesz P, Mavrogenis S, Szűcs M, Romics I: Hólyagrák. Orv. Hetil. 2008; 149: 613-615.

10. Richard JS, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage T_a T₁ bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur. Urol. 2006; 49: 466-477.
11. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete data. J Am Statist Assoc 1958; 53: 457-481.
12. Development Core Team, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>.
13. Hong SJ, Go KS, Han M et al: Nomograms for prediction of disease recurrence in patients with primary T_a, T₁ transitional cell carcinoma of the bladder. J. Korean Med. Sci. 2008; 23: 428-433.
14. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C et al: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. Eur. J. Cancer 1995; 31A: 1840-1846.
15. Sylvester RJ: Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. Sci. World J. 2006; 27: 2617-2625.
16. URL <http://www.bladdercalculator.de/html/calculator.html>.
17. Kondás J, Lendvai J: A felületes (T_a-T₁) hólyagtumoros betegek prognosztikai tulajdonságainak többváltozós analízise. Magyar Urol. 1998; 10: 383-389.
18. Pesl M, Babjuk M, Soukup V et al: Assessment of EORTC nomogram for T_a/T₁ bladder transitional cell cancer. Eur. Urol. Meetings 2007? 2: 9.

Nyirády Péter és Romics Imre szerkesztésében megjelent a „Textbook of Urology” a Semmelweis Kiadó gondozásában. A fejezeteket a budapesti és a debreceni klinika munkatársai, illetve prof. Chris Chappel és munkatársai írták.

Androgén-depriváció. Merre tovább?

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Központ, Budapest

A prosztatarák kezelésének alapja az androgén-depriváció. *Huggins*, majd harminc évvel később *Schally* eredményei és megállapításai alapozták meg a fenti terápiás koncepciót. A sebészi castratio, az ösztrogénkezelés, az antiandrogén és/vagy GnRH analóg volt a történelmi sorrend.

A sebészi castratio mindazon helyeken ma is alapvető beavatkozás, ahol az LHRH analógot a biztosító nem fizeti, nem elérhető. Válogatott esetben lehet terápiás opció LHRH analóg elérhetősége esetén is. Az ösztrogén mellékhatása miatt nincs forgalomban. Az LHRH analóg kétségtelen mellékhatása a „flare” jelenség, melyet antiandrogénnel lehet – ha nem is tökéletesen, de elfogadható módon – blokkolni.

Egy vizsgálatban mérték a szérumszteszteron-szintet kezeletlen, MAB-bal és LHRH analóggal kezelt betegekben. Az átlagértékek: 483,0, 29,1 és 29,5 ng/dl (1). Ha a castratiós szintet 50 ng/dl-ben határozzuk meg, akkor 5%-ban – ha 20 ng/dl-ben, akkor 13%-ban – lesz a fenti terápia során a tesztoszteronkoncentráció a castratiós szint felett (2). Jellemzően TAB és LHRH analóg kezelés során gyakran észlelhetünk tesztoszteron „áttörést”, azaz castratiós szint fölé emelkedést. A GnRH antagonisták (vagy blokkolók) a legújabb és leghatásosabb gyógyszerek.

Az LHRH agonista kezelés nem egyenértékű a castratióval. Lassabban csökkenti a tesztoszteronszintet (2–4 hét vs. 2,5 óra). A konvencionális LHRH agonista kezelés során a betegek 1–12,5%-ában a tesztoszteronszint nem csökken le \leq 50 ng/dl szintre, a betegek 13–40%-ában nem csökken a castratiós 20 ng/dl alá. Az ineffektív tesztoszteron-szupresszió növeli a prosztatarák mortalitását. Számos publikáció bizonyította, hogy az LHRH agonistákkal kezelt betegek esetében nem mindig alakul ki castratiós szint. Ha 20 ng/dl-es cut off értéket alkalmazunk, sok „break-through”-t és „acute-on-chronic response”-t fogunk találni (3).

A gyógyszerkutatás legnagyobb eredménye a prosztatarák kezelésében kétségtelenül a GnRH blokkolók vagy antagonisták. Ezek blokkolják a GnRH receptorokat, csökkentik a cirkuláló gonadotropinokat és gonadális szteroidokat a beadást követően azonnal, minden kezdeti flare nélkül. Többféle ismert – néhány aminosavkülönbséggel –, mindegyik azonnali szérumszteszteronszint-csökkenést okoz. Különböző időbeni hatásukban van.

