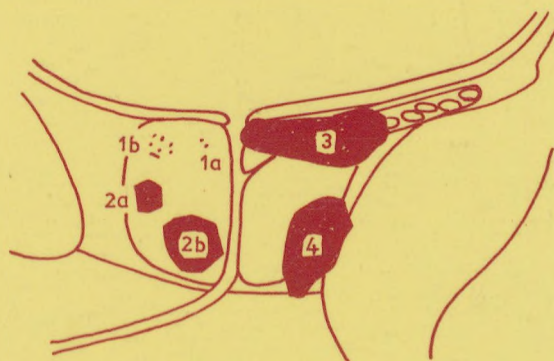


Az uroonkológia aktuális kérdései

A prosztatarák diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

Romics Imre és Mark Goepel



Akadémiai Kiadó, Budapest

**A prosztatatarák
diagnosztikája
és terápiája**

***Köszönettel tartozunk a SCHERING-PLOUGH/ESSEX CHEMIE EAST AG,
az ABBOTT, a BYK BÜRO BUDAPEST és a ZENECA cégeknek
a könyv megjelenéséhez nyújtott segítségért***

78 447

110013

Az uroonkológia aktuális kérdései

A prosztatatarák diagnosztikája és terápiája

Szerkesztette

Romics Imre és Mark Goepel

MTAK



***Akadémiai Kiadó
Budapest***



Az angol és német tanulmányokat fordította

Birtalan Győző

508918

NYELV
TUDOMÁNYOS AKADEMIA
KÖNYVTÁRA

© Romics I.–Goepel, M. 1995

© Fordító: Birtalan Gy. 1995

ISBN 963 05 6901 9

ISSN 1217-517 X

Kiadja az Akadémiai Kiadó
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19-35.

Minden jog fenntartva

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó igazgatója
Felelős vezető: Zöld Ferenc
A nyomdai munkálatokat az Akadémiai Nyomda végezte
Budapest, 1995
Nyomdai táskaszám: 24019
Felelős szerkesztő: Polyánszky Piroska
Műszaki szerkesztő: Merkly László
A fedéltervet Kerek Imréné készítette
Készült 11,44 (A/5) ív terjedelemben

Printed in Hungary

M. TUD. AKADEMIA KÖNYVTÁRA
Könyvtár 989.8.../19 95.... SZ.

A könyv szerzői

- Al-Enzawi, Samir – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Bach, Dietmar Prof. – St. Agnes Hospital, Urologische Klinik
46399 Bocholt, Barloer Weg 125.
- Goepel, Mark Oberarzt – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Haas, Gabriel Prof. – Section of Urological Oncology, Dept. of Urology,
Wayne State University School of Medicine
Suite 1017, Harper Professional Building, 4160 John R. Road Detroit, MI
48201
- Hautkappe, Andreas – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Krege, Suzanne – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Otto, Thomas Oberarzt – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Németh György Prof. – Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Sugárte-
rápiás Tanszék
1525 Budapest, Pf. 21.
- Recker, Franz – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Rembrink, Klaus – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.
- Romics Imre ov. főorvos – Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet
1027 Budapest, Frankel Leo út 17–19.
- Rübben, Herbert Prof. – Universitätsklinikum Essen, Urologische Klinik
45122 Essen, Hufelandstr. 55.

Szende Béla Prof. – Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Kórbon-
tani és Kísérletes Rákkutató Intézet
1085 Budapest, Üllői út 26.
Vass László főorvos – Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kórbonctan–Kórszö-
vettan és Citológia Osztály
2143 Kerepestarcsa, Semmelweis tér 1.

Tartalom

Előszó	9
Ajánlás	11
Bevezetés	13
G. P. HAAS: A prosztatatarák epidemiológiája	15
VASS L.: A prosztatatarák biopsziás diagnosztikai lehetőségei	29
SZENDE B.: A prosztatatarák terápiája nyomán bekövetkező morfológiai változások	39
ROMICS I.: A rectalis digitális tapintás jelentősége a prosztatatarák kórismézésében	46
ROMICS I.: A prosztata ultrahangvizsgálata	49
ROMICS I.: A prosztata specifikus antigén klinikai alkalmazása	59
M. GOEPEL-T. OTTO-K. REMBRINK-H. RÜBBEN: Az incidentális prosztatatarák diagnosztikája és terápiája	75
F. RECKER-M. GOEPEL: A radikális prostatectomia indikációja és technikája	81
S. KREGE-M. GOEPEL: A lokálisan kiterjedt prosztatatarák terápiája (T1-3, N0, M0)	86

S. KREGE–M. GOEPEL–T. OTTO: Az előrehaladott prosztatatarák hormonterápiája	91
T. OTTO–M. GOEPEL–S. AL-ENZAWI–D. BACH: A hormonrefrakter prosztatatarák szisztémás terápiája	95
A. HAUTKAPPE–H. RÜBBEN: Az előrehaladott prosztatatarák szupportív terápiája	100
NÉMETH GY.: A prosztatatarák sugárterápiája	112

Előszó

A prosztatarák a férfiak rosszindulatú daganatainak sorában – gyakoriság tekintetében – az élen halad. Tömeges előfordulása parancsolóan előírja a kutatók és a klinikusok számára, hogy rendszeresen beszámoljanak azokról az eredményekről, amelyeket az utóbbi időben elértek.

Ezért örömmel vettem kezembe ezt a tanulmánykötetet, melynek mondanivalója új és korszerű. Romics Imre Professzor, a kérdés szakavatott ismerője, kitűnően válogatta meg az egyes fejezetek szerzőit és Ő maga is fontos témák társszerzője. A kötetet nemzetközi szerzőgárda nevei fémjelzik. Német, magyar és egyesült államokbeli kutatók tanulmányai foglalják össze tízenhárom fejezetben a prosztatarák főként, klinikai ellátásának tapasztalatait, eredményeit.

Az epidemiológia, a diagnosztika és a terápia minden kérdése tárgyalásra kerül. Különös figyelmet szentel a kötet a „prostate specific antigen” (PSA) kérdésének. Kitűnő patológiai összefoglalást is olvashatunk a kötetben.

Mindenkinek ajánlható ez a könyv, aki urológiai daganatos betegekkel foglalkozik.

Budapest, 1995. febr. 15.

Prof. Eckhardt Sándor
akadémikus, a UICC Elnöke

Ajánlás

Ez a könyv a német és a magyar urológiai társaság több esztendeje tartó termékeny együttműködésének eredményét mutatja be. Dr. Romics Imre professzor, és a Magyar Onkológusok Társasága Uroonkológiai Szekciójának titkára irányításával a 90-es évek kezdetétől rendszeresen tartanak közös rendezvényeket Budapesten.

1994 tavaszán a prosztatatacarcinómával, e kötet témájával foglalkoztak, és azt valamennyi releváns vonatkozásban megtárgyalták. A szimpózium írásban lefektetett eredményei ebben a kötetben olvashatók.

A prosztatatarák mint terápiás entitás az urológusok számára azért olyan lényeges, mert a férfiak között előforduló rosszindulatú daganatok között a második helyen áll. Európában a karcinómák által előidézett halálesetek rangsorában a prosztatatarák a harmadik helyet foglalja el. A diagnózis felállításkor az érintettek többségénél a betegség már előrehaladott szakaszban van, és a radikális műtéti megoldásra nincs többé lehetőség. A beavatkozás megtervezésében számításba kell venni a betegség mindenkori biológiai tumoraktivitását, hogy a klinikailag tünetszegény stádiumban mind a túl-, mind az alulkezelést elkerüljék.

A prosztatatarák különböző stádiumaiban a terápia megválasztásánál tekintetbe kell venni az aktuális túlélési rátát csakúgy, mint a terápiából következő lehetséges életminőség-romlást. Ezeket a kérdéseket a kezelés eldöntésekor egy részletes orvos-beteg párbeszédben indokolt tisztázni. Emellett az urológusoknak rendelkezniük kell e betegség oki és tüneti terápiájának valamennyi eszközével, ideértve a különböző fájdalomcsillapítókat is, melyeknek birtokában döntenek felhasználásukról a preterminális és terminális stádiumban.

E könyv szerkesztőinek és a közreműködő szerzőknek jelentős lépése a közös eredmények magyar nyelvterületen való publikálása. A magam részéről a német és a magyar urológusok szimpózium-sorozatának még hosszú jövőt kívánok.

Essen, 1995. április

Prof. Herbert Rübber

az Esseni Urológiai Klinika igazgatója
a Német Urológus Társaság főtitkára

Bevezetés

Az *Uroonkológia aktuális kérdései* alcímmel 1993-ban megjelent könyvünkben a hólyagdaganatok legfontosabb diagnosztikai és terápiás kérdéseit foglaltuk össze egy Budapesten tartott szimpózium anyagából. Jelen könyvünkben a prosztaták aktuális diagnosztikai és terápiás lehetőségeit tárgyaló tudományos ülésen elhangzottakat – jelentős kiegészítéssel – tárjuk az olvasó elé.

A prosztaták a férfiak második leggyakoribb daganata. Az utóbbi tíz évben jelentős diagnosztikai előrelépést jelentett a prostata specifikus antigén és a transrectalis ultrahang alkalmazásának elterjedése. A terápiás lehetőségek széles skálája ismert az irodalomból, a „wait and see”-től a sugárterápián, különböző mono- és kombinált gyógyszeres terápián keresztül a radikális prostatectomiáig.

A könyv alapjául szolgáló szimpózium – mint korábban is – német barátaink szakmai és anyagi segítségével jött létre továbbképző céllal, hogy a fent említett diagnosztikus és terápiás lehetőségek útvesztőiben a prosztaták iránt érdeklődőket eligazítsa, és az aktuális álláspontokról tiszta képet kapjanak.

A szimpóziumot a hazai cégek közül az Essex Chemie és CO ORD–MED támogatta.

A könyv minden munkatársa nevében is tisztelettel ajánljuk könyvünket az olvasónak.

Budapest és Essen, 1995. február

a szerkesztők
Dr. Romics Imre Dr. Mark Goepel

A prosztatatarák epidemiológiája

G. P. Haas

A prosztatatarák a leggyakrabban diagnosztizált malignus betegség az amerikai férfiak között, és előfordulási gyakorisága emelkedőben van világszerte [1, 2]. Az életkorhoz kötött incidencia aránya a földrajzi elhelyezkedés és az etnikai csoportok vonatkozásában eltérő. 1993-ban az Amerikai Egyesült Államokban 165 000 új prosztatatarák esetet prognosztizáltak, és az ebben a betegségben elhaltak száma 1995-ben várhatóan 35 000 lesz [3].

A fekete bőrű amerikai férfiak között e betegség halálozási aránya 50%-kal magasabb, mint a fehér bőrűek esetében [4]. A klinikai előfordulás a keleti népesség körében alacsony; a legmagasabb viszont Skandináviában [3]. Az életkorhoz kötött halálozási arány a japán férfiak körében 3,5/100 000 fő, az USA férfi lakosságában 15,7/100 000 fő [3]. Azoknál a japán férfiaknál azonban, akik az Egyesült Államokban telepedtek le, magasabb halálozási arány mutatható ki, mely előfordulási érték megközelíti az amerikai férfiaknál regisztrált adatokat [5–8].

A prosztatatarák klinikai előfordulása a világon igen eltérő, ugyanakkor a latens vagy a szövettani karcinóma incidenciája hasonló. A föld egész területéről gyűjtött boncolási adatokból kiderül, hogy a prosztatatarákot szövettanilag néhány ritka esetben először a 30 év körüliek anyagából diagnosztizálják, majd az életkor növekedésével ezek az adatok egyre gyakoribbá válnak [9, 10]. A 80–90 éves férfiaknál a boncolás szövettanilag 70–90%-ban tumort mutat ki, nemzeti eredetükre való tekintet nélkül [9–10]. Az esetek többségében ezek a daganatok mikroszkopikus méretűek és klinikailag felismerhetetlenek maradnak. Ezek az adatok igazolják, hogy míg a betegség klinikai előfordulása világszerte eltérő, a prosztatatarák prevalenciája hasonló [1]. Noha a rák előfordulása a földrajzi régiók szerint különböző, összességében a betegség megjelenése globálisan halmozódik, és lassan növekszik a mortalitása is. E növekedés okát még nem ismerik, de már számos hipotézis alakult ki vele kapcsolatban. Lehetségesnek tartják, hogy a diagnosztika tökéletesített módszerei, mint a prosztata specifikus antigén (PSA) koncent-

rációjának mérése vagy a transrectalis ultrahang-vizsgálat, illetve az e vizsgálatokhoz való hozzáférhetőség eredményezték, hogy magasabb arányban fedezték fel a megelőzően rejtve maradt daganatot. Miután a közérdeklődés fokozódó mértékben fordult a prosztaták problémáik felé, egyre több beteg kívánja e kérdés tisztázását, és egyre több orvos végezteti el a javasolt diagnosztikus vizsgálatokat. Lehetséges az is, hogy az étrendi szokások megváltozása, esetleg az ipari eredetű karcinogének hatása játszik szerepet a betegség prevalenciájának általános emelkedésében. A várható életkor világszerte tapasztalható növekedése, az egyéb halálokok visszaszorulásával azt eredményezheti, hogy több beteg élheti meg a prosztatákarcinóma kialakulásának időszakát. A prosztaták ilyenformán egy növekvő globális egészségügyi problémakör, foglalkoznunk kell epidemiológiájával, patogenezisével és biológiájával ahhoz, hogy jobban tájékozódjunk a diagnosztika, a megelőzés és a kezelés kérdéseiben. Ebben a fejezetben megtárgyaljuk a prosztaták epidemiológiájáról szerzett ismereteinket, különös tekintettel a rizikófaktorokra.

