

Prof. Dr. Romics Imre

A prosztatatarák

Incidencia

A prosztatatarák a férfiak második leggyakoribb rosszindulatú daganata. Az Európai Unióban körülbelül 85 ezer új eset van évente, Magyarországon körülbelül 1200 beteg hal meg prosztatatarákban minden évben. A világban 3 percenként hal meg egy beteg prosztatatarákban.

A prosztatatarák incidenciája összefügg a korrallal, hiszen idősebb korban gyakoribb, a leggyakoribb 65 és 75 év között.

Etiológia

A betegség oka ismeretlen. Eunuchok között nem fordul elő, ez a betegség androgén hormonnal lévő kapcsolatára utal. Akinek családjában prosztatatarák már előfordult, annak valószínűsége, hogy az utódok között prosztatatarák lesz, többszöröse a normál populációhoz viszonyítva.

Az incidencia bizonyára összefügg az emberi faj különbségével is, Észak-Amerikában az afro-amerikaiak között gyakoribb, mint a fehér populációban, Ázsiában alacsony az incidencia, Európán belül Skandináviában gyakoribb, mint a mediterrán országokban. Ezt jelentősen befolyásolják környezeti tényezők, esetleg táplálkozás is, mert ha ázsiai Amerikába költözik, a következő generációk incidenciája az amerikaiakéhoz felel meg.

Táplálkozási faktornak is lehet szerepe a prosztatatarák kialakulásában. Újabban a zsírban gazdag ételt is az etiológiai faktorok közé számítják. Kemopreventív anyagként elsősorban E-vitamin, szelén és cink jön szóba.

A prosztatatarák patológiája

A prosztatatarák szövettanilag legtöbbször adenocarcinoma. Rendkívül ritka a prosztatata sarcomás megbetegedése. A prosztatatarák precancerosus állapota a PIN (prosztatata intraepiteliális neoplasia). A prosztatatarák sejteinek differenciáltságát az úgynevezett Gleason score-ral jelle-

mezzük. A legdifferenciáltabbat egy, a legkevésbé differenciáltabbat ötös számmal jelölik. Egy műtéti vagy biopsziás anyagban a legdifferenciáltabb és a legkevésbé differenciáltabb mintának összegét adják meg. Ennek minimuma 2 (1+1) és maximuma 10 (5+5).

A prosztatatarák kiterjedése

A prosztatatarák kiterjedését Európában az 1997-es TNM (tumor, nyirokcsomó, metasztázis) beosztás alapján ismertjük. A „T” a daganat lokális kiterjedésének szimbóluma, „N” a nyirokcsomó, az „M” pedig a távoli metasztázis. A T_{1,2} a szervben belüli daganat kiterjedése jellemzi, míg a T_{3,4} az extracapsularis terjedés különböző mértékének jellemzője. Egy prosztatatarákos beteg diagnózisa akkor helyes, ha mind a T, mind az N, mind az M kategória jelölve van, valamint a grading, azaz a szövettani differenciáltság is. Minthogy a klinikai és a patológiai klasszifikációban lehet különbség, az utóbbit úgy jelöljük, hogy a TNM kategória elé egy kis p betűt írunk.

Tünetek

A lokális kiterjedésű prostatadaganatnak nincsenek tünetei, vagy ha vannak, azok nem specifikusak. Ilyenek a dysuria, pollakisuria, gáttáji diszkomfort, potenciazavar, haemospermia. A távoli, leggyakrabban csontmetasztázisok tünetei lehetnek keresztcsonttáji, mellkastáji csontfájdalmak.

A prosztatatarák diagnózisa

Rectalis-digitális vizsgálat

A prosztatatarák több mint kétharmada perifériás zónában található és ujjal tapintható. A prosztatatarák vagy porckemény göb, vagy kiterjed az egész mirigyre. A prosztatatarák nem érzékeny, lehet aszimmetrikus, egyenetlen felszínű.