A GnRH antagonisták a GnRH receptorokhoz kötődnek a hypophysisben, és azonnali LH és FSH blokádot hoznak létre. Ennek hatására jön létre a gyors tesztoszteronszint-csökkenés áttörés (surge) nélkül. Így a GnRH antagonisták élettanilag a legjobb gátlói a prosztataráksejt növekedésének.

Fázis II és III klinikai vizsgálatok bizonyították a castratiós szintre történő gyors tesztoszteronszint-csökkenést. GnRH gátlót analóggal összehasonlítva az előbbieket esetében a 8. napon a betegek 72%-ának volt 50 ng/ml alatt a tesztoszteronszintje, míg az analóggal kezelték közül egynek sem.

Tesztoszteron „surge” (T kétnapos növekedés > 10%-kal a 2., 4. vagy 8. napon) volt észlelhető 82%-ban az analóg, egy sem a blokkoló csoportban. GnRH blokkoló versus TAB esetén is ez volt megfigyelhető.

A hatás lemerése a szérumszteszteron- és tesztoszteronszintek csökkenésével lehetséges.

Az egyik ilyen európai-dél-afrikai vizsgálat 187 beteg követésével történt. Az átlag életkor 72 év (52–93 év) volt. 240 mg degarelix adását követően a 3. napon a betegek 92%-a érte el a 0,5 ng/ml-es tesztoszteronszintet. A kezelést 160 mg dózissal folytatták, és a havonta meghatározott tesztoszteronszint a betegek 100%-ában 0,5 ng/ml szint alá csökkent. Azoknál a betegeknél, akiknél a dózist 120, illetve 80 mg-ra csökkentették, a hasonló szintű PSA-csökkenés 96, illetve 92%-ban következett be. A PSA-szint csökkenése a kezelést követő nyolc héten belül 90%-nál következett be,

amely arány a 12. héten 94%-ra, a 24. héten 96%-ra emelkedett.

Az előrehaladott vagy áttétet okozó prosztaták kezelésében tehát a sokfajta LHRH agonista mellett egy új, az eddigi hatásmechanizmusától különböző anyag kerül bevezetésre. Használatának előnye, hogy gátló hatása azonnali és nem igényel kiegészítő hormonkezelést.

Az első vizsgálatok az abarelix nevű GnRH gátlóval kezdődtek; mely súlyos, allergiás reakciók miatt nem került forgalomba.

A legutóbbi fejlesztés, a degarelix, a fenti mellékhatások nélkül, gyorsan, surge nélkül csökkenti a tesztoszteronszintet. A 240 mg-mal kezelték 92%-ának tesztoszteronszintje a 3. napon 50 ng/ml alatt volt.

Van Poppel és mtsai fázis III vizsgálatot végeztek. 200, illetve 240 mg degarelix adása után a 3. napon a betegek 88, illetve 92%-ának volt 50 ng/dl (0,5 ng/ml) alatti a tesztoszteronszintje. Egy hónap után ez az arány 86, illetve 95% volt. Az átlagos tesztoszteronérték 0,121 ng/ml volt. A tesztoszteron mellett a DHT- és FSH-szint is csökkent.

A klinikai hatást legjobban a PSA-szint változásával mérhetjük. 50%-os redukciónál átlagosan 14 nap alatt értek el. A 90%-os csökkenéshez átlagosan 56 napot kellett várni, ami rövidebb, mint két hónap. Egyéves kezelés végén a betegek PSA-értéke 97–98%-kal csökkent (4).

A mellékhatás-profil alacsony: főleg a hormonális változás okozta tünetek (hőhullám) vagy a kezeléssel kapcsolatosak (fájdalom az injekció helyén).

Tesztoszteron-áttörést nem észleltek.

A tesztoszteronra vonatkozó „the lower is better” vélemény döntő és legfontosabb a prosztaták kezelésében. Ezért a tesztoszteronszint vizsgálata elengedhetetlen a terápia megkezdése előtt, szükséges a monitorizálás és főleg az olyan kezelés alkalmazása, mely ezt a kritériumot biztosítja.

