

Dr. Szendrői Attila

A prosztatatarákról

Epidemiológia, etiológia

A prosztatatarák (PCA) a férfiakban előforduló leggyakoribb rosszindulatú daganat, és a daganatos halálozás második leggyakoribb oka. Családi halmozódását többen megfigyelték, valamint az afro-amerikaiakban gyakrabban fordul elő, és malignusabb lefolyást mutat fehér bőrű honfitársaihoz képest, mindez a genetikai háttér jelentőségét emeli ki. Ugyanakkor a daganat sajátos földrajzi megoszlása is ismert: az egyenlítőtől távolodva gyakoribbá válik a betegség, a leggyakrabban a skandináv országokban fordul elő. Ezen utóbbi megfigyelés a környezeti tényezőkre utalhat. Felmerült a zsíros étrend daganatot kiváltó, és az étellel bevitt szelén és telítetlen zsírsavak daganattól védő szerepe, azonban egyértelmű, az étrenddel összefüggő kiváltó tényezőt nagy elemszámú vizsgálatok alapján nem sikerült igazolni. Felvetették a napsugárzás szerepét a földrajzi megoszlás hátterében, hiszen az egyenlítőtől távolodva csökken a napsugárzás, ezáltal csökken a bőrben keletkező D vitamin mennyisége is. A D vitamin szerepét a daganatok megelőzésében *in vitro* és *in vivo* kísérletek alapján igazolták. Azonban a szérum D vitamin szint, illetve a D vitamin receptor polimorfizmus, az ezekkel szoros kapcsolatban álló szérum kalcium szint és a prosztatatarák kapcsolata között nem sikerült egyértelmű kapcsolatot kimutatni.

Patológia

A prosztata fiúgyermekekben a 12. életév körül kezd el hormonális hatásra kialakulni. Ezzel magyarázható, hogy hormonmegvonásra a prosztatatarák általában jól reagál, ezt a daganattalenes kezelésben is felhasználjuk. Simaizom, kötőszövet, és mirigyállomány alkotják, a prosztatatarák (adenocarcinoma) ezen utóbbiból indul ki. A daganatos elfajulás fokát (grade) Gleason szerint jellemezzük,

amely 1–5 között osztályozza a sejteket, attól függően, hogy mennyiben térnek el a normál prosztata mirigyek sejtjeitől. Természetesen a prosztatatarákot egyéb daganatokhoz hasonlóan heterogén sejtek alkotják. A daganat értékelése során meghatározzák a daganat legnagyobb területét, majd a második legrepresentatívabb sejttypusát, és ezen két Gleason grade összege adja a Gleason score-t. Amennyiben a Gleason score a 7-et meghaladja, nagy malignitású betegségről beszélünk. A daganat stádiuma és a Gleason score határozzák meg a betegség viselkedését, az alkalmazandó terápiát és a beteg várható túlélését is.

Tünetek

A prosztatadaganat alapvetően tüneteizény daganat, tüneteket általában csak késői stádiumban okoz. A prosztatatarák tüneteit két nagy csoportba oszthatjuk. Az egyik csoportba tartoznak a prosztata túltengésből adódó obstruktív és irritatív tünetek, a másik csoportba az áttétek által okozott tünetek. A túltengésből adódó tünetek nem specifikusak, hiszen ugyanezen tüneteket tapasztaljuk jóindulatú prosztata megnagyobbodás esetén (BPH) is. Az *irritatív* panaszok közé leginkább a gyakori, sürgető vizelési inger, a gyakori éjszakai vizelés tartoznak. Az *obstruktív tünetek* közé tartozik a vizelet elakadás, a nehézzvizelés (dysuria), a több szakaszos, gyengült vizeletsugár, vizeletcsepegés. Súlyosabb esetben a beteg csak haspréssel, ülve tud vizelni, vagy úgynevezett túlfolyásos vizeletvesztés lép fel. Ekkor a hólyag hólyagja a nagyfokú obstrukció miatt nem tud kiürülni, a postmictios residuum jelentősen megemelkedik, és egy kevés többlet vizelet keletkezésekor az már meghaladja a hólyag kapacitását, ennek következményeként a vizelet akaratlanul elfolyik, a beteg inkontinenssé válik. Amennyiben a jelentős vizelet retenció és az ezzel járó emelkedett intravesicalis nyomás huzamosabb ideig fennállnak, annak két súlyos következménye lehet: egyrészt a beteg hólyagfala kinyúlik, összehúzó-dási képessége megszűnik, és diverticulumokkal tarkított, úgynevezett