1. Életkor

A prosztaták incidenciája és prevalenciája az életkorral növekszik. 50 év felett az előfordulás és a halálozási arány majdnem exponenciálisan fokozódik. A 65 év alatti korosztályban a korhoz kötött ráta 20,5/100 000 fő, a 65 év felettek csoportjában ez az érték 819/100 000 fő. A 75 évesnél idősebb férfiak között több mint 1%-ban diagnosztizálnak prosztatákarcinómát. Becslések szerint, születéstől számított várható élettartamot tekintve, az Egyesült Államokban élők 8%-ánál diagnosztizálják a prosztatákat. E betegség halmozódása szorosabban függ össze az életkorral, mint bármely más malignus kórkép, és az idősebbek számának növekedésével, továbbá a várható életkor meghosszabbításával egyre nagyobb problémát jelent a jövőben.

2. Családi anamnézis

Nyilvánvalóvá vált, hogy a prosztaták előfordulása halmozódik a betegségben szenvedő férfiak rokonságában, és a betegségnek örökléses komponense is van. A prosztatákat többször állapították meg olyan férfiaknál, akiknek a rokonai között mellrákos betegek fordultak elő [11, 12]. Cannon és munkatársai a prosztatákarcinóma családi halmozódását írták le az

Utahban élő mormonok között [13]. Szorosabb családi halmozódást észleltek a prosztatatarákosoknál, mint amilyent a vastagbél- és az emlőkarcinóma esetében, amely tumorféleségeknél a fenti tény jól ismert. Spitz és munkatársai kimutatták, hogy ebben az összefüggésben az első fokú rokonság 2,4-szeres kockázatot jelent [14]. Izlandban a relatív kockázat másfélszeresére nőtt [12]. Carter és munkatársai megállapították, hogy azoknál a férfiaknál, akiknek apja vagy férfitestvére prosztatatarákban szenvedett, 15%-ban diagnosztizálták a betegséget, negatív anamnézis esetén viszont csak 8%-ban. A rák rizikója a megbetegedett rokonok számának arányában növekszik. A különböző statisztikai elemzések kimutatták, hogy néhány korán kifejlődő prosztatatarák-féleség domináns autoszomális módon öröklhető [15, 16]. A prosztatatacarcinóma heterogén betegség, amelyben számos kromoszóma-rendellenesség mutatható ki, feltehetően patogén jelentőséggel, de ezek között biztos, hogy nem mind öröklött. A sporadikusan előforduló prosztatatarákhoz viszonyítva, az örökléses faktorok kis százalékarányban, lehetséges, hogy az összes esetek 9%-ában játszanak szerepet [16]. Mindazonáltal az öröklés jelentős kockázati tényező, különösen a korai életkorban fellépő betegségek esetében. Indokolt tehát felhívni a figyelmet arra, hogy azoknál, akiknél prosztatatarákot diagnosztizáltak a férfi rokonok között, potenciálisan megnőtt e betegség kialakulásának kockázata.

3. Faj

Sok epidemiológiai adat igazolja, hogy a klinikai prosztatatarák előfordulási gyakorisága és mortalitása nagyon alacsony a keleti emberek között, több fordul elő a skandináv lakosság körében és a legtöbb esetet az Egyesült Államok néger férfiai között találjuk [5, 17]. Nagyon fontos lenne tudni, vajon genetikai vagy környezeti okok felelősek-e ezért a markáns különbségért, de erre vonatkozó bizonyító adataink nincsenek. Köztudott, hogy ha a natív népesség egy másik régióba költözik, néhány nemzedékváltás után az uralkodó incidenciacsint megközelíti az új helyre jellemző értéket. Ebből az következik, hogy a környezeti tényezők jelentős szerepet játszanak a betegség kialakulásában [8]. Ezzel szemben az amerikai sötét bőrű férfiak incidenciája 50%-kal, mortalitása 85%-kal magasabb e betegségre vonatkoztatva, mint az azonos földrajzi környezetben élő fehér bőrű férfiaké [18, 19]. Ezek az adatok érvényesek az életkor, a társadalmi-gazdasági hovatartozás, a műveltség és a betegségi fokozat összehasonlításaiban is. A sötét bőrű férfiaknak a diagnózis felállításától kezdve rosszabbak a kilátásaik (40%-kal több esélyük van az áttétel kialakulására), magasabb a halálozási arányuk a fehér emberekéhez képest, akkor is, ha azok betegségi fokozata egyezik az

övékével [4, 18, 19]. Miután a latens prosztatarák prevalenciája a különböző faji és földrajzi csoportokban hasonló, ésszerű a feltételezés, hogy bizonyos csoportok fogékonyabbak a serkentő tényezőkre, mint a többiek, vagy jobban ki vannak téve különböző karcinogéneknek. Megállapítható, hogy noha az amerikai sötét és világos bőrűek körében az okkult karcinóma prevalenciája általában hasonló, az a tendencia, hogy a sötét bőrűek között a betegség több gócos és nagyobb volumenű formában manifesztálódik [19, 20], és a betegség progressziója e csoportban sokkal gyorsabb. Érdekes módon az amerikai indiánok, akiknek általában alacsonyabb az életszínvonala, szignifikánsan alacsonyabb arányban szenvednek a prosztataráktól, mint az ugyanazon területen és gazdasági bázison élő más etnikai csoportok [21].

4. Környezeti tényezők

a) Szocioökonómiai helyzet

A szocioökonómiai helyzet különbözőségei is felmerültek az egyes faji csoportok eltérő előfordulási- és halálozási mutatóinak a magyarázatában. Van-
nak amellett szóló adatok, hogy különböző rákfajták – melyek közé a prosztatarák is tartozik – a szocioökonómiai helyzet romlásának arányában halmazottan fordulnak elő [22]. Más tanulmányok viszont nem mutatnak ki összefüggést a szocioökonómiai helyzet és a prosztatarák epidemiológiája vagy az oktatási szint és a rák-előfordulás között [4, 23]. Míg a szocioökonómiai tényezők nem adhatnak magyarázatot a különböző faji csoportok közötti nagyobb eltérésekre, a gazdasági körülmények viszont befolyásolhatják az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférést, az elérhető ellátás típusát és az egészség kérdéséhez való viszonyulást, ami egy bizonyos populációra jellemző. Ezeket a szociális adatokat a múltban nem értékelték kellőképpen, de jelentős lehet, ha a betegség korai felismerésének és kezelésének kérdéseit alaposabban vizsgálják [17].

b) Foglalkozás

A foglalkozás szorosan kötődik a szocioökonómiai helyzethez, ezért nehéz azt attól elszakítva vizsgálni. A legtöbb tanulmány behatóan foglalkozik a foglalkozási veszélyekkel, melyek hatással lehetnek a betegség kialakulására. A farmerek és a városlakók betegség-incidenciája hasonló, a nehéz fizikai munkát végzőknél a kockázat magas [24]. A nehéziparban dolgozók, a

gumigyárak munkásai, az újságok nyomdászai kissé fokozottabb mértékben veszélyeztetettek [25]. Ezeknek az adatoknak a kritikus értékelése azonban arra figyelmeztet, hogy a feltételezett összefüggések vitathatók, és a fenti járólékos epidemiológiai tényezők szerepét nem lehet egyértelműen elfogadni.

c) Dohányzás

A cigarettázás kóroki jelentőségét egyes rosszindulatú emberi betegségben, mint a tüdőrák, valamint a vese- és a hólyagrák kialakulásában megalapozottan igazolták. Kiderült, hogy a dohányzás számos immun folyamatot gátol és felelős a fokozott karcinogén hatásért azáltal, hogy csökkenti az immun-surveillance-t. Több tanulmány is foglalkozott ellentétes következtetésekkel a dohányzás szerepével a prosztatarák kialakulásában [26–30]. Egyes szerzők úgy tartják, hogy a dohányzás rákkeltő hatása a prosztatadaganatért is felelős [28], mások szerint a dohány a szérum hormon fluktuációját idézi elő [29, 30]. Ezek az adatok nem győznek meg arról, hogy a cigarettázás fokozná a prosztatarák kockázatát.

d) Nehézfém-mérgezés

A prosztatamirigy tartalmazza a legtöbb cinket valamennyi szerv között. A cink alapvető alkotórésze az enzímfunkciónak, és szükséges a DNS és az RNS másolásához és javításához is. A rákos prostata kevesebb cinket tartalmaz, mint a normál mirigy [31]. Nem állapítottak meg összefüggést a szérum cinkszintje és a prosztatarák kialakulása között; csupán egy tanulmány következtet arra, hogy a magasabb cinkbevitel fokozza a prosztatarák rizikóját [32]. Feltételezik, hogy a cink valamiképpen részt vesz a retinoid sav anyagcseréjében és a csökkent intraprostatikus cinkszint csökkentheti a retinolkötő fehérje hasznosítását. Ebben a kérdésben az ok-hatás összefüggései még tisztázatlanok.

Egy másik nyomelem, a kadmium, a cinkanyagcsere gátlója, és ennek az anyagnak a túladagolását szintén számításba vették a prosztatarák patogenezésében. A magas kadmiumszint származhat ipari szennyezésekből, akkumulátorral, festékekkel való érintkezésből, dohányzásból csakúgy, mint sok egyéb foglalkozásból. Azok a munkások, akik különlegesen hosszú ideig érintkeznek magas kadmiumtartalmú anyagokkal, aránytalanul nagyobb mértékben szenvednek prosztatarákban, klinikailag is agresszívabb formákban [33]. A kadmiummal való érintkezés közvetlenül is hozzájárulhat a prosztatarák kockázatához, de összefügghet a cink hasznosításával is.

5. Szexuális tevékenység és szexuálisan átvitt fertőzések

Jelentős figyelmet szenteltek a szexuális viselkedés mintái és a prosztaták kifejlődése közötti összefüggéseknek. Számos tanulmányban foglalkoztak a nemi aktivitás gyakoriságával, és azt egyesek direkt, mások fordított viszonyban találták a betegség kialakulásával. E tanulmányok értékelhetőségét akadályozza a gyűjtött adatok pontatlansága. Egyesek a házastársi kapcsolatból és a szexuális aktivitás mértékéből indulnak ki, mások a nemi úton terjesztett betegségekkel, a vasectomiával stb. foglalkoznak. Több tanulmány vizsgálja a prosztaták összefüggését a korai nemi élettel, vagy a szexuális korérettséggel [29], a szexuális partnerek számával [34], a nemi betegséggel [13], a termékenységgel, ami a gyermekek számában jut kifejezésre, a házasság versus nőtlenség helyzetével [13, 33]. Több szerző szerint ugyanakkor nem jellemző a prosztaták-előfordulás a katolikus papok körében [35], nincs összefüggés a betegség, valamint a nemi aktivitás gyakorisága, a nemi betegség, a házasság státusa, a gyermekek száma között [32, 34], sőt, egyesek úgy találták, hogy a nemi betegek között kevesebb prosztaták fordul elő [36].

Feltételezik, hogy a bacterialis prostatitis, különösen az anamnézisben szereplő gonorrhoea a prosztaták magasabb kockázatát jelenti. A ráksejtekből számos vírusfajtát izoláltak: human papilloma vírust, cytomegalovírust, herpes vírust, de ezeknek oki szerepét mind ez ideig nem sikerült igazolni. Ezt a témakört behatóan vizsgálják, mivel e vírusok részben nagy populációkban vannak jelen, és lehetséges, hogy földrajzi, esetleg faji változatok fordulnak elő az altípusok között, eltérő karcinogén tulajdonságokkal.

6. Vasectomia

Újabban a prosztatát összefüggésbe hozzák az előzetesen elvégzett vasectomiával [37, 39], noha egy sor tanulmány bizonyítja e feltételezés ellenkezőjét [40]. A pozitív összefüggést állító tanulmányok szerint a vasectomizált férfiak kockázata 1,6-szorosa a kontrollcsoport tagjaiénak, és a rizikó annál nagyobb, minél több idő telt el a vasectomia óta [28, 39]. E tárgyban még számos vizsgálat van folyamatban, de amíg nincs végleges álláspont, az Amerikai Urológiai Társaság azt ajánlja, hogy minden 40 év feletti férfi, akinél több mint 10 éve vasectomiát végeztek, évenként végeztesse el a prosztaták kontrollvizsgálatát.