Prosztatata specifikus antigén (PSA)

A PSA egy glycoprotein, amely szinte kizárólag a prosztatatarák epithel sejteiből ered. Ezért tehát a serumban mérhető PSA prosztatata eredetű. Mivel a PSA nem prosztatatarák, csak prosztatata specifikus, serumban emelkedett koncentrációja nem jellemző kizárólag prostatata-

rákra, benignus prostata hyperplasiában, prostatitisben is lehet emelkedett. A PSA normál értéke a mérési módszertől függően 3-4 ng/ml. Néhány százalékban normális PSA szint mellett is fordulhat elő prosztatatarák. A 4 és 10 ng/ml közötti értékek diagnosztikai nehézséget okoznak, mert ezen értékek között lehet kismértékű prostata hyperplasia, prostatagyulladás, de lehet betegség nélkül is. 10 ng/ml PSA koncentráció felett mindenképpen fokozott a gyanú prosztatatarákra, mert bár ebben a tartományban is körülbelül 25 ng/ml-ig előfordulhat még BPH-s vagy prostatitises megbetegedés, de 25ng/ml felett akár egészen több száz vagy ezres PSA koncentráció esetén a prosztatatarák valószínűsége közel 100%. A PSA koncentráció összefügg a beteg korával, a prostatata volumenével, ezért az össz PSA koncentráció értékelését néhány egyéb addicionális PSA vizsgálat segíti.

Ilyenek a következők:

a) *PSA denzitás.* Ha a PSA koncentrációt elosztjuk a prostatata ultrahanggal mért volumenével, akkor egy viszonyszámot kapunk dimenzió nélkül, melynek normálértéke 0,15 vagy annál kevesebb. Hátránya, hogy a prostatata volumen mérésének nagy a hibahatára, így a tévedési lehetőséget is magába zárja.

b) *Korspecifikus PSA.* Figyelembe kell venni a beteg korát. 45 éves korban kevesebb mint 3, míg 70 éves korban 6,5 ng/ml tekinthető normálértéknek. Hátránya még a vizsgálatnak az, hogy a 70 év feletti jelentős részének a PSA-ja 4 ng/ml alatt van.

c) *PSA velocitás.* A PSA növekedésének üteme, ami a normális esetben 0,17 ng/ml/g/év.

d) *A PSA-nak ismert egy „szabad” formája is.* A klinikai gyakorlatban elsősorban a total/szabad százalékos arányának meghatározása terjedt el, 10% alatti érték daganatgyanús.

Transrectális ultrahang

Transrectális ultrahang vizsgálat az esetek nagyobb részében vizualizálhatjuk a daganatos elváltozást. A daganatos elváltozás általában echoszegény, tehát a környezeténél

Prof. Dr. Romics Imre
Simmelweis Egyetem Budapest
Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b.

sötétebb terület. Sajnos, a vizsgálat érzékenysége magas, azaz már kis elváltozást is detektál, specificitása alacsony, ami azt jelenti, hogy más elváltozásoknak is – például gyulladás – hasonló echoképe van. A transrectális ultrahang rendkívül fontos a gyanús elváltozás lokalizálásában és a biopszia pontos célzásában.

Prostata biopszia

Daganatról csak akkor beszélhetünk, hogyha azt szövettanilag igazoltnak találjuk.

A prosztaták diagnosztikájában a következő algoritmust javasoljuk: (1. ábra)

A prosztaták szövettani diagnózisa után a legfontosabb teendő a daganat kiterjedésének meghatározása.

Első megközelítésben a daganat lehet:

- lokális (a daganat a prosztatán belül van, annak tokját, ondóhólyagokat nem érinti);
- lokálisan előrehaladt (tokot infiltrálja és/vagy az ondóhólyagot is, esetleg a regionális nyirokcsomókba áttétet ad);
- előrehaladt (távoli áttétek).

Lokális tumor kiterjedés (T)

A biopszia néhány cérvékonyaságú, nem reprezentálja a teljes prosztataszövet elváltozásait. A tapintási, az ultrahang leletből, valamint a PSA koncentrációból és a grading-ből következtethetünk a kiterjedésre.

Rendkívül fontos prognosztikai tényező az, hogy a daganat a szervben belül van-e, vagy eléri-e a prosztatátokat, ondóhólyagokat!