Irodalom:

1. Morote J et al. Urol. Int. 2006; 77: 135-138.
2. Michael OG, Cornum RJ. Urology 2000; 164: 726-729.
3. Tombal B. Eur. Urol. 2007; 10: 834-839.
4. Trachtenberg I et al. J. Urol. 2002; 167: 1670-1678.



Új távlatok a prosztaták kezelésében

AZONNALI, HOSSZANTARTÓ TESZTOSZTERON és PSA SZUPRESSZIÓ

A Firmagon® felnött férfiak előrehaladott, hormondependens prosztatájának kezelésére szolgáló GnRH receptor-blokkoló. A tesztoszteron termelés gátlása a kezdő adag beadása után azonnal jelentkezik, a plazma tesztoszteron szintje a betegek 96%-ánál már a 3. napon eléri a gyógyszeres kasztrációs szintet. Mivel a Firmagon nem okoz kiugrást (surge) a tesztoszteronszintben, nem szükséges a kezelés kezdetén anti-androgén adni ennek kivédésére. A Firmagonnal történő kezelés 12 hónapja során a PSA-szint középértéke 95%-kal csökkent, ebből következtetni lehet az előnyös tumorválaszra.*

*Alkalmazási előírás

Rövidített alkalmazási előírás
FIRMAGON 80 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
 • **FIRMAGON 120 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz** • **Hatóanyag:** degarelix • **Terápiás javallatok:** A FIRMAGON felnött férfiak előrehaladott, hormondependens prosztatájának kezelésére szolgáló gonadotropin-releasing hormon (GnRH) antagonistá • **Adagolás és alkalmazás:** Adagolás: **Kezdő adag:** 240 mg két részletben (120-120 mg) **Fenntartó adag (havonta):** 80 mg egy alkalommal. A degarelix terápiás hatását a klinikai paraméterek és a prostata-specifikus antigén (PSA) szérumszintének mérésével kell nyomon követni. Mivel a degarelix nem okoz kiugrást (surge) a tesztoszteronszintben, nem szükséges a kezelés kezdetén anti-androgén adni ennek kivédésére. • **Az alkalmazás módja:** A FIRMAGON készítményt a beadás előtt fel kell oldani. **KIZÁRÓLAG szubcután alkalmazásra,** intravénás úton nem adható be. • **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagjával szembeni túlérzékenység • **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Hivatalos gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. • **Legfontosabb nemkívánatos hatások, mellékhatások:** hőhullám és testyalgáypodás, az injekció beadásának helyén jelentkező mellékhatások. A beadás után néhány órával jelentkező átmeneti hidegrázás, és influenza-szerű tünetek. Az injekció beadásának helyén jelentkező nemkívánatos hatások: fájdalom, erythema, duzzanat, irritáció és viszketés. • **Ellenőrzés és laboratóriumi paraméterek:** Kifejezetten koros, más transzamináz (ALT, AST és GGT) értékek, a hematológiai értékek jelentős csökkenése, kálium, kreatinin és kalcium emelkedése. • **Ellenőrzés az EKG-görbén:** A degarelixszel és a komparátor készítményként alkalmazott GnRH-agonistával (leuporelin) végzett egy éves kezelés során jelentkező EKG-elváltozások azonos tartományban voltak. • **Tüladagolás:** A degarelix akut túladagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre. • **Farmakoterápiás csoport:** Eryth hormonantagonisták és rokon anyagok. ATC kód: L02BX02. • **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. • **Feloldást követően** a készítmény kémiai és fizikai jellemzőit tekintve a felbontástól számított 2 órán át marad stabil 25°C-on. **A feloldásra vonatkozó részletes tájékoztató az alkalmazási előírás és beteg-tájékoztató tartalmazza.** • **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). • **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:** Ferring Pharmaceuticals AS – Dánia • **Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást.** • A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján <http://www.emea.europa.eu/> található.

Egyedül álló kontroll azonnal

A részletes Magyarországi alkalmazási előírás a www.ferring.com honlapon található.

L01006079 Letezár dátum: 2009.06.12.