7. Benignus prostata hyperplasia (BPH)

A jóindulatú prosztata hyperplasiájával való összefüggés kérdésében viták folynak. Az idősebb lakosság körében mind a prosztaták, mind a BPH szövettani lelete gyakori, és ezek gyakran egyidejűleg is előfordulnak. A BPH prevalenciája a negyedik évtized kezdetétől gyorsan növekszik, és a 90 évesek között megközelíti a 100%-ot [41, 42]. A BPH miatt elvégzett transurethralis prostatectomiás esetek 10–15%-ában észlelhető kezdeti stádiumban a prosztaták, és ez az arány az életkorral fokozódik. Ezek az észlelések egyes kutatókat a BPH és a prosztaták közötti kapcsolat vizsgálatára irányították. Feltételezték, hogy a BPH hajlamosít a rákra, vagy esetleg mindkét betegség kialakulásának közös faktora van. Kimutatták, hogy a BPH-s férfiaknál sokkal nagyobb valószínűséggel (több mint 14-szeresen) fejlődik ki a prosztaták, mint a hasonló életkorú kontrollcsoportban. Ezzel szemben Greenwald és munkatársai [23] 838 BPH-s és 802 azonos életkorú kontrollcsoport tagjait 10 éven át vizsgálva azt találták, hogy a prosztaták előfordulásában semmi különbség nem mutatkozott közöttük. Minthogy a feltételek egyébként mindkét csoportban megegyeztek, az a tény, hogy a BPH-s előzményű esetekben magasabb arányban fedezték fel a rákot, egyszerűen az intenzívebb értékelésből következhetett.

8. Hormonok

A prosztaták kialakulása hormonális hatásra is történhet. Számos megfigyelés támasztja alá ezt a feltevést, miszerint a prosztaták a legtöbb esetben androgén függőségű, nem fordul elő olyanoknál, akiket a pubertás előtt kasztráltak, és laboratóriumi, kísérleti állatokban hormonális kezeléssel előidézhető. Még nem sikerült azonban a szteroid anyagcsere rendellenességének egy olyan, határozott sémáját kimutatni, ami a prosztata rákosodásával összefüggésben lenne.

A prostatamirigy kötőszöveti és epithelialis elemei androgén befolyás alatt vannak. A hypothalamus felszabadító hormont termel (LHRH), amely serkenti az agyalapi mirigy mellső lebenyét a luteinizáló hormon (LH) és a folliculust stimuláló hormon (FSH) előállítására. Az előbbi a herék Leydig-sejtjeiben kiváltja a tesztoszteron termelését. A tesztoszteron érintkezésbe kerül a szervezet androgén-érzékeny sejtjeivel, köztük a prosztatával, és a tesztoszteron-receptorhoz kötődik. A sejt citoplazmájában az 5-alfa-reduktáz enzim hatására a tesztoszteron dihydrotesztoszteronná (DHT) alakul át, ami befolyásolja a prosztata kifejlődését. Más hormonok, mint az ösztrogén és a prolaktin, ugyancsak hatással vannak a prostatamirigy növekedésére,

akár közvetlenül, akár indirekt módon, negatív feed-back gátlás révén. Az 1940-es évek óta a kifejlődött prosztatarákot eredményesen kezelik ösztrogén készítménnyel vagy androgéngátló szerrel, ami nyilvánvaló bizonyíték a hormonok szerepére a prosztatarák kórtanában.

A specifikus hormonegyensúly jelentőségének igazolása a prosztatarák kialakulásában vagy az egyes populációk közötti epidemiológiai eltérések értelmezésében azonban még korántsem problémamentes. Számos vizsgálatban hasonlították össze a prosztatarákban szenvedő férfiak és a hasonló korú kontrollcsoport tagjainak plazma androgénszintjét. Többen úgy találták, hogy a rákos betegek tesztoszteron- és DHT-szintje magasabb [43], mások viszont nem állapítottak meg ilyen különbséget [44], vagy éppen alacsonyabb tesztoszteron szintet mértek a daganatos esetekben [45]. A prosztatarák előfordulása alacsonyabb a májcirrózisban szenvedő betegeknél, ami a keringő ösztrogének magasabb koncentrációjával és a tesztoszteronszint csökkenésével jár együtt [43, 44]. Ezzel szemben mások azt állapították meg, hogy a prosztatarákosok vér-ösztrogénszintje alacsony. Hasonló ellentmondásosság állapítható meg a prosztatarák és a prolaktinszint összefüggéséről.

Tisztázatlan az is, hogyan viszonylik a plazma androgénszintje az aktuálisan megállapított prosztataszöveti szinthez. Habib [46] a prosztatarákos férfiak szöveti tesztoszteron értékét megmértve azt magasabbnak, a DHT-t pedig alacsonyabbnak találta, mint a BPH-csoport azonos értékeit, de mindkét csoportban azonos plazmaszintet állapított meg. Geller és munkatársai [47] szintén alacsonyabb DHT-értékeket mértek a prosztatarákos pácienseknél a BPH-ban szenvedőkhöz képest, de Drafta és munkatársai ennek ellenkezőjét találták [48]. Több tanulmányban kimutatták, hogy a nemi hormonhoz kötött globulin (SHBG) és a tesztoszteron átalakulás aránya magasabb a prosztatarákos betegeknél, mint a kontrollcsoport tagjainál [49].

Többen vizsgálták a karcinóma-előfordulás arányában mutatkozó eltéréseket a keleti, a fehér és a színes bőrű népcsoportok között, hormonális profilok meghatározásával. Ross és munkatársai [50] kimutatták, hogy a fiatal, afrikai származású, amerikai férfiak tesztoszteron szérumszintje kb. 15%-kal magasabb, mint a fehérbőrű férfiaké, és feltevése szerint ez a különbség magyarázza a sötét bőrűek magasabb fokú prosztatarák-rizikóját. Ezzel szemben a japán férfiaknál alacsonyabb SHBG-értékeket találtak, mint az amerikai férfiaknál [51]. A japán férfiaknál alacsonyabb 5-alfa-reduktáz aktivitást, és ebből következően alacsonyabb DHT-szintet is mértek [51]. Ugyanakkor az afrikai származású amerikaiak között hasonló DHT-értékeket találtak mind a prosztatarákos, mind a kontrollcsoportban, noha a rákos betegek plazma tesztoszteronszintje magasabb volt. Más vizsgálatok ilyen különbségeket nem állapítottak meg. Az Afrikában élő egészséges színes

bőrűek vizelet androszteron és tesztoszteron értékeit alacsonyabbnak találták, mint az Egyesült Államokban élő színes bőrű férfiak esetében; az amerikai sötét és világos bőrű férfiak ezen adatai viszont megegyeztek.

Bár a fenti adatok gyakran vitára adnak alapot és kétértelműek, az bizonyosra vehető, hogy érvényesülhetnek hormonális hatások a prosztatata malignus folyamatainak kialakulásában. További tanulmányok hivatottak megvilágítani e mechanizmus(ok) részleteit. Az összefüggések jobb megértéséig is nagyon hasznosnak értékelhetjük ezt az információt ahhoz, hogy megállapítsuk a prosztatatarák egyéni kockázatát, valamint a megelőzés és a kezelés racionális stratégiai tervét.

9. Étrend

A különböző típusú malignus folyamatok kialakulásában régóta számolnak az étrendi tényezőkkel. A megemésztett táplálék karcinogénné alakulhat át, a diéta megváltoztathatja a hormonális egyensúlyt, az étrend – tartalmazva a megfelelő vitaminokat, ásványi anyagokat és tápanyagokat – megvédhet bizonyos daganatok kifejlődésétől. Az étrend szerepét a prosztatatarák patogenezisében folyamatosan, behatóan vizsgálják. Az egyes rasszok, szocioökonómiai csoportok és földrajzi egységek eltérő diétás szokásai magyarázatot adhatnak a prosztatatarák epidemiológiájában és kórtanában mutatkozó különbségek egy részére.

Az étrendi minták befolyásolják a vér androgénszintjét. A vegetáriánus és rostos táplálékon élő férfiak tesztoszteron és plazma ösztradiol értékei alacsonyabbak. Egy hipotézis szerint a székletben kiválasztódó rostok megkötik a nemi hormonokat, s a fokozott kiürítéssel teszik lehetővé a plazmaszint csökkenését. Másrészt, az elhízás szintén mérsékli a tesztoszteront és az SHBG-szintet, és fokozza a szérumösztrogénét is. Nyugati étrenden élő dél-afrikai férfiaknál a vizelet androgén és ösztrogén értékei magasabbak voltak azokénál, akik a hagyományos módon táplálkoztak. A fordítottja is bebizonyosodott azoknál a néger amerikaiaknál, akiket vegetáriánus diétára fogtak. A japánok prosztatatarák-előfordulásának fokozódását étrendjük „westernizálódásával” hozták összefüggésbe.

Úgy tűnik kapcsolat van a magas zsírtartalmú étrend és a prosztatatarák növekvő kockázata között. A magasabb és alacsonyabb rákos rizikójú területek összehasonlításakor szembetűnő a különbség a zsírtáplálkozás tekintetében. Egy a prosztatatarák általi halálózásról készült multinacionális tanulmány szoros korrelációt állapított meg az össz zsír-fogyasztásával. Hasonló összefüggés derült ki a mell- és a vastagbélrák vonatkozásában is. Alacsonyabb a prosztatatarák mortalitása azoknál a férfiaknál, akik naponta fogyasztanak

sárga és zöld színű főzelékeket. A prosztatarák halálozás világszerte összefügg a regionális zsírtáplálkozással. A prosztatarákos betegek zsírfogyasztása magasabb, mint a kontrollcsoport férfi tagjaié. Egyes szerzők szerint az elhízott férfiak kockázata a prosztatarák mortalitásra 2,5-szörös. E tényezők között szerepel a kiadós mennyiségű hús, a tej, a sajt és a tojás fogyasztása. Más tanulmányok viszont nem mutatnak ki összefüggést az étrendi zsírbevitel és a prosztatarák között. Ráadásul nagyon nehéz a vizsgálatok sokaságából kiemelni azokat az alkotórészeket, amelyeknek a jelenléte vagy hiánya felelős a betegség kifejlődéséért. Az egyik közleményben például az áll, hogy az 50 évesnél fiatalabbaknál a thiamin és a vas, az 50 év felettiéknél pedig a linolensav és a riboflavin bevitele játszik inverz módon szerepet a prosztatarák kifejlődésében. A cereáliákban gazdag étrendnek szintén van védő hatása, ugyanígy a gyümölcsöknek, a paradicsomnak, a babnak, a borsónak és a lencsének. Számos, egymásnak ellentmondó cikk jelent meg egyes speciális tápanyagok, vitaminok és ásványi anyagok szerepéről a különböző diétákban.

Összefüggésbe hozták a D-vitamin-hiányt a prosztatarák kifejlődésével. Ezt a hipotézist egészíti ki az a megfigyelés, hogy a déli klíma alatt élő férfiak prosztatarák-előfordulása és halálozása alacsonyabb, mint az északiaké. Úgy gondolják, hogy a déli éghajlat ultraibolya-sugárzása aktiválja a D-vitamint, mely ha elegendő mennyiségben van jelen, kifejti védő hatását [15].

Az A-vitamin vagy retinoidsav egy másik olyan vitamin, ami meghatározó jelentőségű az epithelsejtek normális osztódásában. Az A-vitamin-hiány többféle rosszindulatú elváltozáshoz vezethet. Kimutatták, hogy kemopreventív szerepe van a fej és a nyak rosszindulatú folyamatainak megelőzésében és ugyanez a jelentősége az állatkísérleti prosztatarák esetében is. Jelenleg is tanulmányozzák klinikai kísérletekben, hogy milyen preventív hatásuk van a retinoidsav-származékoknak a magas prosztatarák rizikójú betegek megvédésében. A retinoidsav zsírban oldódik, és növényi anyagokból előállított kivonata a bevitel arányában csökkenti a prosztatarák előfordulását.

*

A prosztata rosszindulatú elfajulása és a rák kifejlődése egy sor komplex kiváltó és fenntartó folyamat következményének fogható fel, ahol a genetikai és környezeti tényezők is kifejtik hatásukat. Bár a betegség előfordulásában a növekedés egyértelműnek tűnik, lehet, hogy ez csupán a felderítés megjavulásával, a témára való nagyobb odafigyeléssel és esetleg a várható életkor meghosszabbodásával függ össze. Inkább a kompetitív halálokok csökkenésével, mint a betegség valós prevalencia-növekedésével állunk szemben. A jelentős faji és földrajzi eltérések nagy valószínűséggel multifaktoriálisak. A betegség kialakulását genetikai, környezeti és esetleg szociális tényezők segítik elő.

1.táblázat. Férfiak rák-incidenciája és halálozási aránya az Egyesült Államokban, a leggyakoribb lokalizációk alapján [3]

Lokalizáció	Előfordulás (%)	Halálozás (%)
Tüdő	17	34
Prostata	28	13
Colon és rectum	13	10

2. táblázat. A prosztatarák évi előfordulása és mortalitása az Egyesült Államokban

Év	Előfordulás, <i>n</i>	Halálozás, <i>n</i>
1993	165 000	36 000
1992	132 000	34 000
1991	122 000	32 200
1990	106 000	29 500
1988	99 000	27 300
1985	86 000	25 000
1979	64 000	20 900

Az adatok az Amerikai Rák Társaságtól származnak.