Nyirokcsomó metasztázisok (N)

A nyirokcsomó áttét meghatározására akkor van szükség, ha annak van klinikai relevanciája. Távoli metasztázis esetén szükségtelen erre vonatkozó vizsgálatokat végezni.

Ultrahanggal vagy CT-vel lehet kórismézni, a képalkotó eljárások tévedési aránya akár 30%-os is lehet.

10 ng/ml PSA szint alatt nyirokcsomó áttéttel nem kell számolnunk.

A legpontosabb diagnózist a laparoscóppal vagy nyílt műtét során eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálata ad.

Távoli metasztázisok (M)

A prosztaták leggyakrabban a csontokba ad metasztázist. Kórismézése scintigráfiával történik.

Mellkas röntgen elvégzése a jóval ritkább tüdőáttétek kizárása céljából rutin vizsgálat.

Diagnosztikai algoritmus:

- rectalis vizsgálat
- PSA
- transrectalis ultrahang

↓
biopszia

- csontscintigráfia (> PSA 10 ng/ml)
- mellkas röntgen
- radikális prostatectomia előtt – CT vagy MRI. Értéke mindkétnek limitált.

Negatív biopszia esetén, amennyiben a gyanú tapintás és/vagy a PSA magas koncentrációja, a biopsziát ismételni kell.

A prosztaták kezelése

A prosztaták kezelésének indikációját a betegség kiterjedése (TNM), a szövettani gradus, a beteg kora, általános állapota, PSA koncentrációja és társbetegségei határozzák meg.

Elméletileg az alacsony grádusú, kis lokalizációjú, alacsony PSA-val járó daganatot panaszmentes, idős emberben terápia nélkül is lehet hagyni. Előnye, a „lásd és figyelj” taktikának, hogy nincsenek mellékhatások, a beteg potenciája, ha volt, megmarad és mindenképpen olcsó. Veszélye, hogy a szoros kontroll ellenére is a betegség progrediál és a beteget bizonytalanságban hagyja, hogy daganatos betegsége kezelés nélkül marad.

Lokális daganat kezelése

1. Radikális prostatectomia.

A műtét lényege, hogy a prosztatát az ondóhólyagokkal együtt eltávolítjuk. A húgycsövet a sphinctertől proximálisan a prostata apex alatt átvágjuk, és ezt egyesítjük a hólyaggal.

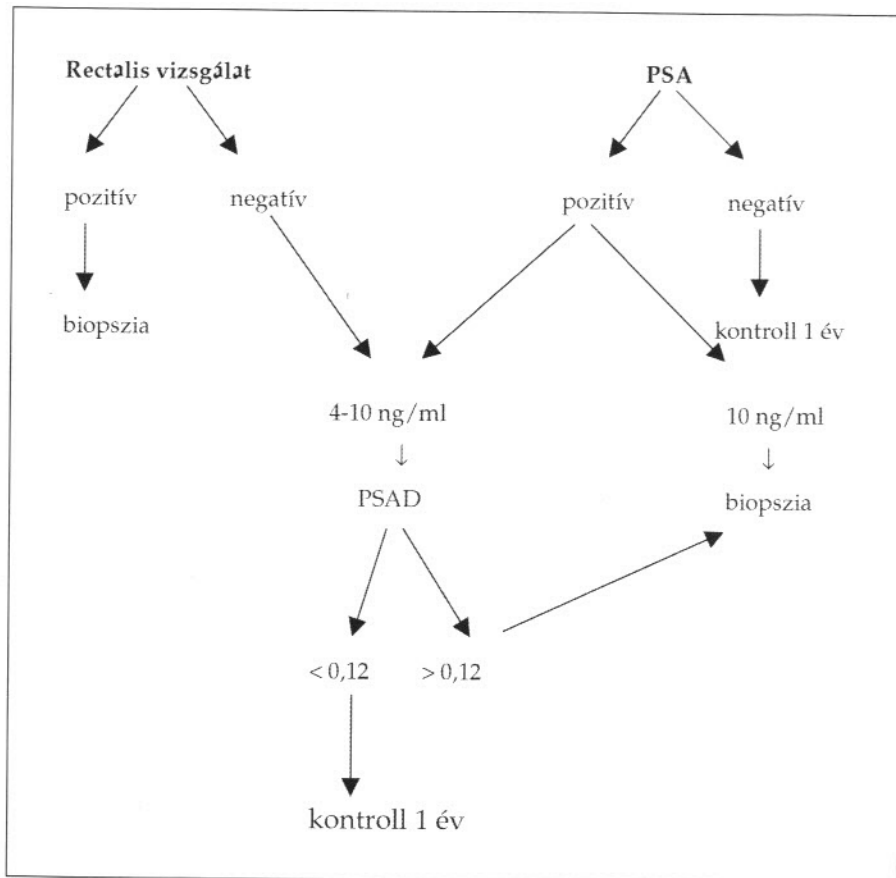
A műtét előnye, ha az radikálisan elvégezhető, a beteg valóban daganatmentes lesz.