atóniás hólyag alakul ki. Ekkor már hiába szüntettük meg az obstrukciót, a beteg nem, vagy nem teljes mértékben lesz képes hólyagját kiüríteni, aminek visszatérő húgyúti fertőzések lehetnek következményei. Ha egyáltalán nem képes a hólyagját kiüríteni, akkor tartós katéter vagy epicystostoma viselésre kényszerülhet. Másrészt az emelkedett intravesicalis nyomás következtében vesicoureteralis reflux alakul ki, az emelkedett nyomású, és gyakran fertőzött vizelet visszajut a vesékbe, idült vesemedence gyulladást és veseparenchyma károsodást, legvégső esetben hydronephrosist és veseelégtelenséget okozva. Ekkor a beteg állandó szomjazás, esetleg vesetáji érzékenység miatt jelentkezik. A fentiek miatt amennyiben egy férfi-beteg vizelési panaszok, vizelet vizs-zsztatartási nehezítettség miatt jelentkezik, fontos hasi ultrahang vizsgálatot végezni, amelynek kapcsán kötelező a postmictios residuum meghatározása. Így elkerülhetőek az alsó húgyúti obstrukció súlyos következményei.

A prosztatadaganat elsősorban a csontba, (azon belül pedig elsősorban a medence és a gerinc csontjaiba), a tüdőbe és a kismedencei nyirokcsomókba ad áttétet. A tüdő és nyirokcsomó áttétek általában nem, vagy csak igen késői stádiumban okoznak tüneteket. A *csontáttétek* általában hát vagy derékfájdalom képében jelentkeznek. Ez a fájdalom az egyéb mozgásszervi eredetű fájdalmakkal ellentétben pihenésre, éjjel nem szűnik. Patológias csonttörést általában a prosztatatarák csontáttétei egyéb sekunder csontfolyamatokkal ellentétben nem okoznak. Ennek oka, hogy a prosztatadaganat sejtjei osteoplastikusak, azaz a csontok felépüléséért felelős osteoblastok tevékenységét stimulálják.

Előrehaladott stádiumban a prosztatadaganat a környező szervekre (pl.: húgyhólyag, húgycső) törve okozhat vérvizelést, illetve a disseminált daganatok esetén paraneopláziás jelenségek, fogyás, láz, vérszegénység és vérzésesség is felléphetnek.

A fentieket áttekintve megállapíthatjuk, hogy a prosztatatarák által okozott tünetek nem specifikusak, és késői stádiumban jelentkeznek. Ahhoz,

Dr. Szendrői Attila
Simmelweis Egyetem
Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/B

hogy a betegséget eredményesen tudjuk kezelni, elengedhetetlen az, hogy időben felismerjük. Ez pedig a gondos orvosi vizsgálat és a szűrés elengedhetetlen voltát emelik ki.

Diagnosztika

A prosztata daganatos betegségre felhívhatják a figyelmet a betegség által okozott tünetek, illetve fény derülhet a betegségre tünetmentes esetben a rutin orvosi vizsgálat kapcsán is.

Differenciáldiagnosztikai szempontból a prosztatadaganat aspecifikus tünetei révén nagyon sok más, elsősorban urológiai betegséghez hasonló formában jelentkezhet (pl.: vérvizelés: vese, ureter és húgyhólyag daganat, húgyúti gyulladások és kövek; obstruktív tünetek: BPH, húgycső és hólyagnyaki szűkület; sürgető vizelési inger: húgyhólyag daganat, húgyúti gyulladások és kövek, stb.). Ezért is fontos a fenti tünetek jelentkezésekor, illetve prosztata daganat gyanúja esetén részletes kivizsgálást végezni.

A kivizsgálás menetét a beteg panaszai, életkora, kísérőbetegségei szabják meg, az alábbiakban egy jellemző eset bemutatásával az *általánosan* alkalmazott vizsgálati sort szeretnénk ismertetni. Célszerű a beteget telt hólyaggal berendelni a vizsgálatra, és ultrahang vizsgálatot végezni. Ennek kapcsán meghatározható a prosztata térfogata, a hólyag fal vastagsága, esetleges intraluminalis elváltozások (hólyag daganat, kő, stb.). A vesék ultrahangos vizsgálata kimutatja az esetleges üregrendszeri tágulatot, a vesében elhelyezkedő köveket, a parenchymából kiinduló daganatokat. Ezután vizeletáramlási vizsgálatot (uroflowmetriát) célszerű végezni, ezzel objektíve meghatározható a húgyúti obstrukció foka, és a vizelet üledék vizsgálattal (gyorstesztel vagy vizelet üledék vizsgálattal) kimutathatja a vér- vagy gennyvizelést is. Ezt követően ismételt ultrahang vizsgálattal a vizelés után a húgyhólyagban maradó vizelet mennyiség (postmictios residuum) meghatározása következik. Az egyes vizsgálatok között a betegnek alkalma nyílik kitölteni az IPSS (international prostate symptom score) kérdőívet, amellyel a beteg panaszait, életminőségét tudjuk objektíven, számokban kifejezni. A beteg fizikai vizsgálata során fontos elvégezni a rectalis tapintást (RDV) is. Ennek során meghatározhatjuk a prosztata mére-