3. táblázat. A prosztatarák mortalitása világszerte 1986 és 1988 között életkor korrekcióval, 100 000 főre számítva [3]

Ország	Halálozás	Ország	Halálozás
Svájc	22,0	Anglia	15,6
Norvégia	21,2	Spanyolország	12,9
Izland	19,8	Olaszország	11,8
Svédország	19,0	Izrael	9,2
Uruguay	19,0	Kuwait	5,0
Costa Rica	18,3	Szingapur	4,8
Új-Zéland	17,1	Japán	3,5
Ausztrália	16,6	Hong Kong	2,9
Ausztria	16,1	Korea	0,5
Magyarország	15,9	Thaiföld	0,2
Egyesült Államok	15,7		

A sokféle rizikófaktor között nyilvánvalóan el kell fogadni bizonyos prosztatarákok családi örökléses adatait. Jelenleg is behatóan vizsgálják az étrend, a hormonális miliő és a környezet rákkeltő hatásait. A kockázati tényezők meghatározásával egyre fontosabb lesz a nagyobb rizikónak kitett személyek azonosítása és állapotuk rendszeres, szakszerű ellenőrzése.

Irodalom

- [1] CARTER, R. B., PIANTADOSI, S., ISAACS, J. T.: Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J. Urol.* 143: 742–726 (1990)
- [2] WATERHOUSE, J., MUIR, C., SHANMUGARATNAM, K. et al.: Cancer incidence in five continents. In: *Cancer Incidence. International Agency for Research in Cancer, Lyon, Publication 42, Vol. 6* (1982)
- [3] BORING, C. C., SQUIRES, T. S., TONG, T.: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 43: 7–26 (1993)
- [4] BAQUET, C. R., HORM, J. W., GIBBS, T., GREENWAID, P.: Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 551–557 (1991)
- [5] AKAZAKI, K., STEMMERMANN, J.: Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J. Natl. Cancer Inst.* 50: 1137–1144 (1973)
- [6] YATANI, R., CHIGUSA, I., AKAZAKI, K., STEMMERMANN, G. N., WELSH, R. A.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int. J. Cancer* 29: 611–616 (1982)
- [7] YATANI, R., SHIRAIISHI, T., NAKAKUKI, K., KUSANO, I., TAKANARI, H., RAYASHI, T., STEMMERMANN, G. N.: Trends in frequency of latent prostate carcinoma in Japan from 1965–1979 to 1982–1986. *J. Natl. Cancer Inst.* 80: 683–687 (1988)
- [8] SHIMIZU, H., ROSS, R. K., BERNSTEIN, L., YATANI, R., HENDERSON, B. E., MACK, T. M.: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Brit. J. Cancer* 63: 963–966 (1991)
- [9] SAKR, W. A., HAAS, G. P., CASSIN, B. F., PONTES, J. E., CRISSMAN, J. D.: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia (PIN) of the prostate in young males. *J. Urol.* 150: 379–385 (1993)
- [10] GUILYARDO, J., JOHNSON, W., WELSH, R., AKAZAKI K., CORREA, P.: Prevalence of latent prostatic carcinoma in two U.S. populations. *J. Natl. Cancer Inst.* 65: 311–316 (1980)
- [11] THIESSEN, E.: Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer* 34: 1102–1107 (1974)
- [12] TULINIUS, H., EGILSSON, V., OLAFSDOTTIR, G. H., SIGVALDASON, H.: Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *Brit. Med. J.* 305 (6858): 855–857 (1992)
- [13] CANNON, L., BISHOP, D. T., SKOLNICK, M., HUNT, S., LYON, J. L., SMART, C. R.: Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. *Cancer Surv.* 1: 47–69 (1982)
- [14] SPITZ, M. R., CURRIER, R. D., FUEGER, J. J., BABAIAAN, R. J., NEWELL, G. R.: Familial patterns of prostate cancer: a case control analysis. *J. Urol.* 146: 1305–1307 (1991)
- [15] HANCHETTE, C. L., SCHWARTZ, G. G.: Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70: 2861–2869 (1992)
- [16] CARTER, B. S., BEVA, C. S., BEATY, T. H., STEINBERG, G. D., CHILDS, B., ISAACS, W. B., WALSH, P. C.: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J. Urol.* 150: 797–802 (1993)
- [17] HAAS, G. P., MONTIE, J., PONTES, J. E.: The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur. J. Urol.* 23: 337–347 (1993)
- [18] MCWHORTER, W. P., SCHATZKIN, A. G., HORM, J. W., BROWN, C. C.: Contribution of socioeconomic status to black/white differences in cancer incidence. *Cancer* 63: 982–987 (1989)
- [19] BORING, C. C. Squires T. S., HEATH, J. R. CW.: Cancer statistics for African Americans. *CA- A Cancer J. Clin.* 42: 7–18 (1992)

- [20] WHITEMORE, A. S., KELLER, J. B., BETENSKY, R.: Low-grade, latent prostate cancer volume: predictor of clinical cancer incidence? *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1231–1235 (1991)
- [21] MAHONEY, M. C., MICHALEK, A. M.: A meta-analysis of cancer incidence in United States and Canadian native populations. *Int. J. Epid.* 20 (2): 323–327 (1991)
- [22] RAKITY, S. I., CHISHOLM, G. D., SKEET, R. G.: Social class and carcinoma of the prostate. *Brit. J. Urol.* 51: 393–396 (1979)
- [23] GREENWALD, P., DAMON, A., KIRMIS, V., POLAN, A. K.: Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate. *J. Natl. Cancer Inst.* 53: 341–346 (1974)
- [24] LE MARCHAND, L., KOLONEL, L. N., YOSHIZAWA, C. N.: Lifetime occupational physical activity and prostate cancer risk. *Am. J. Epid.* 133: 103–11 (1991)
- [25] VAN DER GUILDEN, J. W., KOLK, J. J., VERBEEK, A. L.: Prostate cancer and the work environment. *J. Occup. Med.* 34: 402–409 (1992)
- [26] RISING, A. W., MCLAUGHLIN, J. K., SCHUMAN, L. M., BJELKE, E., GRIDLEY, G., WACHOLDER, S., CO CHIEN, K. T., BLOT, W. J.: Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood cohort study. *Cancer Res.* 50: 6836–6840 (1990)
- [27] FINCHAM, S. M., HILL, G. B., HANSON, J., WIJAYASINGHE, C.: Epidemiology of prostatic cancer: a case control study. *The Prostate* 17: 189–206 (1990)
- [28] HONDA, G. D., BERNSTEIN, L., ROSS, R. K., GREENLAND, S., GERKINS, V., HENDERSON, B. E.: Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Brit. J. Cancer* 57: 326–331 (1988)
- [29] SHAARAWY, M., MAHMOUD, K. Z.: Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertility and Sterility* 38: 255–257 (1982)
- [30] DAI, W. S., GUTAI, J. P., KULLER, L. H., CAULEY, J. A.: Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *Am. J. Epid.* 128: 796–805 (1988)
- [31] FEUSTEL, A., WENNRICB, R.: Zinc and cadmium plasma and erythrocyte levels in prostatic carcinoma, BPH, urologic malignancies, and inflammations. *The Prostate* 8: 75–79 (1986)
- [32] KOLONEL L. N., YOSHIZAWA, C. N., RANKIN, J. H.: Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am. J. Epid.* 127: 999–1012 (1988)
- [33] ELGHANY, N. A., SCHUMACHER, M. C., SLATTERY, K. L., WEST, D. W., LEE, J. S.: Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epid.* 1: 107–115 (1990)
- [34] CHEEKOWAY, H., DIFERDINANDO, G., HULKA, B. S., MICKEY, D. D.: Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *The Prostate* 10: 79–88 (1987)
- [35] ROSS, R. K., DEAIPIEN, D. M., CASAGRANDE, J. T., PAGANINI-HILL, A., HENDERSON, B. E.: A cohort study of mortality from cancer of the prostate in catholic priests. *Brit. J. Cancer* 43: 233–235 (1981)
- [36] OISHI, K., OKADA, K., YOSHIDA, O. ohno Y., HAYES, R. B., SCHROEDER, F. H., BOYLE, P.: A case-control study of prostatic cancer in Kyoto, Japan: sexual risk factors. *The Prostate* 17: 269–279 (1990)
- [37] GIOVANNUCCI, E., ASCHERIO, A., RIMM, E. B., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M., WILLETT, W. C.: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in U.S. men. *JAMA* 269: 873–877 (1992)
- [38] GIOVANNUCCI, E., TOSTESON, T. D., SPAIZER, F. E., ASCHERIO, A., VASSEY, P., COLDITZ, G. A.: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in U.S. men. *JAMA* 269: 878–882 (1992)
- [39] METTLIN, C., NATARAJAN, N., RUBEN, R.: Vasectomy and prostate cancer risk. *Am. J. Epid.* 132: 1056–1061 (1990)
- [40] SIDNEY, S.: Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 138: 795–797 (1987)

- [41] BRENDLER, H.: Benign prostatic hyperplasia: Natural history. In: GRAYHACK, J. T., WILSON, J. D., SCHERBENSKE, M. J. (eds): Benign prostatic hyperplasia: a workshop. Washington, DC. US GPO 101-103. DHEW publication No. (NIH) 76-1113 (1976)
- [42] BOSTWICK, D. G., COONER, W. H., DENIS, L., JONES, G. W., SCARDINO, P. T., MURPHY, G. P.: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70 (1 Suppl): 291-301 (1992)
- [43] GHANADIAN, R., PUAH, K. M., O'DONOHUE, E. P. M.: Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *Brit. J. Cancer* 39: 696-699 (1979)
- [44] JACKSON, M. A., KOVI, J., RESHMAT, M. Y., JONES, G. W., RAO, M. S., AHLUWHALIA, B. S.: Factors involved in the high incidence of prostatic cancer among American blacks. *Prog. Clin. Biol. Res.* 53: 111-132 (1981)
- [45] MEIKLE, A. W., STANISH, W. M.: Familial prostatic cancer risk and low testosterone. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 54: 1104-1108 (1982)
- [46] HABIB, F. K.: Evaluation of androgen metabolism studies in human prostate cancer - Correlation with zinc levels. *Prev. Med.* 9: 650-656 (1980)
- [47] GELLER, J., ALBERT, J., LOZA, D., GALLER, O., STOELTZING, W., DE LA VEGA, D.: DHT concentrations in human prostate cancer tissue. *J. Clin. Endocr. Metab.* 46: 440-444 (1978)
- [48] DRAFTA, D., PROCA, E., ZAMFIR, V., SCHINDLER, A. E., NEACSU, E., STORE, E.: Plasma steroids in benign prostatic hypertrophy and carcinoma of the prostate. *J. Steroid Biochem.* 17: 689-693 (1982)
- [49] MEIKLE, A. W., SMITH, J. A., STRINGHAM, J. D.: Production, clearance, and metabolism of testosterone in men with prostatic cancer. *The Prostate* 10: 25-31 (1987)
- [50] ROSS, R. K., BERNSTEIN, L., JUDD, H., HANISCH, R., PIKE, M., HENDERSON, B.: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J. Natl. Cancer Inst.* 76: 45-48 (1986)
- [51] ROSS, R. K., BERNSTEIN, L., LOBO, R. A., SHIMIZU, H., STANCZYK, F. Z., PIKE, M., HENDERSON, B. E.: 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *The Lancet* 339: 887-889 (1992)

A prosztatatarák biopsziás diagnosztikai lehetőségei

Vass László

1. Bevezetés

A prostata rákja a patológus számára speciális diagnosztikus problémát jelent. Az egyetlen olyan daganatféleség az emberi szervezetben, ami az életkor előrehaladtával nem csak egyre gyakoribbá válik, hanem egy adott elméleti korhatárt követően előfordulásával 100% biztonsággal számolhatunk [16]. Ez az életkor (kb. 90 év) ma még messze meghaladja a férfiak születéskor várható átlagéletkorát. Ismert ugyanakkor az az adat is, hogy 50 év feletti tünetmentes férfiak 30%-ának dűlmirigye mikroszkopikus kiterjedésű rákot tartalmaz [23]. Azt is tudnunk kell azonban, hogy az USA-ban – 1989-es adatok alapján – a korai, illetve a halálos prosztatatarák aránya 40 : 1 volt [15]. Nagy kérdés tehát, hogy az okkult, illetve korai prosztatatarákat milyen módszerrel, agresszivitással és egyáltalán kell-e kezelni: van-e jogunk a daganatellenes gyógykezelés „áldozataivá” tenni olyan férfiakat, akiknek korai daganata – mai ismereteink szerint – mintegy 10 évig kezelés nélkül is teljesen tünetmentes maradna [15]?