Műtéti indikáció

Műtét indikált, ha az a preoperatív vizsgálatok alapján kuratív eredménnyel jár;

- a daganat a szervben lokalizált
- nyirokcsomó és távoli áttét kizárható
- a szövettani grade nem több mint 7
- várható élettartam 10 év
- kedvező komorbiditási tényezők

1. ábra



Radikális prostatectomia után, ha a műtét radikális volt, PSA szint nem mérhető.

A műtétnek egyéb komplikációi is lehetnek, melynek irodalmi értékeit az alábbi táblázatban ismertetjük.

Műtéti komplikációk	Incidencia (%)
perioperatív halálozás	0-2
intraoperatív vérzés	1-10
impotencia	20-100
súlyos inkontinencia	0-15
enyhe (stress) inkontinencia	4-50
anastomozis szűkület	1-10
végbél sérülés	0-5

A potenciavesztést kedvezően befolyásolhatjuk intracavernosus injekció kezeléssel, esetenként sildenafilal. Penis protézis is szóba jöhet.

A kontinencia zavarok akár 2 év múlva is javulhatnak. Gyógyszeres, elektrostimulációs kezelés gyorsítja a javulást.

Az anastomozis szűkület urethro-tomiával megoldható.

A radikális prostatectomiát követő 10 éves túlélés 90-95%-os is lehet.

2. Sugárterápia

A konvencionális külső besugárzás lehet a radikális műtét alternatívája, indikált lehet lokális prosztatákarcinómában is.

Tízéves túlélés 70-90%-os, a műtéti eredményeknél alacsonyabb.

Mellékhatások sugárterápia után is előfordulnak. Ezek: potenciavesztés, húgycsőszűkület, sugárcystitis, proctitis, sipolyok.

Az újabb 3 dimenziális konformális sugárterápia eredményei biztatóak.

Az intersticiális sugárterápia (brachy terápia) a közeljövő terápiás lehetőség.

3) Hormonális kezelés

Ebbe a csoportba tartoznak mindazok a betegek, akik – leegyszerűsítve – nem operálhatók.

- Előrehaladott T₃ N_x N₀ M₁.
- Metasztatikus betegek T_x N_x M₁.
- Radikális prostatectomia utáni PSA szint megmaradása vagy újra mérhetővé válása esetén (adjuváns terápia).
- Sugárterápia kiegészítőjeként (adjuváns terápia).

A prosztatarák hormonkezelésének a módja és célja: androgén depriváció.

Milyen módon érhetjük ezt el?

a) Sebészi castratio

A here eredetű androgén források eltávolításával igen alacsony tesztosteron szint érhető el. Ez irreverzibilis, de a beteg mentes lehet a rendszeres gyógyszereszedéstől.

b) Kémiai castratio

LHRH analógok (luteinizáló hormon releasing hormon analogok) helyettesíthetik a sebészi castratiót.

Előnyük a sebészi castratioval szemben, hogy a herék megmaradnak – bár a kezelés alatt sorvadnak –, és a kezelés reverzibilis. Egy, kettő és három hónapos depot kiszerelések vannak forgalomban.

c) Antiandrogének

Míg a sebészi és a kémiai castratio-

val a here eredetű androgének suppressióját érjük el, antiandrogének az androgének hatását sejtszinten gátolják, hatásukra a dihidrotestosztéron nem alakul át tesztosztérónná.