Ferring Magyarország Kft.
 1138 Budapest, Váci út 140.
 Tel.: 236 3800, Fax: 236 3899



Az RTOG 92-02 protokolljának 10 éves követése: fázis III vizsgálat az elektív androgéndeppriváció időtartamáról lokálisan előrehaladott prosztatákban

Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al: Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 26: 2497-2504, 2008

Bevezetés: A radioterápiához (RT) adott hormongátló kezelés (HT) eredményessége igazolt, de időtartama vitatott. A referált közleményben az adjuváns hosszú hormongátló kezelés (Long Term Androgen Deprivation LTAD) és a neoadjuváns és konkomittáns rövid hormongátló kezelés (Short Term Androgen Deprivation STAD) összehasonlítását végezték el. A 10 éves utánkövetés eredményeit közlik.

Betegek és módszer: Lokálisan előrehaladott (T2c-4N0-xM0) prosztatatumoros betegeket kezeltek. Lokoregionális RT-t adtak: a kismedencére 44-46 Gy-t, a prosztatára 65-70 Gy-t. A RT előtt kéthónapos flutamid- és goserelin-terápiát kezdtek, melyet a RT végéig adtak. Ezután a betegek egyik csoportja nem kapott hormont (STAD), míg a másikonál a goserelint további két évig folytatták (LTAD). A vizsgálat végpontjai a betegségmentes (DFS), betegség-specifikus (DSS) és teljes túlélés (OS), a lokális progresszió (LP), a távoli metasztázis (DM) és a biokémiai relapszus (BF) voltak. Feljegyezték a szövődeményeket.

Eredmények: 1521 beteget értékelték. A medián követés 11,3 év volt. A teljes túlélést leszámítva a 10 éves eredmények minden végpontban szignifikánsan jobbak voltak LTAD-sel: DFS (22,5% vs 13,2%, $p < 0,001$), DSS (83,9% vs 88,7%, $p = 0,0042$), lokális (12,3% vs 22,2%, $p < 0,001$) és távoli progresszió (14,8% vs 22,8%, $p < 0,001$), BF (51,9% vs 68,1%, $p < 0,001$). A teljes túlélésben nem volt szignifikáns a különbség a két csoport között (51,6% vs 53,9%, $p = 0,36$). A Gleason 8-10-es alcsoportban a teljes túlélést is szignifikánsan javította a 2 éves LTAD (31,9% vs 45,1%, $p = 0,0061$). A gastrointestinalis toxicitás

nagyobb volt LTAD-sel, de a különbség nem volt szignifikáns.

Megbeszélés: A lokálisan előrehaladott prosztaták kezelésében a standard dózisú RT mellé adott LTAD előnyösebb, mint a STAD. A dedifferenciált tumoroknál a két évig adott a HT 10 éves teljes túlélést növelte. Hasonló eredményt hozott az EORTC 22863 vizsgálata, amelyben az egyedüli RT-t hasonlították össze a RT + 3 éves goserelin-kezeléssel (1). Az 5 éves OS, PFS, biokémiai DFS is szignifikánsan jobb volt HGK-sel. Az EORTC vizsgálatban a két karon nagyobb volt a HGK időtartam különbsége (0 vs 36 hónap), mint az RTOG 92-02 tanulmányban (4 hónap vs 28 hónap). Ez lehet az egyik oka annak, hogy az RTOG vizsgálatában a hosszabb hormongátló kezelés nem járt szignifikáns túlélési előnnyel. Mindkét vizsgálatban 70 Gy-t adtak a prosztatára, ami kisebb az optimálisnál. Az emelt dózis és a hormonterápia hatásának összehasonlítása nem történt meg randomizált vizsgálatban.

Kommentár: Mind az európai, mind az amerikai multicentrikus randomizált vizsgálat igazolta, hogy a dedifferenciált, lokálisan előrehaladott prosztaták RT-jához adott adjuváns HT növeli a túlélést.

Nyitott kérdések: Milyen a kismedencei sugárkezelés és a hormonterápia együtthatása?