Fentiek bizonyítják, hogy a prosztatatarák morfológiai diagnosztikája – ami csaknem minden esetben hivatott a kezelést meghatározni – rendkívüli felelősséget ró a patológusra és a citopatológusra egyaránt.

2. A prosztatatarák klinikai megjelenése

1. *Latens rák*: boncolás során feldolgozott prosztataszövetben talált karcinóma, mely a beteg életében klinikai tünetet nem adott. Előfordulási gyakorisága a közleményekben 14–46% között változik [16]. E jelentős szélső értékek mögött minden bizonnyal a boncolási kórszövettani feldolgozás alaposágának különbözősége húzódik meg.

2. *Incidentális rák*: jóindulatú prosztataelváltozás miatt eltávolított szervben „véletlenül” talált, klinikailag tünetmentes rák. Az incidentális rákok 5–

10%-ában várható, hogy a diagnózis felállításakor már regionális nyirokcsomó áttét is keletkezett.

3. *Okkult rák*: olyan prosztatadaganat, melyet nem elsődleges előfordulási helyén, hanem áttéteinek kórszövettani vizsgálata alapján ismerünk fel. Az okkult rák kórisméje a PSA, ill. PSAP immunhisztokémiai kimutatásával napjainkban már a primer daganat diagnózisának morfológiai megerősítése nélkül is biztonsággal felállítható.

4. *Klinikai rák*: klinikai tünetei alapján felismert karcinóma, melynek fennállását kórszövettani vizsgálat is megerősítette.

3. A prosztaták patológiája

A prosztaták adenokarcinómák szövettanilag a WHO 1980. évi beosztása alapján a következő csoportokra oszthatók [19]:

- kis acinusú;
- nagy acinusú;
- cribriform;
- szolid/trabecularis;
- egyéb, éspedig: endometrioid, mucinosus, adenoid cysticus.

– *Kis acinusú*: a mirigyek szabálytalan burjánzása jellemzi, néha jelentős kötőszöveti stromában, néha összefekvő (back to back) mirigyek formájában. Esetenként nehéz lehet elkülöníteni az AAH-tól (AAH = atípusos adenomatosus hyperplasia).

– *Nagy acinusú*: a mirigyek a normális vagy hyperplasiás prostatamirigyekhez hasonló méretűek. A sejtek is nagyok, az előbbi formával szemben kifejezett szekréciós aktivitás jeleit mutatják. Mindig tartalmaz kiscisztás részleteket is.

– *Cribriform*: intraductálisan növekvő, de invazív karcinóma. Részben papilláris, részben cribriform részleteket tartalmaz. A proliferáció szélén a sejtek nagyobbak; a centrális kisebb sejtek által körbezárt nyílásokban többnyire semmi sincsen, csak néha jelenik meg törmelékes, fibrilláris szekréta.

– *Szolid/trabecularis*: szolid, fészkés trabecularis elrendeződésű daganat-sejtekből épül fel. A PSA, PSAP csak foltos pozitivitást mutat.

A *kevésbé differenciált rákban* – amit a WHO fentiekől elkülönítve a rosszindulatú daganatok 4. csoportjaként említ – a mirigyképzés teljesen hiányzik. Nagy, anaplasztikus sejtek, egyértelműen invazív növekedés jellemzi. A PSA, PSAP csak foltokban pozitív.

Újabb adatok említik a prosztatákban belüli neuroendokrin differenciáció jelenségét [9]. A prosztatában először 1944-ben Pretl [22] írta le APUD

sejtek jelenlétét. Ez lenne a szekrétoros sejt, a bazális sejt mellett a szervben található harmadik hámsejt-típus. Funkcionális jelentősége kevésbé ismert, fontos azonban tudnunk, hogy a fokális neuroendokrin differenciáció a prosztata adenokarcinómán belül meglehetősen gyakori: Azzopardi és Evans 1971-ben 10%-ban tudott ilyen kimutatni [1], 1982-ben Capella és mtsai Grimelius festéssel már 32,5%-ban bizonyították neuroendokrin sejtek jelenlétét karcinómában [7]. 1990-ben Cohen 31 eset felében talált neuroendokrin sejteket [8]. Magunk 15 citológiaiag kevésbé differenciált rák között 2 esetben tudtuk a műtéti preparátumban a chromogranin pozitív sejteket kimutatni [25]. Az eltérő előfordulási gyakoriságot a neuroendokrin sejtek jelenlétét bizonyító módszerek különbözősége adja. Mindig kissejtes, de legalábbis kevésbé differenciált daganatról van szó. Valószínű, hogy a prosztatarák konzervatív kezelése során egy sajátos daganatsejt-evolúciót követően válhat uralkodóvá ilyen sejtvonal. Klinikai jelentőségét az adja, hogy az ilyen tumorok prognóza is rosszabbnak tűnik.

Fentiekben csak a prosztata adenokarcinómájával és a kevésbé differenciált prosztatarákkal foglalkoztunk, nem említettük az átmeneti sejt- és a laphámrákot. Ennek oka, hogy a szervben előforduló rákféleségek túlnyomó többségét az előbbi két típus képezi, az összes egyéb daganat előfordulási gyakorisága együttesen sem haladja meg a 4%-ot [17].

4. „Grading” lehetőségek a prosztatarák diagnosztikájában

Morfológiai „grading” során az adott daganat mikroszkópos szerkezete alapján a rákbetegség várható lefolyására vonatkozóan igyekszünk következtetéseket levonni.

A „grading” morfológiai alapja a daganatszövetben látható architektúrális és citológiai eltéréseknek a daganat kiindulási helyét jellemző ép hámszövet szerkezetével való összehasonlítása (a daganat „differenciáltsági” foka). A prosztatarák sajátja, hogy ugyanazon személy dűlmirigyének daganata erősen eltérő mértékben differenciálódott területeket tartalmaz. Ezen különböző „érettségű” daganatrészletek aránya is – bár jellemző az adott, vizsgált daganatra – egyénenként jelentősen eltérő lehet. Fentiek miatt a prosztatarák szövettani „grading” módszerei nagyszámúak [16].

Egy-egy javasolt módszer értékét nem csak a tényleges klinikai lefolyással való – utólagosan igazolt – összhang, hanem az egymástól független személyek által ugyanazon daganatra (preparátumra!) vonatkozóan kialakított „fokozatok” homogenitása is adja (interobserver reproducibility). Mint az 1. táblázatból kitűnik, az általában nem egységes szerkezetű daganatok szö-

1. táblázat. Ismertebb prosztata „grading” módszerek összehasonlítása

	Range	Architektúra	Sejttípi	Archit. + sejttípi	Hetero- genitás	Klin. stádium	Mitózis
Gleason (Vacarg) 1964	1–5 3–15	↑			↑	↑	
Mostofi (AFIP) 1975	1–3	↑					↑
Gaeta (NPCP) 1980	1–4			↑			↑
MDAH 1982	1–3	↑			↑		
Böcking 1982	1–3	↑	↑				

vettani „grading” meghatározására ajánlott módszerek részben a szöveti felépítésre (daganat architektúra = mirigyképzés jelenléte), részben citológiai jelekre (mag, magvacska mérete, száma, osztódások jelenléte, frekvenciája stb.), de nem kevésbé lényeges módon az ugyanazon daganaton belül előforduló, eltérő részletek arányára (homogenitás vs. heterogenitás) törek-szenek. A legelterjedtebb a „Gleason-grading”, mely döntően a szöveti fel-építésre alapoz [13]. A különböző differenciáltsági fokú részleteket jellemző 5 fokozat (pattern 1–5) indexszáma összeadható, ez jellemzi a daganat heterogenitását (Gleason score 2–10). Ha mindehhez még a klinikai „stage” (I–IV) jelzőszámát is hozzáadjuk, beszélhetünk a Gleason kategóriáról (3–15).

Mindegyik Gleason kombináció igen jó összhangban van a klinikai lefo-lyással [16]. A módszer azonban nehezen alkalmazható transperinealis tű-biopsziás anyagban, elsősorban annak kicsiny mérete miatt. Ugyanakkor a módszer reprodukálhatósága ugyanazon személy által sem haladja meg a 80%-ot [20]. Magunk leginkább az MDAH rendszerét használjuk, amelyet Brawn et al. dolgozott ki [6]. Alapja a különböző differenciáltsági fokú terü-letek százalékos előfordulási arányának megállapítása egy adott daganaton belül. Böcking kombinálta a szöveti felépítést [1–4] és a mag-anapláziát [1–3], mindig a tumor legkevésbé differenciált részletét alapul véve [5]. A WHO „grading” Mostofi módszerén alapszik, amely szintén a hisztológiai (szöveti differenciáltság) és citológiai (mag-anaplázia) jelek kombinációját veszi figyelembe. Hazánkban összefoglaló munkát a témában Gomba pub-likált [14].

A tumorok inváziójának megítélésében a szerv tokjának, illetve a mirigyek bazális membránjának infiltrációja fontos; a korábban lényegesnek hitt perineurális invázió mérsékelt jelentőségű [21]. A szövettani „grading” mód-szerek jól példázzák a prosztaták diagnosztika nehézségeit. Fontos tehát, hogy egy adott morfológus–klinikus együttműködésében a „grading” meg-ítélés homogenitását és használhatóságát a tárgyi tudás és tapasztalat mellett a szoros, naprakész személyes kapcsolat is biztosítsa.

Az eddigiekből az is kitűnik, hogy a prosztaták mikroszkópos diffe-renciáltsági foka a szöveti összefüggésből kiszakított daganatsejtek cito-morfológiai elváltozásai alapján is megítélhető. Ezt nevezzük citológiai „grading”-nek, amely aspirációs citológiai kenetekben alkalmazható. Ke-véssé mutatkoznak meg a szöveti architektúrára vonatkozó eltérések, a citológiai jelek azonban a szövettani „kis biopsziában” (transperinealis tűbiopszia) találhatónál nagyságrenddel nagyobb mennyiségűek, a tumor különböző differenciáltsági fokú részleteit is reprezentáló hámsejtekben jól láthatóak. A legkorábbi Esposti módszert [11] napjainkban Böcking eredeti, illetőleg módosított „grading” rendszere váltotta fel [4]. Fontos tudni, hogy a citológiai „grading” soha nem nevezhető Gleason-grade-nek, hiszen ez utóbbi elsősorban a daganat architektúráis sajátságain alapuló rendszer. A mag, magvacska mérete, illetve méretingadozása és a hámsejtek disszociációs hajlamának, esetleg osztódások előfordulásának megítélésén alapuló citológiai Böcking „grading” azonban szintén jól korrelál a betegség klinikai lefolyásával. Tapasztalt kézben a módszer reprodukálhatósága is jónak ítéltető.

5. Rákmegelőző állapotok morfológiai jelei prosztatában

A hámszövet eltérései által jellemzett kórképek – melyeket prosztaták mellett prosztataszövetben gyakrabban figyelhetünk meg – két nagy cso-portot képeznek. Az egyik az acinuson belüli szekrétoros hám anap-lasiájával jellemzett PIN (prostatic-intraepithelial-neoplasia), míg a másik csoportban a szöveti képet típusos mirigyhámmal bélelt járatok szabályta-lan proliferációja jellemzi: AAH (atypical adenomatous hyperplasia) [12] (2. táblázat).

PIN.: az intraepithelialis neoplasiát prosztatában az jellemzi, hogy az érintett mirigyekben a bazális membrán, sőt, többnyire a bazális sejtek réte-ge is megőrzött. Ez azt jelenti, hogy a mirigyeket elhelyezkedésük alapján jellemző kétféle sejt (luminális, ill. bazális sejt) jelen van, de a differenciá-

2. táblázat. A prosztatata intraepithelialis neoplasiajának (PIN), illetve atípusos hyperplasiajának (AAH) összehasonlítása

Helye	PIN perifériás zóna	AAH átmeneti zóna
Bazális réteg	többnyire megtartott	mindig megtartott
Mirigyburjánzás	nincsen	kifejezett
Hámsejtatípiá	kifejezett	minimális
Differenciál-diagnózis	Gleason gr. 3. cribriform cc.	Gleason gr. 1-2. kis acinusú cc.
Ideális vizsgálati anyag	prostatectomia	TURP
Klinikai teendő	szoros kontroll	szoros kontroll

lódás (anaplasia) csak az előbbit érinti. Az atípusos hámsejtek több sorban helyezkednek el, a lumen felé torlódnak. Kifejezettebb esetekben cribriform mirigyátmetszetek is keletkezhetnek. A sejtmag sötét festődésű, különböző méretű, megnagyobbodott magvacska mindig jelen van.

60 évnél fiatalabb prosztatatarákos betegek dűlmirigyében PIN előfordulásával 87%-ban számolhatunk [2]. McNeal és Bostwik 1986-ban a PIN szövettani kritériumait részletesen leírták [18]. Ezt követően a PIN-en belül grade1–3 fokozatok megkülönböztetésének javaslata is felmerült, a legújabb álláspont szerint azonban helyesebbnek látszik a prosztatata intraepithelialis rákját csak két fokozatba (grade 1–2) sorolni [2, 21]. Újabb megfigyelések arra utalnak, hogy a PIN életkori gyakoriságának csúcsa megelőzi a prostata-rákét [2].