Mono antiandrogén kezelés indikációja lehet:

- fiatal, potenciáját megőrizni kívánó beteg, nem metastatikus, alacsony grádusú tumorról
- általában jó prognózisú beteg (alacsony gradus, nem magas PSA, lokálisan előrehaladt stage)

Progresszió esetén gyakran az antiandrogén elvonással (withdrawal phenomén) kerül a beteg remisszióba.

d) Total androgen blokád (TAB)

Maximális vagy totális androgén blokád alatt értjük, ha antiandrogént kombináljuk sebészi vagy kémiai castratioval.

Indikációja:

- kiterjedt tumor metastázisokkal
- ha monoterápia mellett progresszió lép fel.

Másodlagos kezelési lehetőségek

Hormonkezelés alatt fellépő progresszió esetén, úgynevezett hormonrezisztencia alakul ki, és terápiváltásra van szükség.

a) Estramustin

Ösztrogén és mustárnitrogén (citosztatikum) keveréke. Bár a másodlagos szerek között tárgyaljuk, panaszokat okozó csontmetasztázis esetén primer kezelésként is drámai javulás érhető el rövid időn belül.

Intravénás kezelést követően orá-

1. táblázat

Kezelés	Komplikáció	Kezelése
Castratio	hőhullámok, gynecomastia potenciazavar	cloridin, megestrol acetat
LHRH analogok	hőhullámok gynecomastia potenciazavar	bevezető antiandrogén kezelés után LHRH kezelés
Antiandrogének	hepatotoxicitás potenciazavar (később)	
Estramustin	gasztrointesztinális zavarok gynecomastia	emlőbesugárzás

lis terápiára térünk át. Mind primer, mind secunder Estramustin kezelés után PSA szint csökkenést érünk el szubjektív javulás mellett.

Az 1. táblázatban összefoglaljuk a gyógyszeres kezelés leggyakoribb mellékhatásait.

Kiegészítő terápiás lehetőségek

Hormonrezisztens prosztaták újabb kezelési lehetőségei a taxánok, melyeket mono- vagy kombinált terápiában alkalmazunk, hasonlóan az estramustin foszfátokkal adott kombinációkkal.

A következő citosztatikumok jöhetnek még szóba: vinblastin, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid, methotrexat, 5 FU.

Vizelési nehézség, vagy totális vizelethétkedés esetén szükséges a

prosztata transurethralis rezekciója.

Gerincmetasztázisok esetén fellépő gyöki fájdalmakra besugárzás hatásos lehet.

Csontmetasztázisok kezelésére az utóbbi időben bisphosphonátokat alkalmazunk.

Betegkövetés, prognosztikai faktorok

A kezelés során a rendszeres monitorozás legfontosabb paramétere a PSA koncentráció.

A prosztaták gyakran okoz obstrukciót, ezért a vizeletáramlást és a reziduumot is vizsgálni kell.

A progresszió gyakran ureter obstrukcióval jár, ezért a vesék ultrahangvizsgálata is szükséges. Ilyen esetekben nephrostomia útján vezetjük el a vizeletet.

Csonttátek esetén az alkalikus foszfatase aktivitás ad információt.

A rendszeres csontscintigráfia vizsgálatnak a PSA alkalmazása óta nincs létjogosultsága.

A betegség lefolyása a kórismezés idején csak nagy bizonytalansággal ítéltethető meg.

A betegség kiterjedése, a sejtek differenciáltsága és a kezdeti PSA érték általában jól korrelál a túléléssel, de egyénre vonatkozóan vannak kivételek.

Fontos a kezelés kezdete utáni PSA érték, ha az a 3. hónapban eléri a normálértéket, a betegség jó prognózisú.

Egyes betegek hosszú évekig is élnek progresszió nélkül, alacsony PSA értékkel, másoknál hamar kialakul a hormonrezisztencia.