Az RTOG 9414 négykarú vizsgálatában, amely a neoadjuváns vs adju-

AstraZeneca
UROLOGY
Társ a sikeres mindennapokban

váns HT-t és a kismedencei vs lokális besugárzást tanulmányozta, a progressziómentes túlélésben szignifikáns előnyt mutatott a neoadjuváns HT + kismedencei RT (2). Van-e előnye a HT hozzáadásának jól differenciált tumoroknál? A STAD a RT-hoz adva túlélési előnyt biztosít (3). LTAD-nal a DSF és CSS szignifikáns javulását mutatták ki. Hosszabb követés után a toxicitása ezt elfedheti. A 6 hónapos HT előnye a közepes vagy súlyos komorbiditás mellett eltűnik (4). A dózis növelése kiválthatja-e a HT-t? Nincs randomizált vizsgálat erre vonatkozóan. A HHGK megfelelő időtartama? Az EORTC-ben három, az RTOG vizsgálatában két évig adták a goserelint a RT után. A HT megfelelő formája? A referált anyagban LHRH analógot adtak négyhónapos teljes androgénblokádot követően. Az EPC vizsgálatban (Early Prostate Cancer Trial) a standard kezelést vs standard kezelés + 150 mg bicalutamidot vizsgálták. Az azo-

nos prognózisú betegek túlélése az antiandrogént és az LHRH analógot használó vizsgálatokban hasonló volt.

Ágoston Péter dr.

Referenciák:

1. Bolla M, Descotes J-L, Fournier X-AP et al: Adjuvant treatment to radiation: combined hormone therapy and external radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *BJU Int.* 100 (S2): 44-47, 2007
2. Roach M III, DeSilvio M, Lawton C et al: A phase III trial comparing whole pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant concurrent versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9413. *J. Clin. Oncol.* 21: 1904-1911, 2003
3. Pilepich MW, Winter K, John MJ et al: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50: 1243-1252, 2001
4. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw A et al: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299: 289-295, 2008

HÍREK

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának tanársegédje, *dr. Riesz Péter* 2009. április 4-én maximális pontszámmal védte meg PhD tézisét. Címe: „Új diagnosztikai és prognosztikai vizsgálatok a húgyhólyag rosszindulatú daganatain”. Gratulálunk!

Dr. Nyirády Péter, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának osztályvezető adjunktusa 2009. április 21-én sikerrel védte meg habilitációját: „Az urológiai fejlődési rendellenességek kísérletes és klinikai kutatása, gyermekkori és felnőttkori ellátása” címmel. Gratulálunk!

Dr. Nyirády Péter a Marosvásárhelyi Egyetem Urológiai Klinikáján két magyar nyelvű tantermi előadást tartott „A prosztatatarák” és „BPH” címmel.

Dr. Kopa Zsolt főorvos 2009. május 1-jétől a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján dolgozik. Feladata a Klinika andrológiai centrumának irányítása.

2009. május 18-án *dr. Keszthelyi Attila*, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának adjunktusa sikerrel védte meg PhD tézisét: „Funkcióváltozások az alsó húgyutak működésében radikális kismedencei uro-

lógiai műtéteket követően”. Gratulálunk!

Az Európai Urológus Társaság (EAU) 2009. március 17–21. között Stockholmban rendezett 24. kongresszusán *dr. Horváth András*, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának munkatársa poszterével szekciójának (Urothelial tumours: basic research) első díját nyerte el. A poszter címe: Horváth A, Simpson GR, Coffin RS, Mostafid H, Pandha H: Novel intravesical therapy for non muscle invasive bladder cancer: combination of a fusogenic glycoprotein, pro-drug activation and oncolytic herpes simplex virus.

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®
leuprorelin acetate



ÖSSZEVONT, RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:

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

Terápiás javallatok: 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 leuprorelin-acetát kioldódást biztosít. Az előrehaladott prosztatarák kezelése az Eligard készítménnyel hosszú távú kezelést igényel és remisszió vagy javulás bekövetkeztekor sem szabad abbahagyni. Az Eligard kezelésre adott válaszreakciót a klinikai paraméterek és a prosztata-specifikus antigén (PSA) szérumszint mérésével kell nyomon követni. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a kezelés első 3 napja során a here-eltávolításon át nem esett betegek többségében a tesztoszteron szint megemelkedett, majd 3-5 héten belül az orvosi kasztrációs szint alá csökkent. Miután a tesztoszteron szint a kasztrációs szintre csökkent, a gyógyszeres kezelés teljes időtartama alatt ezen az alacsony szinten marad.