Fentiekből következik, hogy a PIN a prosztatában korai ráknak, az invazív rákot megelőző állapotnak felel meg. Immunhisztokémiailag a PIN sejtei lehetnek PSA, illetve PSAP pozitívak, de nem feltétlenül azok. PIN eseteiben ugyanakkor megfigyelték, hogy a szérum PSA szint minimálisan emelkedett volt. Ez indirekt módon arra utal, hogy az elváltozás néhány pontján a bazális réteg folytonossága megszakadhat [2]. A PIN diagnózisának felállítása esetén lényeges, hogy a vizsgálati anyag ezt követő teljes feldolgozása megtörténjék, hiszen PIN mellett invazív karcinóma fennállásával kell számolnunk. Amennyiben ezt az adott preparátumban nem lehet kimutatni, lényeges, hogy a beteget klinikailag szorosan kövessük (tapintás, UH, PSA-szint ellenőrzése, szükség esetén rebiopszia).

AAH: atípusos adenomatosus hyperplasia esetén körülírt, szabálytalanul elhelyezkedő mirigyproliferációt találunk, amelyben azonban a hámsejtek atípiájának morfológiai jelei csak mérsékelt formában vagy egyáltalán nincsenek jelen. A bazális membrán, illetve sejtsor itt is megtartott. A morfológiai jelek az elváltozást a jól differenciált kis acinusú karcinómához teszik hasonlatossá. Elkülönítése elsősorban a magvacskák alapján lehetséges: rákban a magvacskák száma megnő, és méretük különbözősége is kifejezett,

míg AAH-ban a magvacskák nem feltűnőek [3]. Az elváltozás a mirigyen belül többnyire a periurethralis régióban vagy az átmeneti zónában található, szemben a rákkal, ami többnyire a külső rétegben helyezkedik el. Ez arra is felhívja a figyelmünket, hogy AAH morfológiai jeleivel a transurethralis rezekátumban gyakrabban találkozhatunk. Az AAH rákmegelőző jellege ma még vita tárgya.

A prosztata fenti két elváltozását élesen elválasztva elemeztük, dacára annak, hogy az utolsó 10 év irodalmában a két kórkép között számos átfe-dés is előfordult. Mégis azt gondoljuk, hogy az adatok és megfigyelések számának növekedésével a két kórkép közötti különbségek egyre meghatá-rozóbbá válnak.

6. A prosztata szövet morfológiai vizsgálatának metodikai lehetőségei

A jelenleg rutinszerűen rendelkezésünkre álló vizsgálati lehetőségek:

- *transrectalis aspirációs citológia*: nagymennyiségű hámsejt vizsgálatát teszi lehetővé, mindkét lebenyből. Kizárólag az ún. citomorfológia megíté-lésére alkalmas. Daganat „grade” megállapítása lehetséges, ez azonban nem veheti figyelembe a daganatszövet architektúráját. Malignitás felismerése szempontjából magas érzékenységgű [24], szövődménymentes, ambulánsan végezhető, olcsó. Mind a mintavétel – ami újabban UH irányítással ponto-sítható –, mind a mikroszkópos értékelés nagy felkészültséget és gyakorlatot igényel [10]. Jó módszere a konzervatív daganatterápia nyomankövetésének is [24, 25].

- *transperinealis ún. Trucut biopszia*: igen kis méretű (kb. 2 cm × 8 mm-es) anyag, mely azonban alkalmas szövettani feldolgozásra. Ezért rosszindu-latú daganat esetén mind a mag anaplasia, mind a szöveti felépítés megíté-lését lehetővé teszi. A szövet helyesen elvégzett mintavételt követően a perifériás és a centrális prosztata-területeket is tartalmazhatja.

- *transurethralis reszekció (TURP)*: elsősorban az átmeneti zóna területét reprezentáló anyag. Helyes diagnózis felállításához 35–40g excindatum szükséges. Szövetileg könnyen, jól feldolgozható, a preparátum immunhisz-tokémiai módszerekkel is vizsgálható.

- *részleges vagy teljes prosztata-eltávolítás*: morfológiai feldolgozás szempontjából a legjobban értékelhető minta. Valóban korrekt, teljes fel-dolgozása azonban rendkívül munkaigényes (2,5 mm-es sorozat-blokkok!). Alkalmas a tumor részletes szöveti tipizálására, „grading”, daganat-össztömeg meghatározásra, a sebészi metszésvonal tumormentességének objektív megítélésére.

Az eddigiekből következnek mindazon problémák és szempontok, melyek a prosztatatarák morfológiai diagnózisában a választható módszerek megítélésében fontosak:

1. A dűlmirigy három anatómiai területre osztható, úgy mint átmeneti, centrális és perifériás zóna. A rák többnyire az utóbbi területből indul ki, a ritka, periurethralis kiindulású daganatok lényegesen lassabban érik el a periprosztatikus régiót, invazivitásuk így kevésbé kifejezett. A vizsgált minta értékelésénél tehát fontos tudnunk, hogy azt periurethralis irányból (TURP = átmeneti zóna), centrálisan (TRUCUT transperinealis biopszia), esetleg a rectum irányából (transrectalis aspirációs citológia vagy szövetkimetszés) nyerték-e?

2. A prosztatatarák prognózisának megítélésében lényeges a daganatszövet ösztömegének megközelítő becslése. Ez sokkalta nehezebb citológia vagy kisméretű biopszia, mint teljes prosztatatektómia anyagában. A tumor radikális műtéti eltávolítása során a műtéti metszésvonal daganatmentességét is értékelnünk kell.

3. A prosztatatarák gyakran multifokális és mindig nagyon heterogén felépítésű. Minél nagyobb anyagot vizsgálunk, annál pontosabb „grading”-meghatározás lehetséges.

7. Mit kell – lehetőség szerint mindig – tartalmaznia a prosztatatarák morfológiai leletének?

Citológiai minta esetén: a daganatsejtek morfológiai leírását, állásfoglalást a citológia „grade”-ről (Böcking); kezelt tumor esetén véleményt a regresszió jelenlétéről vagy hiányáról, az igazolható regresszió mértékéről.

Szövettani minta esetén: a daganat szöveti típusának meghatározását, a különböző differenciáltságú területek elkülönítő leírását, a daganatszövet arányát az ép szövethez képest (ez ad megközelítő becslési lehetőséget a daganat tömegére vonatkozóan), Gleason vagy WHO-grade meghatározást, kétséges és lehetséges esetekben a tumorsejtek PSA, PSAP, illetve chromogranin pozitivitásának kimutatását, továbbá állásfoglalást arról, hogy a preparátumban PIN vagy AAH jelen van-e [12].

A módszer a jelenleg elvárható rutin diagnosztika szintjét meghaladó, de a jól differenciált prosztatatarák kezelésében meghatározó, és így a jövőben egyre inkább kívánatos a tumorsejtek magjának DNS-tartalmát (ploidia) meghatározni.

- [1] AZZOPARDI, J. G., EVANS, D. J.: Argentaffin cells in prostatic carcinoma: Differentiation from lipofuscin and melanin in prostatic epithelium. *J. Pathol.* 104: 247–251 (1971)
- [2] BRAWER, M. K.: Prostatic intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion. *Hum. Pathol.* 23: 242–248 (1992)
- [3] BOSTWICK, D. G., SRIGLEY, J., GRIGNON, D., MAKSEM, J., HUMPHREY, P., VAN DER KWAST, T. H., BOSE, D., HARRISON, J., YOUNG, R. H.: Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: Morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Hum. Pathol.* 24: 819–832 (1993)
- [4] BÖCKING, A.: Habil.–Schrift. Univ. Freiburg i. Br. (1980)
- [5] BÖCKING, A., KIEHN, J., HEINZEL-WACH, M.: Combined histological grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 50: 288–294 (1982)
- [6] BRAWN, P. N., AYALA, A. G., VON ESCHENBACH, A. C., HUSSEY, D. H., JOHNSON, D. E.: Histologic grading study of prostate adenocarcinoma the development of a new system and comparison with other methods; preliminary study. *Cancer* 49: 525–532 (1982)
- [7] CAPELLA, C., USELLINI, L., BUFFA, R.: The endocrine component of prostatic carcinomas, mixed adenocarcinoma-carcinoid tumours and non tumour prostate. Histochemical and ultrastructural indentification of the endocrine cells. *Histopathol.* 5: 175–192 (1981)
- [8] COHEN, R. J., GLEZERSON, G., HAFEEJEE, Z.: Prostatic carcinoma: Histological and immunohistological features affecting prognosis. *Br. J. Urol.* 66: 405–410 (1990)
- [9] DI SAINT AGNESE, A. P.: Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum. Pathol.* 23: 287–296 (1992)
- [10] EBLE, J. N., ANGERMEIER, P. A.: The roles of tine needle aspiration and needle core biopsy in the diagnosis of primary prostatic cancer. *Hum. Pathol.* 23: 249–257 (1992)
- [11] ESPOSTI, P. L.: Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 5: 199–209 (1971)
- [12] FOSTER, C. S., MOSTOFI, F. K.: Prostata cancer – Quo vadis? *Hum. Pathol.* 23: 402–406 (1992)
- [13] GLEASON, D. F.: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum. Pathol.* 23: 273–279 (1992)
- [14] GOMBA SZ.: A prosztaták szöveti vizsgálatának problémáiról. In: Pintér J.: *Prosztaták.* Alföldi Nyomda, Debrecen, 16–19 (1984)
- [15] KOSS, L. G., SUHLAND, M. J.: Atypical hyperplasia and other abnormalities of prostatic epithelium. *Hum. Pathol.* 24: 817–818 (1993)
- [16] KOVI, J.: *Surgical Pathology of Prostate and Seminal Vesicles.* CRC PRESS Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
- [17] LAPIS K.: *Patológia. I–II. Medicina, Budapest* (1989)
- [18] MCNEAL, J. E., BOSTWICK, D. G.: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol.* 17: 64–71 (1986)
- [19] MOSTOFI, F. K., SESTERHENN, I. A., SOBIN, L. H.: *Histological Typing of Prostate Tumours.* WHO, Geneve (1980)
- [20] MOSTOFI, F. K., SESTERHENN, I. A., DAVIS, CH. J. JR.: Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum. Pathol.* 23: 223–241 (1992)

- [21] MOSTOFI, F. K., SESTERHENN, I. A., DAVIS, CH, J. JR.: A Pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer, Suppl.* 71: 906–932 (1993)
- [22] PRETL, K.: Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdrüse. *Virchows Arch. A.* 312: 392–404 (1944)
- [23] SCARDINO, P. T., WEAVER, R., HUDSON, M. A.: Early detection of prostate cancer. *Hum. Pathol.* 23: 211–222 (1992)
- [24] VASS L.: Aspirációs biopszia, citológiai vizsgálat értéke, helye a prosztaták kórismézésében és a gyógykezelés ellenőrzésében. In: Pintér J.: *Prosztatarák.* Alföldi Nyomda, Debrecen, 34–40 (1984)
- [25] VASS, L.: Zytologie der Prostata-Möglichkeiten des zytologischen Grading. *Verh. Dtsch. Ges. Zyt.* 18: 203–207 (1993)

A prosztatatarák terápiája nyomán bekövetkező morfológiai változások

Szende Béla

A prosztatatarák azon tumorok egyike, melyek esetében a hormonális terápia immár évtizedekre tekint vissza. A korábban bevezetett ösztrogén kezelés és kasztráció mellett újabban egyre nagyobb tere nyílik a luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) alkalmazásának is [1].

A hormonális terápia hatására makroszkóposan a korábban megnagyobbodott és porckemény prosztata megkisebbedik és felpuhul, sőt, az áttétek regressziója is bekövetkezik.

Mivel a prosztata tűbiopsziát viszonylag korán bevezették, már hosszú évekkel ezelőtt mód nyílt arra, hogy azt ne csak a diagnózis felállításakor, hanem a továbbiakban is, akár ismételten is alkalmazzák. Ilyen módon lehetségessé vált a daganatszövetben lejátszódó regresszív jelenségek kórszövettani értékelése. Ez azért is jelentős előny, mert a terápia hatékonyságának objektív ellenőrzését teszi lehetővé és így prognosztikai értéke igen nagy, sőt közvetlen hatással is lehet a terápia módjának folytatására vagy megváltoztatására. Ezen túlmenően, természetesen az orvostikai normákat figyelembe véve, a daganatellenes kezelés hatásmódjának kutatásában és új gyógyszerek bevezetésében is fontos eljárás az ismételt tűbiopszia [2].

A prosztatatarák-szövetben észlelhető regresszív jelenségeket a kezdeti vizsgálatok óta igyekeztek regisztrálni és rendszerezni. A Helpap és mtsai [3] által ajánlott módszer az észlelt szövettani változások szemikvantitatív értékelését is adja, de ezen változások valódi természetéről nem nyújt tiszta képet. Az már korábban nyilvánvalóvá vált, hogy a prosztatatarák esetében nem érvényesül az az elv, miszerint a terápia hatására a tumorszövet differenciáltsága fokozódna. Megállapították, hogy a Gleason szerinti fokozatok változásainak iránya a hormonális kezelés hatására egyáltalában nem jellemző.