Dr. Pánovics József

A prosztatagyulladás

Az alsó húgyúti panaszokkal jelentkező férfiak (18-65 év között) több mint 25%-ban fordul elő prostatitis. A férfiak 35%-a az élete során legalább egy alkalommal találkozik a prostatitis tüneteivel.

A betegség incidenciája 6%, a prevalenciája 8-10%. A szövettani vizsgálatokon alapuló prevalencia vizsgálati aránya széles határok között mozog (35-98%). A krónikus prostatitis szindróma hasonló hatással van az életminőségre, mint az angina pectoris, a myocardialis infarctus, vagy a Crohn betegség.

A prostatitis etiológiájában az infekciónak, az automimmunitásnak, stressznek, hormonális tényezőknek tulajdonítanak szerepet, de más tényezőknek is (prosztatába került urátkristályok, prosztata kövek felszínen kialakult biofilmek, emelkedett intraprostatikus nyomás – mely miatt intraprostatikus reflux lehetséges –, hólyagnyak inkomplett relaxációja, sphinter externus kórosan emelkedett zárónyomása).

Az elmúlt évtizedekben a prostatitis szindrómát különböző csoportokra osztották. Az utolsó beosztást 1995-ben *National Institute of Health*

/NIH/, *National Institute of Diabetes Digestive Kidney Diseases* prostatitis konszenzus ülést szerveztek a marylandi Bethesdában. (1. ábra). Az 1998-as *International Prostatitis Collaborative Network* (IPCN) 3 évi kutató és klinikai munka után értékelt a besorolást, használhatónak ítélték meg. A prostatitist 4 csoportra sorolták be.

A szimptomatikus csoportba az akut, krónikus bakteriális prostatitist, a kismencedei fájdalom szindrómát soroljuk, az aszimptomatikus csoportba az aszimptomatikus prostatitist tartozik.

1. Akut bakteriális prostatitis

Etiológia: a gyulladást Gram negatív és pozitív kórokozók okozzák, melyek urethra felől ascendálva jutnak a prosztatába, de juthatnak kórokozók lymphogen, haematogen úton is a mirigybe. Iatrogen sérülést követően kialakulhat állandó katéter behelyezése, eszközös beavatkozások után kanalikuláris úton is.

Patológia: a mirigyekben és körülöttük leucocytas infiltratio látható, az acinusokban és ductusokban leöködött elpusztult sejtek maradványai, plasmasejtes és lymphocytas infiltratio figyelhető meg, a mirigyekben a környezetükbe diffúz oedema és a hyperemia a stromában, microabscessusok korán észlelhetők.

Tünetei: az általános gyulladási tünetek mellett (láz, hidegrázás, ál-

talános rossz közérzet) alhasi fájdalom, dysuria, stranguria a legfontosabb panaszok. A dysuria a vizelet retenció kialakulására hívhatja fel a figyelmet.

Diagnózis: a rektális digitális vizsgálat során megnagyobbodott, sima felszínű, a rektumba beemelkedő, érzékeny prosztata tapintható, fluktuáció nem észlelhető. A vizelet üledékben pyuria, microhameaturia figyelhető meg. A vérképben leucocytosis, balratolódás látható. A transrektális ultrahang vizsgálat során a prosztata inhomogen, echoszegény, intraprostatikus tályog kialakulása esetén belső echokat tartalmazó folyadékkal telt képlet látható benne. A hasi ultrahang vizsgálat a vizelet retenció is megmérhető, követhető. A vizelet bakteriológiai vizsgálat kórokozót igazolhatja.

Terápia. Vizeleterenció esetén epicystomiát helyezünk be. A vizelet bakteriológiai vizsgálat megérkezéséig kinolont vagy amynoglycosidot kezdünk, non-steroid gyulladáscsökkentő adása mellett. A kórokozók kimutatásának eredménye alapján olyan antibiotikumot kell választanunk, mely megfelelő antibakteriális aktivitással, megfelelő szöveti szinttel rendelkezik mind a stromában mind a szekretumban, így kis molekulásúlyúnak, lipoid oldékonynak, jó hatásúnak alkalikus közegben. Ilyen antibiotikumok a

Dr. Pánovics József
Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar
Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői u.78/b.