

**<PRIVATE>Incidencia**

? 2. Mo. 1200 +/- év. ? +/- 3 perc. Max. 65-75 év.

**Etiológia:**

Oka ?. Eunuchban Ø (androgén-kapcsolat?). Faktorok: genetika (familiaris halmozódás; rasszok: afro > europid > mongoloid), égvö (Skandinávia > mediterrán), életmód (kivándorolt ázsiai), étel (zsír fokoz, E-vitamin, Se, Zn véd).

**Patológia:**

Ált. Adenocarcinoma, ritkán sarcoma. Precancerosai: PIN (prostata intraepithelialis neoplasia), AAT (atípusos adenomatosus hyperplasia). Grading (differenciáltság): Gleason score (0-5), Gleason sum (2-10, a legdifferenciáltabb és a legkevésbé differenciáltabb minta összeg).

**Kiterjedés (staging):**

Európai '97-es TNM beosztás. T1,2 szervben belüli, T3,4 extracapsularis terjedésű. Klinikai és pathológiai klasszifikációban lehet különbség, ezért az utóbbi jelölése: kis p betű.

**Tünetek:**

Nincs ® irritatio ® obstuctio (dysuria, pollakisuria, gáttáji diszkomfort, potenciazavar, haemospermia) ® csontmetasztázis (reumás fájdalmak).

**A prosztatatarák diagnóza:***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.

*Prostata specifikus antigén (PSA)*

A PSA egy glycoprotein, amely szinte kizárólag a prosztatatarák epithel sejtjeiből ered. Ezért tehát a serumban mérhető PSA prostata eredetű. 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 25 ng/ml felett akár egészen több száz vagy ezres PSA koncentráció esetén a prosztatatarák valószínűsége közel 100%. A PSA koncentráció összefügg a beteg korával, a prostata volumenével, ezért az össz PSA koncentráció értékelését néhány egyéb addicionális PSA vizsgálat segíti:

a) *PSA denzitás*. Ha a PSA koncentrációt elosztjuk a prostata ultrahanggal mért volumenével, akkor egy viszonyszámot kapunk dimenzió nélkül, melynek normálértéke 0,15 vagy annál kevesebb. Hátránya, hogy a prostata 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 felettiek jelentős részének a PSA-ja 4 ng/ml alatt van.

c) *PSA velicitás*. 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 vizsgálattal az esetek nagyobb részében vizualizálhatjuk a daganatos elváltozást. A daganatos elváltozás általában echoszegény, tehát a környezeténél 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 prosztatatarák diagnosztikájában a következő algoritmust javasoljuk: (1. ábra)

**A daganat kiterjedésének meghatározása:**

Első megközelítésben a daganat lehet:

- lokális (a daganat a prostatán 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 prostataszövet 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 prostatatokat, ondóhólyagokat!

*Nyirokcsomó metastázisok (N)*

A nyirokcsomó áttét meghatározására akkor van szükség, ha annak van klinikai relevanciája. Távoli metastázis 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

laparoscoppal vagy nyílt műtét során eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálata ad.

#### *Távoli metasztázisok (M)*

A prosztatarák leggyakrabban a csontokba ad metasztázist. Kórismézése scintigráfiával történik. Mellkas röntgen elvégzése a jóval ritkább tüdőáttétek kizárása céljából rutin vizsgálat.

#### **Diagnosztikai algoritmus:**

1. rectalis vizsgálat
2. PSA
3. transrectalis ultrahang
4. biopszia
5. csontscintigráfia (> PSA 10 ng/ml)
6. mellkas röntgen
7. radikális prostatectomia előtt CT vagy MRI. Értéke mindkettőnek limitált.
8. Negatív biopszia esetén, ha gyanús a tapintás és/vagy a PSA magas, a biopsziát ismételni kell.

#### **A prosztatarák kezelése:**

A prosztatarák 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 „várj 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.

#### **1. Elsődleges kezelési lehetőségek**

##### *1. Radikális prostatectomia*

A műtét lényege, hogy a prosztátát az ondóhólyagokkal együtt eltávolítjuk. A húgycsövet a sphinctertől proximálisan a prosztata apex alatt átvágjuk, és ezt egyesítjük a hólyaggal. A műtét előnyei, ha az radikális elvégezhető, a beteg valóban daganatmentes lesz.