Ellenjavallatok: A leuprorelin-acetattal, 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 leuprorelin kezelés megkezdése előtt 3 nappal és a kezelés első két-három hetében megfontolandó. Ez a beszámolókat 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 leuprorelin-acetát konkrét farmakológiai hatásának, azaz bizonyos hormonszintek növekedésének és csökkenésének a következményei. A leggyakrabban előforduló mellékhatások közé tartoznak a hőhullámok, a rossz közérzet és a fáradtság, valamint múltó helyi irritáció az injekció helyén.

Gyógyszerköcsönhatások, interakciók: nem ismertek.

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

Megjegyzés: ** (két kereszt)

Kiadhatóság: II./3.b (Sz),

Támogatás: EÜ 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

A Nexavar a vezető gyógyszer metasztatikus veserák másodvonalú kezelésében citokin kezelés sikertelensége esetén¹

Tartalmasan,
tovább...



A Nexavar tableta metasztatizáló vesesejtes karcinóma indikációban interferon vagy IL-2 kezelést követően 100%-os támogatással

(Eü. 100% 37/b) vényre írható a kijelölt intézmény urológus vagy klinikai onkológus szakorvosa által.



Az ÉLETRE koncentrálnál

Előrehaladott veserák kezelésére, ha a citokinek hatástalanok vagy nem alkalmazhatók

Rövidített alkalmazási előírás

Nexavar 200 mg filmtableta ATC kód: L01XE05 **Hatóanyag:** 200 mg szorafenib filmtablettánként (szorafenib-tozilát formájában). **Terápiás javallatok:** A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelése alkalmatlannak tekinthetők. A Nexavar a hepatocellularis carcinóma kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás:** A Nexavar-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie. A javasolt adaga felnőtteknek 400 mg naponta kétszer. Étkezések között vagy alacsony zsírtartalmú étellel ajánlatos bevenni. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg türethetetlen toxicitás lép fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** Lymphopenia, hypophosphataemia, haemorrhagia, hypertonia, hasmenés, hányinger, hányás, kiütés, alopecia, kéz-láb szindróma, erythaema, viszketés, kimerültség, fájdalom, fokozott amiláz- és lipázaktivitás, leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, anorexia, depresszió, perifériás szenzoros neuropathia, tinnitus, rekedtség, székrekedés, stomatitis, dyspepsia, dysphagia, száraz bőr, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hámlása, ízületi fájdalom, izomfájdalom, veseelégtelenség, merevedési zavar, asthenia, láz, influenza-szerű megbetegedés, testszűcsökkenés, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **CYK Giadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bayer Schering Pharma AG 13342 Berlin, Németország. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/342/001 **Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:** 2006. július.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Bruttó fogyasztói ár: 1.006.092 Ft. TB támogatás mértéke: kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategória (37/b és 41. pont alapján). TB támogatás összege kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján: 1.005.792 Ft. Térítési díj: 300 Ft

A 32/2004 ESzCsM rendelet 2. sz. melléklet kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján:

37/b pont: Metasztázáló vesesejtes karcinóma (MRCC) (BNO: D41.0) kezelésére - interferon vagy IL-2 kezelést követően - a kijelölt intézmény urológus vagy klinikai onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket.

41. pont: Intermediér vagy előrehaladott stádiumú [a barcelonai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification - BCLC) B, C stádium], szövettanilag igazolt hepatocellularis carcinómában (BNO: C22.0) szenvedő, jó májfunkcióval (Child Pugh szerinti A stádium) rendelkező, megfelelő általános állapotú (ECOG 0-2) beteg kezelésére, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápia nem alkalmas, onkológus, intervensziós radiológus, hepatológus és sebész szakorvos dokumentált közös döntése alapján, a folyamat WHO-kritériumok szerinti progressziójáig a kijelölt intézmény onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket. A mindenkor aktuális árak és a centrumok listája a www.oep.hu oldalon található.

Inrodalom: 1. Coppin et al.: Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 2



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50.
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

per os
Nexavar[®]
(sorafenib) tableta