Az utóbbi öt évben vált ismertté, hogy a daganatok hormonális kezelését követően a daganatszövetben olyan sajátos változás jön létre, mely a programozott sejthalál (apoptosis) fokozott mértékű megjelenésére utal. A prog-

ramozott, vagy aktív sejthalál jelenségét Kerr Wyllie és Curie [4] már 1972-ben ismertette, de annak patológiai jelentőségét csak a 80-as évek végén ismerték fel széles körben. Az apoptózis a nekrozistól eltérő sejthalál, melynek fő jellemzője, hogy a nekrozissal ellentétben aktív sejtműködés következménye, tehát voltaképpen sejtöngyilkosság. Az apoptózis elindítása mindenképpen génaktivációs lépéssel kezdődik, melyben eddigi ismereteink szerint a P-53 és a c-myc gén aktiválódása játszik döntő szerepet [5]. Természetesen a folyamat számos lépése még felderítetlen, így kérdés, hogy az apoptózist gátló bcl-2 génnek és fos génnek milyen szerepe van ebben a folyamatban [6]. Természetes, hogy a gének aktiválása receptorokon keresztül történik. Ezek a receptorok különböző növekedési faktorok (EGF, IGF-2, TGF β , TNF) és hormonok (szteroid hormonok és peptid hormonok) receptorai. A jelátvitel mechanizmusának kutatása jelenleg az érdeklődés középpontjában áll, hiszen a jelátvivő anyagok funkciójának stimulálása vagy gátlása olyan eszközöket adna kezünkbe, melyek a programozott sejthalál folyamatának közvetlen befolyásolását, esetleg irányítását tehetné lehetővé. Különösen fontosnak látszik ebből a szempontból a protein-kináz-C és a tirozin-kináz, mely enzimek jelátvitelt reguláló szerepe egyre inkább nyilvánvaló. Nem elhanyagolható azonban a peptid hormonok receptorainak, vagy azok egyes részleteinek a sejtmagba történő vándorlása a stimulust követően, mely valószínűsíti a DNS-re kifejtett direkt hatást is, mint azt kísérletes körülmények között pancreas carcinoma esetében sikerült kimutatnunk.

Az apoptózisért felelős gének aktiválódása után egy függő endogén endonukleáz aktiválódik, mely a sejtmag DNS-ét emésztí és ún. nukleosó-mákra szabdálja. Ennek jeleként poliakrilamid gél elektroforézissel az apoptótikus sejtekből kivont DNS szabályos csíkolatot (létra) mutat. Ugyanakkor új messenger RNS-ek szintézise is bekövetkezik, mely új fehérjék képzéséhez vezet. A legismertebb ezek közül a szöveti transzglutaminase (TTG), mely Fésüs és mtsai [7] vizsgálatai alapján az apoptózis egyik markere.

Mindezen biokémiai folyamatoknak morfológiai vetülete is van, mely jellegzetes fény- és elektronmikroszkópos képben nyilvánul meg.

A sejtmag először a chromatin marginisatióját mutatja, majd a piknózis, ill. a karyorrhexis jelensége lép fel. A citoplazmában kezdetben az organel-lumok épen maradnak, később az egész citoplazma zsugorodik. A sejtmembrán még ekkor is megtartott, sőt az apoptótikus sejt környezettel szembeni integritását mindaddig megtartja, amíg egy környező sejt citoplazmájába nem kerül fagocitózis révén. A fagocitált apoptótikus sejteket és azok törmelékét nevezzük apoptótikus testnek. Az apoptózis folyamata mintegy 4 órát vesz igénybe; apoptótikus testek természetesen még napokig megtalálhatók a fagocitáló sejtek citoplazmájában. Az apoptózis nem vált ki gyulladásos reakciót, ebben is különbözik a nekrozistól, és nem okoz toxikus tüneteket sem.

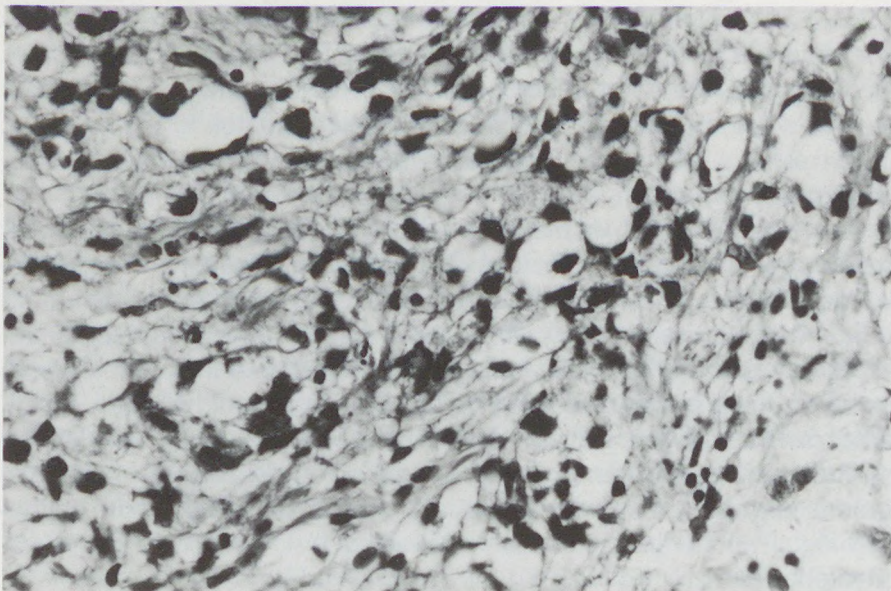
Azt, hogy a hormonális kezelés fokozott mértékű apoptózist okoz, 1989-ben közöltük elsőként, állatkísérleteink alapján [8]. Azóta ez az észlelés sokoldalú megerősítést nyert, többek között a prosztatarákra vonatkozóan is [9]. Ez utóbbi esetében *in vitro* és *in vivo* kísérleti adatok is utalnak arra, hogy a hormonális környezet változásai az apoptózis fokozását eredményezik a daganatszövetben [10, 11].

Figyelemre méltó Bursch és mtsainak [12] az az észlelése, hogy kasztrációt követően nem csak az apoptózis mértéke fokozódik, hanem a sejthalás egy sajátos módja is fellép, mely a nekrozistól és az apoptózistól is különbözik. Ez a II. típusú sejthalálnak elnevezett jelenség lényegében abban áll, hogy a sejt citoplazmájában óriási phagolisosomák képződnek. Ezen képletekben fokozott lizoszomális enzimaktivitás észlelhető, mely végül is a citoplazma önmérsztődését hozza létre, miközben a sejtmag meglepően hosszú ideig intakt marad. A folyamat végén természetesen a sejtmag membrán is károsodik, és a mag állománya is feloldódik. A II. típusú sejthalál morfológiai jelei is felismerhetők hormonkezelést követően a prosztatarák szövetében.

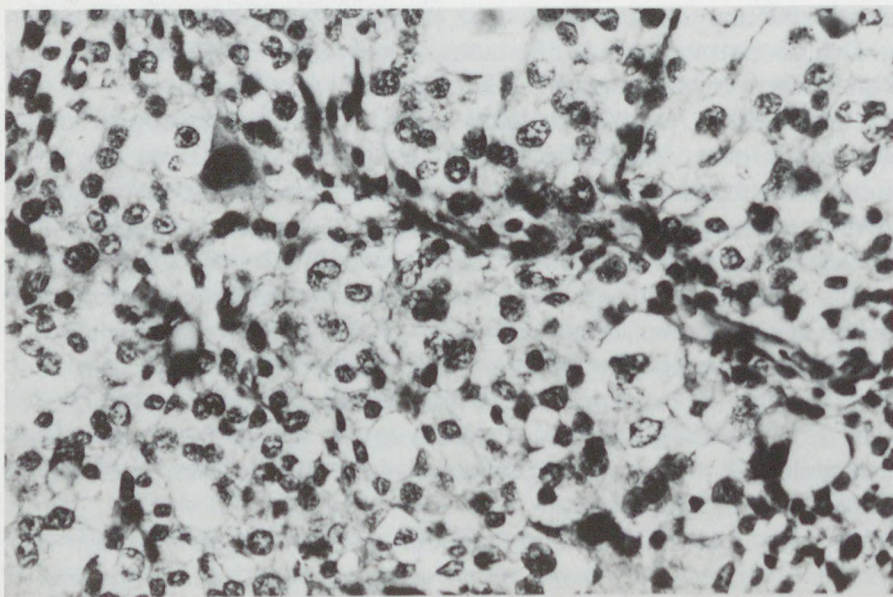
Saját megfigyeléseinket a Pest megyei Flór Ferenc Kórházban és a Semmelweis OTE Urológiai Klinikáján kezelt 25 prosztatarákban szenvedő beteg prosztata biopsziás és rebiopsziás anyagán végeztük. A rebiopsziákat először a kezelés megkezdését követő 6 hónapon belül végezték. Tíz esetben újabb rebiopszia is történt az ezt követő 6 hónapban. Két beteg a kezelés második évében is rebiopszián esett át, egy betegnél a harmadik évben is végeztek biopsziát. Ugyanezen beteg a negyedik évben meghalt és a sectio alkalmával végeztük az utolsó kórszövettani vizsgálatot.

A 25 beteg közül húszban észleltük klinikailag a daganat regresszióját. Ugyanezen esetekben hisztológiailag is regresszív változásokat figyelhetünk meg. Kórszövettanilag a vizsgált daganatrészekben szétszórt gócbokban találtuk az apoptózisra jellemző citológiai jeleket, a sejtmagok piknózist (1. ábra) és töredezését (karyorrhexis), valamint a citoplazma zsugorodását. Más területeken a sejtek citoplazmája ballonszerűen felduzzadt, és abban tág vakuólumok láthatók (2. ábra). Ez utóbbi sejtelváltozásban a sejtmagok részben megtartott szerkezetűek, részben azonban az ilyen sejtekben is a magzsugorodás (piknózis) jelei figyelhetők meg. Nagy valószínűséggel a citoplazma duzzanatával járó, végül a sejthalálhoz vezető sejtlelésis megfelel a II. típusú sejthalálnak, melyet kísérleti körülmények között prosztatában is megfigyeltek.

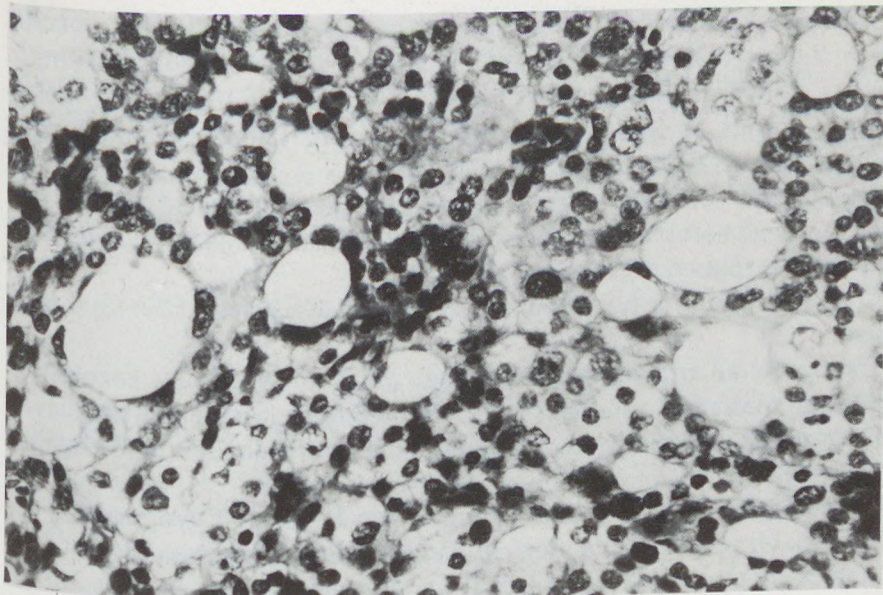
Jellemző, hogy mind az apoptózis, mind a II. típusú sejthalál jelensége gócosan jelenik meg a daganatszövetben, és egyes daganatos mirigyekre, ill. mirigycsoportokra lokalizált. Az is jellegzetes, hogy ha egy mirigyrészlet érintett, az azt felépítő sejtek szinte mindegyike mutatja az apoptózist, vagy a II. típusú sejthalál jelenségét.



1. ábra. Ösztrogén kezelésben részesült beteg prosztatarákjának szöveti képe. Számos daganatsejt az apoptózisra jellemző képet adja (piknotikus sejtmag)



2. ábra. Ösztrogén kezelésben részesült beteg prosztatarákjának szöveti képe. A daganatsejtek magja lényeges eltérést nem mutat, de a citoplazma duzzadt, hólyagos szerkezetű.