tét, konzisztenciáját (pl.: mirigyes, porckemény, lőszórpárna vagy tészta tapintatú), felszínét (sima, göbös, stb.), érzékenységet, esetleges fixáltságát. A rectalis tapintás során fény derülhet több, urológiai panaszok képében jelentkező állapotra vagy betegségre is (pl.: végbél daganat, scibalákkal kitöltött ampulla, stb.) Nem szabad tehát álszeméremből, kényelemből vagy időhiány miatt ezt a fontos vizsgálatot elmulasztani. Mint azt már jeleztük, ez a vizsgálati sor nem csak a prosztata daganatos betegek, hanem általában az urológiai panaszokkal jelentkező férfibetegek kivizsgálására vonatkozik. Hasznos azonban, mert segít felismerni, illetve kizárni mindazokat a betegségeket, amelyek a prosztata daganathoz hasonló tünetekkel jelentkeznek, valamint prosztata daganat esetén is sok olyan fontos, a betegséggel összefüggő (bár nem közvetlenül a daganatra vonatkozó) információhoz juthatunk (pl.: a prosztata mérete, postmictios residuum, vesék állapota, stb.), amelyek nélkül nem lehetséges a betegség kezelése.

A szérum *prosztata specifikus antigén* (PSA) meghatározása alapvető fontosságú a daganat kimutatásában. A PSA egy fehérje, amelyet a szervezetben csak a prosztata szövet termel, az ejaculatum elfolyósodását segíti elő, ezáltal a megtermékenyítő képességben fontos szerepet tölt be. Ebből következik, hogy PSA az egészséges férfiak szérumából is kimutatható. A PSA egy tumormarker, nagy a szenzitivitása, azaz nagy érzékenységgel mutatja ki a prosztata daganatot korai stádiumban is, és csak elvétve fordul elő, hogy prosztata daganat esetén a PSA szintje nem emelkedett. A klinikai gyakorlatban alkalmazhatóságát korlátozza, hogy alacsony a specificitása, azaz emelkedett érték nem csak prosztata daganat esetén fordul elő, hanem például prosztata megnagyobbodás, prosztatagyulladás, vagy a prosztatát ért mechanikus behatások (rectalis tapintás vagy cystoscopus vizsgálat) után is. Mindezekből következik, hogy nem határozható meg egy olyan általános küszöbérték, amely felett daganatról beszélünk, a laboratóriumok által megadott 4ng/ml körüli értéket minden beteg esetén személyre szabottan kell elbírálni. Általában kijelenthetjük, hogy amennyiben a betegnek nincsen prosztatarákkal összefüggésbe hozható panasza (lásd fent), nem mutat eltérést a rectalis tapintás, és nem haladja meg a 3-4ng/ml-t a PSA értéke, prosz-

tadatadaganat gyanúja nem merül fel. Emelkedett érték esetén elsőként a prosztata masszázis utáni vizelet üledék vizsgálat elvégzése szükséges, hogy az esetleges prosztatagyulladás igazolhassuk, vagy kizárhassuk. Amennyiben gyulladást mutatunk ki, annak kezelése után a PSA kontrollt kell végezni, és amennyiben az érték még mindig emelkedett, tovább kell vizsgálni a beteget. A PSA összefüggést mutat a prosztata térfogatával is, minél nagyobb a prosztata, annál nagyobb a „normálisnak” tekinthető PSA érték. A prosztata volumen hatását kiküszöbölendő alkalmazzuk az ún. PSA denzitást, amely a PSA érték és a prosztata volumen hányadosa. A daganat gyanúját felvetheti, amennyiben a PSA szintje folyamatosan emelkedik az egyes vizsgálatok között, míg ha értéke nem változik, vagy csökken, a daganat kevésbé valószínű. A PSA változást a PSA velocitással (időegység alatti PSA változással), vagy a PSA kettőződési idővel jellemezzük a klinikai gyakorlatban. Tekintettel arra, hogy a PSA értéke az életkorral is folyamatosan növekszik, ezért a PSA határértékek meghatározásánál általában ezt is figyelembe veszik, ekkor úgynevezett korszpecifikus PSA határértékekről beszélünk. A fentiekben kitérünk, hogy a PSA lelet értékelésekor számos szempontot kell figyelembe venni, és ezeket egyénre szabottan kell értékelni. Ez szakmai felkészültséget és gyakorlatot igényel, célszerű szakemberre bízni. A többi tumormarker esetén az értékelés általában könnyebb. Ennek egyik oka, hogy azok specifikusabban, azaz valóban csak daganat esetén mutatnak emelkedést. A másik ok azonban az, hogy prosztatadaganat esetén a képalkotó vizsgálatok nem segítenek a diagnózis felállításában. Más szóval a prosztatán belül a daganat egyértelműen nem látható. Tehát a prosztatából vett szövettani mintavétellel, azaz transrectalis biopsziával kell minden esetben megerősíteni a gyanúkat, mielőtt a daganat kezelését megkezdhetnénk.