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 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.

##### **2 Műtėti Incidencia komplikációk (%)**

- impotencia 20-100
- enyhe (stress) inkontinencia 4-50
- súlyos inkontinencia 0-15
- intraoperatív vérzés 1-10
- anastomózis szűkület 1-10
- végbélsérülés 0-5
- perioperatív halálozás 0-2

1A potenciavesztést kedvezően befolyásolhatjuk intracavernosus injekció kezeléssel, esetenként sildenafil. Penis protézis is szóba jöhet. A kontinencia zavarok akár 2 év múlva is javulhatnak. Gyógyszeres, elektrostimulációs kezelés gyorsítja a javulást. Az anastomózis szűkület urethrotomiával megoldható. A radikális prostatectomiát követő 10 éves túlélés 90-95%-os is lehet.

##### **22. Sugárterápia**

3A konvencionális külső besugárzás lehet a radikális műtét alternatívája, indikált lehet lokális prosztatacarcinómában is. Tízéves túlélés 70-90%-os, a műtėti eredményeknél alacsonyabb. Mellékhatások sugárterápia után is előfordulnak. Ezek: potenciavesztés, húgycsősűkület, sugárcystitis, proctitis, sipolyok. Az újabb 3 dimenzionális konformális sugárterápia eredményei biztatóak. Az intersticiális sugárterápia (brachy terápia) a közeljövő terápiás lehetősége.

##### **43) Hormonális kezelés**

5Ebbe a csoportba tartoznak mindazok a betegek, akik - leegyszerűsítve - nem operálhatók.

- Előrehaladott T3NxN0M+
- Metasztatikus betegek TxNxM+
- 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 kiszerezések vannak forgalomban. *c) Antiandrogének* Míg a sebészi és a kémiai castratioval a here eredetű androgének suppressióját érjük el, antiandrogének az androgének hatását sejszinten gátolják, hatásukra a dihidrotestosteron nem

alakul át testosteronná. Mono antiandrogén kezelés indikációja lehet:

- fiatal, potenciáját megőrizni kívánó beteg, nem metasztatikus, alacsony grádusú tumorral
- 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 blokádnak (TAB)* Maximális vagy totális androgén blokádnak alatt értjük, ha antiandrogént kombináljuk sebészi vagy kémiai castratioval.

Indikációja:

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

## 2. Másodlagos kezelési lehetőségek

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

*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 orális 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.

## 3. Kiegészítő terápiás lehetőségek

Hormonrezisztens prosztatarák újabb kezelési lehetőségei a taxánok, melyeket mono- vagy kombinált terápiában alkalmazunk, hasonlatosan az estramustin foszfátokkal adott kombinációkkal. A következő citosztatikumok jöhetnek még szóba: vinblastin, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid, methotrexat, 5 FU.

Vizelési nehézség, vagy totális vizeletrekedés esetén szükséges a prosztata transurethralis rezekciója. Gerincmetasztázisok esetén fellépő gyöki fájdalomra besugárzás hatásos lehet.

Csontmetasztázisok kezelésére az utóbbi időben bisphosphonátokat alkalmazunk.

## 4. Kezelési komplikáció kezelése:

Castratio ® hőhullámok ® cloridin,

Megestrol ® gynecomastia, potenciazavar ® acetat

LHRH analogok ® potenciazavar, hőhullámok

Antiandrogének ® hepatotoxicitás, potenciazavar, gasztrointesztinális zavarok

Estramustin ® gynecomastia ® emlőbesugárzás

## Betegkövetés, prognosztikai faktorok:

A kezelés során a rendszeres monitorozás legfontosabb paramétere a PSA koncentráció. A prosztatarák 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. Csontáttétek esetén az alkalikus foszfatase aktivitás ad információt. A rendszeres csontscintigráfia vizsgálatnak a PSA alkalmazása óta nincs létjogosultsága. A betegség lefolyása a kórismézés 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.