A *prosztata biopsziát* korábban a végbélbe vezetett ujj ellenőrzése mellett, gáton keresztül végezték. Manapság transrectalis ultrahang fej irányítása mellett, a végbél felől történik a mintavétel, antibiotikum védelemben. A biopszia a járóbeteg ellátás vagy az egy napos betegellátás keretén belül is történhet. Lényege, hogy a prosztata minden területéről reprezentatív mintát veszünk, valamint a transrectalis

ultrahangon hypoechogén, daganatra „gyanús” területekről külön. A biopszia hátrányai közé tartozik a gyulladásos és vérzéses szövődmények mellett, hogy segítségével a daganatot csak igazolni lehet, de kizárni nem. Ha nem írt le daganatot a szövettani vizsgálat, az nem jelenti azt, hogy a prosztatában nincsen daganat, csak azt jelenti, hogy az általunk megbiopsziázott szövetrészekben nem volt daganat. Ezekben az esetekben követni kell a beteget (PSA kontroll), és amennyiben a PSA tovább emelkedik, vagy a daganat gyanúja egyéb jelek alapján felmerül, ismételt biopsziát kell végezni.

A prostata daganat diagnosztikájában tehát nehézséget jelentenek az aspecifikus tünetek, a PSA alacsony specifitása, és az invazív biopszia szükségessége is. Több intenzív kutatás zajlik a fenti nehézségek kiküszöbölésére. Transrectalis tekercssel végzett nagy felbontású MR vizsgálattal, különböző kontrasztanyagokkal és technikákkal végzett CT és transrectalis UH vizsgálattal igyekeznek a képalkotó vizsgálatok találati pontosságát javítani. A PSA alacsony specifitását pedig egyéb tumor markerek (pl.: PCA3 gén masszázis utáni vizeletből történő kimutatása) alkalmazásával igyekeznek javítani. A fenti módszerek azonban jelenleg hazánkban nem érhetőek el széles körben, és ígéretes kezdeti eredményeiket további nagy elemszámú vizsgálatokkal kell alátámasztani.

Nem daganatban elhunyt 80 éves betegek boncolási adatai igazolták, hogy ebben az életkorban már a férfiak felének mutathatóak ki daganatos sejtek a prosztatájában, tehát magas az ún. klinikailag nem szignifikáns, azaz tünetet nem okozó, és a beteg életkilátásait nem befolyásoló daganatok aránya. A rendelkezésünkre álló módszerek segítségével ezeket a daganatokat is igazolni tudjuk. Ez azonban további kérdéseket vet fel: igazolni kell-e minden prostata daganatot, megtehetjük-e, hogy a szövettanilag igazolt daganatos beteget nem kezeljük, csak megfigyeljük, daganatát klinikailag nem szignifikáns daganatnak tartva? Hogy viselik betegeink a tudatot, hogy prosztatájuk van, mégsem kapnak kezelést? Kitehetjük-e betegeinket a prosztatára kezelésével kapcsolatos szövődményeknek, ha esetleg nem is lenne szükséges kezelést kapniuk? Jelenleg világszerte elismert tény, hogy túl sok prostatadaganatos beteget diagnosz-

tizálunk és kezelünk. De hogyan és meddig tudja az egészségbiztosító finanszírozni a nagyszámú betegek kezelési költségeit? Ugyanakkor a teljes népességre kiterjedő szűrőprogramok kezdeti tapasztalatok alapján a prosztatarákkal kapcsolatos halálozást szignifikánsan csökkentették. A betegek életkora, PSA értéke, Gleason score-ja alapján igyekeznek meghatározni azokat a betegeket, akiknek klinikailag nem szignifikáns a daganatuk, és akik csak szoros megfigyelést igényelnek.

Kezelés

A prosztaták kezelése stádiumfüggő. Szerore lokalizált betegség esetén a prostata radikális eltávolítása vagy sugárkezelése vezetnek gyógyuláshoz. Szervre lokalizáltnak tekintjük a prostata daganatot, ha a csontizotóp vizsgálat, mellkas röntgen vagy CT áttétet nem mutat ki, és a PSA nem haladja meg a 20ng/ml-t. Ez utóbbi adat nem tekinthető abszolút határértéknek, egyéni mérlegelést igényel. Több tanulmány bizonyította, hogy 20ng/ml feletti PSA értékek esetén is célszerű radikális prostatectomiát végezni, akár helyileg előrehaladott daganatok esetén is, postoperatív sugárkezeléssel kiegészítve, mert kedvezőbb túlélési adatokat tapasztaltak az egyéb kezelési módokhoz képest. Ugyanakkor kimutatható áttétek esetén már nincs értelme a műtétnek, szisztémás kezelés szükséges. A szervre lokalizált prostatadaganatos betegek kezelésében a műtét és a sugárkezelés szerepe még nem tisztázott teljesen. Mindkét módszer kuratív lehet, szövődményeik különböznek. A beteg alkata, kísérőbetegségei, életkora, preferenciái kell, hogy meghatározzák a választandó kezelést. Radikális prostatectomia során a prostata mellett a regionális kismedencei nyirokcsomókat, és részben az ondóhólyagokat is eltávolítjuk. A műtét 1,5-2,5 óra hosszat tart, intratrachealis narkózisban történik, transzfúzió általában nem szükséges. A műtét leggyakoribb szövődménye a merevedési zavar, a húgycső-húgyhólyag anasztomózis hegesedése, szűkülete, és ritkábban az inkontinencia. A sugárkezelés lehetséges módszerei a külső besugárzás és a brachyterápia, besugárzás után a kismedencei szervek (végbél, húgyhólyag) másodlagos daganatai és gyulladásai jelentkezhettek.

Generalizált betegség esetén gyógyszeres kezelés választandó. Tekintettel arra, hogy a prostatadaganat általában hormondependens, hormonmegvonásos kezelésre jól reagál. A hormonmegvonás történhet a herék eltávolításával (sebészi castratio) és gyógyszerek alkalmazásával (kémiai castratio). Jelenleg alkalmazott gyógyszerek az LHRH (luteinizáló hormon releasing hormon) vagy a GnRH (gonadotrop releasing hormon) analógok, ezek általában depot injekció formájában állnak rendelkezésre, és a periférián ható, tablettás kezelés formájában alkalmazandó antiandrogének. A két kezelési módot lehet önállóan, vagy kombinációban alkalmazni. Kombinált alkalmazás esetén teljes vagy maximális androgén blokádról beszélünk. A hormonkezelés mellékhatásai a mesterségesen okozott férfi klimaxból és feminizációból adódnak, ún. a libidó csökkenése, merevedési zavar, elhízás, hőhullámok, mellfeszülés és gynecomastia, osteoporosis, stb. A hormonmegvonásos kezelés alkalmazása során szükséges a vérkép, máj és vese-funkció valamint a PSA rendszeres kontrollja. Eredményes kezelést jelzi, amennyiben a PSA értéke lecsökken. Amennyiben a PSA emelkedést mutat, ellenőrizni kell a szérumszintet, és amennyiben ez a terápiás tartomány felett van, kezelés váltás szükséges. Ekkor alkalmazhatunk másik gyógyszer kombinációt, de eredményre vezethet a herék eltávolítása (sebészi castratio) is. Jellemző, hogy idővel hormonkezelésre nem reagáló sejtcsoportok alakulnak ki, és a betegség hormon rezisztenssé válik. Ezt jelzi a kezelés ellenére növekedő PSA. Ekkor váltás szükséges a gyógyszeres kezelésben. A kemoterápiás kezelés alapját jelenleg elsősorban a taxánok jelentik.

Csontizotóp vizsgálattal igazolt csontáttétek esetén a fenti gyógyszeres kezelést *biszfoszfonát* kezeléssel kell kiegészíteni, amely a csontok lebomlását, kóros átépülését gátolja, és elősegíti a csontokba a kalcium beépülését. Alkalmazását célszerű D vitamin és orális kalcium készítmény adásával kiegészíteni, valamint a szérumszintet rendszeresen ellenőrizni.

Irodalomjegyzék:

1. Romics Imre (szerk.): *Az urológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010
2. Nyírády Péter: *A prostata megbetegedései*. Magyar Családorvosok Lapja. 6:8-15. 2009.