3. ábra. A kezelésre eltérést nem mutató prosztatadaganatszövet

Az öt nem reagáló esetben a fentiekben ismertetett elváltozások nem jöttek létre (3. ábra).

Külön figyelmet érdemel a négy évig követett eset. Ebben az egymást követő biopsziák során a prosztatadaganatban előbb a regressziós jelek mutatkoztak, azonban a második és harmadik rebiopszia, valamint a sectio alkalmával már apoptózist csak igen elvétve találtunk; a daganat viszont egyre anaplasztikusabbá vált a folyamatosan alkalmazott hormonális kezelés ellenére. Nem hanyagolható el azonban az a körülmény, hogy a kórszövettanilag észlelt hatás is csak részleges, és vannak a kezelt daganatokban olyan gócok, melyek sejtei semmiféle reakciót nem mutatnak a kezelés hatására. Természetesen ezek a gócok képezik a daganat progressziójának alapját és amennyiben az ilyen, nem reagáló sejtek kerülnek túlsúlyra, a daganat további növekedésének gátlását már csak a citosztatikus szerektől várhatjuk. Mindezen megfigyelések arra is utalnak, hogy a prosztataraákszövet nem egyöntetűen reagál a hormonális kezelésre. Minél több daganatsejt rendelkezik a kezelés idején olyan receptorral, melyhez a kezeléskor alkalmazott hormon kötődni tud, annál nagyobb mértékű a hormonális kezelést követő sejthalál a daganatszöveten belül. Valószínű, hogy az ösztrogén hormonok és a GnRH analógok nem azonos, vagy legalábbis részben nem azonos módon fejtik ki hatásukat. Igaz ugyan, hogy a GnRH analógok is befolyásolják a hypophysisgonad tengelyt és így voltaképpen antiandrogén hatást is kifejtenek, de – amint azt

több vizsgálat is bizonyítja – számos daganatsejt rendelkezik speciális GnRH receptorokkal, melyek révén a közvetlen hatás is valószínűsíthető. Ez képezi alapját annak az egyre inkább klinikailag is bizonyított teóriának, mely szerint az ösztrogén kezelésre már rezisztens daganatok még reagálni képesek a GnRH analógok behatására.

A prosztaták esetében végzett hormonális kezelést követő rebiopsziák alkalmával meghatározott apoptózis, illetve II. típusú sejthalál-index jelentőségét a következőkben foglalhatjuk össze:

1. Objektív módon a hormonális kezelés hatásosságának követését teszi lehetővé.

2. Támpontot ad arra vonatkozóan, hogy az adott hormonális kezelést fel kell-e váltani másfajta hormonális kezeléssel, esetleg citosztatikus terápiával.

3. Prognosztikai értéke lehet, a terápiás hatás mértékének és tartósságának megítélése alapján.

4. Lehetőséget nyújt új, a terápiába újonnan bevezetett gyógyszerek hatásmódjának vizsgálatára is, a megfelelő etikai normák betartása mellett.

Kíváncos, hogy a fenti vizsgálatokat minél szélesebb körben, nagy anyagon folytassuk, és hogy a betegek klinikai követése módját adjon a módszer használhatóságának minél megalapozottabb értékelésére.

Irodalom

- [1] KOVI, J.: Surgical Pathology of Prostate and Seminal Vesicles. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, (1989)
- [2] BISHOP, M. C., ANSELL, I. D. et al: Serial prostatic histology. A valid marker of response to hot treatment. Brit. J. Urol. 57: 453 (1985)
- [3] HELPAP, B., BÖCKING, A. et al: Klassifikation, histologisches und zytologisches grading sowie regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Pathologe 6: 3 (1985)
- [4] KERR, J. F. R., WYLLIE, A. H., CURRIE, A. R.: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Brit. J. Cancer 26: 239-257 (1972)
- [5] BUTTYAN, R., ZAKERI, Z., LOCKSHIN, R., WOLGEMUTH, D.: Cascade induction of c-fos, c-myc and heat shock 70K transcripts during regression of the rat ventral prostate gland. Mol. Endocrinol. 2: 650-657 (1988)
- [6] ALLEN, P. D., BUSTIN, S. A., NEWLAND, A. C.: The role of apoptosis (programmed cell death) in haemopoiesis and the immune system. Blood Rev. 7: 63-73 (1993)
- [7] FÉSÜS, L., THOMAZY, V., FALUS, A.: Induction and activation of tissue transglutaminase during programmed cell death. FEBS Lett. 224: 104 (1987)
- [8] SZENDE, B., ZALATNAI, A., SCHALLY, A. V.: Programmed cell death (apoptosis) in pancreatic cancers of hamsters after treatment with analogs of both luteinizing hormone releasing hormone and somatostatin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1643-1647 (1989)

- [9] KISS, F., SZAKÁCS, Zs., VÉGH, A., KARDOS, R.: A prosztaták hormonkezelést követő szövettani regressziója. Magyar Urológia 4(1): 33-39 (1992)
- [10] KYPRIANOU, N., ISAACS, J. T.: Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology 122: 552-562 (1988)
- [11] SZEPESHÁZI, K., KORKUT, E., SZENDE, B., LAPIS, K., SCHALLY, A. V.: Histological changes in dunning prostate tumors and testes of rats treated with LH-RH antagonist B-75. The Prostate 18: 255-270 (1991)
- [12] BURSCH, W.: Személyes közlés.

A rectalis digitális tapintás jelentősége a prosztatatarák kórismézésében

Romics Imre

A rectalis digitális tapintás a legalapvetőbb, a legelső urológiai vizsgálat. Értékéről a vélemények megoszlanak, de a vizsgálat prioritását senki sem vitatja. Hátránya, hogy csak a perifériás zónában kialakult tumor tapintható, a prosztata egy része ujjal nem érhető el. Kő, prostatitis granulomatosa tapintási lelete a daganatéhoz hasonlítható. A vizsgálat szubjektív. Negatív palpációs lelet mellett 8 %-ban, induratio esetén 40 %-ban fordul elő prosztatacarcinóma [1]. A tapintási lelet alsó határa 0,2 cm³. 186 betegben gyanús tapintási lelet mellett ultrahanggal végzett perineális tűbiopszia a tumorok 41 %-ában, a perineális random biopszia (3-3 szúrás mindkét oldalon) 62 %-ában diagnosztizálta a tumort. 76 betegben negatív rectalis tapintás, negatív rectalis ultrahang, de emelkedett PSA érték mellett 14 esetben sikerült biopsziával tumort kimutatni.

Hammerer és mtsai összefüggést találtak [1] a tapintással diagnosztizálható tumorok és a PSA koncentráció között is:

PSA ng/ml	Pozitív RDT <i>n</i>	Tumor <i>n</i> (%)
0-4	229	36 (10)
4-10	173	173 (46)
10 felett	249	249 (71)

A prosztatatarák gyakorisága a PSA és a tapintási lelet függvényében az alábbiak szerint jelentkezik:

PSA (ng/ml)	0-4	4-10	10 felett	Összesen
Neg. palpáció	3/72 (4%)	5/35 (14%)	4/42 (10%)	12/149 (8%)
Induratio	13/101 (13%)	29/71 (41%)	63/87 (72%)	105/259 (40%)
B + C stádium	20/59 (36%)	46/67 (69%)	109/120 (91%)	175/243 (72%)
Összesen	36/229 (16%)	86/173 (46%)	176/249 (71%)	249/651 (45%)

Loch [2] szerint a digitális tapintás, a PSA és a transrectalis UH érzékenysége és specificitása a következőképpen alakul:

	Érzékenység %	Specificitás %
RDT	81	58
PSA	82	52
TRUH	95	35

Babaian és Camps [3] az RDT-t érzékenynek és specifikusnak találták (89-84 %); Wirth [4] szerint ez az arány 86-44 %. Mettlin [5] és mtsai a magas specificitás mellett (89%) alacsony szenzitivitást találtak (57%).

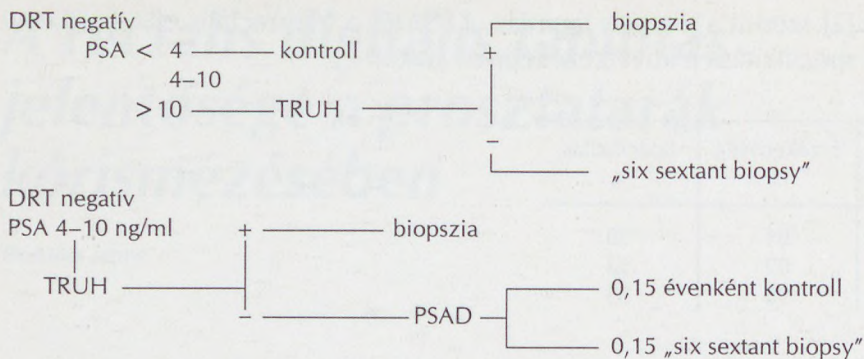
A PSA és a rectalis tapintás következőképpen utal a tumor valószínűségére:

Vizsgálat	Tumorvalószínűség (%)
PSA < 4 ng/ml + neg. DRT	2,5
PSA < 4 ng/ml + poz. DRT	10,0
PSA 4-10 ng/ml + neg. DRT	5,5
PSA 4-10 ng/ml + poz. DRT	38,0
PSA > 10 ng/ml + neg. DRT	30,0
PSA > 10 ng/ml + poz. DRT	65,0

Ha a PSA, a DRT és a transrectalis ultrahang egymáshoz való viszonyát tanulmányozzuk, akkor Lee [6] szerint az alábbi százalékban várható daganatos elváltozás:

patológiás TRUH	5,4%
patológiás DRT	6,0%
patológiás DRT + PSA > 4	27,0%
patológiás TRUH + PSA > 4	23,0%
patológiás TRUH + poz. DRT + PSA > 4	62,0%
patológiás TRUH + PSA > 10	55,0%
patológiás TRUH + PSA > 10 + poz. DRT	80,0%

A fentiek utalnak arra is, hogy diagnosztikai lehetőségeinket milyen sorrendben, mikor alkalmazzuk. Különösen a határesetek értékelése nehéz. A következő táblázat ebben segítséget nyújthat.



(„Six sextant biopsy” alatt a mindkét lebenyből vett 3-3 random biopsziát értjük.)

Irodalom

- [1] HAMMERER, P., HULAND, H.: Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und praeoperatives Staging. Urologe (A) 30: 378 (1991)
- [2] LOCH, T. et al.: Klinische Bedeutung von RT, PSA und TPS für die Früherkennung des Prostatakarzinoms. DGU Kongress (1992)
- [3] BABAIA, R. J., CAMPS, J. L.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic trial and as a guide when to perform a biopsy. Cancer 68: 2060 (1991)
- [4] WIRTH, M. et al.: Tumormarker bei urologischen Neoplasien. Fortschr. Med. 104: 647 (1986)
- [5] METTLIN, C. et al.: The American Cancer Society national prostate cancer detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer 67: 2949 (1991)
- [6] LEE, F.: The American Experience. Congress on „Searching for prostatic carcinoma”. München (1992)

A prosztata ultrahangvizsgálata

Romics Imre

A prosztata nagysága, konzisztenciája, elhelyezkedése miatt alkalmas ultrahangvizsgálatra. A prosztata a rectum, a hólyag és a symphysis között terül el, a vizsgálatok során a fenti szervek is láthatók.

A prosztata már az ultrahang pionír éveiben is vizsgálatra került, Wild és Reid [1] már 1957-ben végeztek transrectalis ultrahang vizsgálatokat.

A vizsgálat során megállapítható a prosztata

- nagysága,
 - formája,
 - elhelyezkedése (pl. intravesicalis),
 - echogenitása (daganat, kő, gyulladás, abscessus stb.),
 - a vesicula seminalisok nagysága, szimmetritása, teltsége, echogenitása,
- a prosztatához és egymáshoz való viszonyuk.

A vizsgálat indikációja:

- minden subvesicalis obstrukció gyanúja,
- alhasi, gáttáji, diszkomfort érzés, fájdalom,
- dysuria, pollakisuria,
- vizeelési képtelenség,
- kezelés, műtét utáni kontroll,
- daganat utánkövetés,
- hemospermia,
- screening.

Felnőttben a prosztata méretei a következők: 45 mm laterolateral, 35 mm craniocaudal, 30 mm dorsoventral, összességében 25 ml. A prosztatán belül megkülönböztetünk egy perifériás, egy centrális és egy átmeneti zónát, míg Radge [2] például csak külső és belső zónáról beszél. Kaye [3] 8 különböző anatómiai partikulumot különböztet meg a prosztatán belül. Míg fiatal férfiban a perifériás zóna 60–70 %-a a prosztatának, ez egy BPH-s betegben 20–30 %-ra csökken. Greene és mtsai [4] a tranzicionális zónát mérték 3 irányban, nem BPH-s betegekben. Mértékét az előbbi csoportban $6,14 \pm 3,2$ g-nak, az utób-

biban $24,80 \pm 4,2$ g-nak találták. A vizsgálat során a három átmérő szorzata $\times 0,52$ képletet alkalmazták és az eredményeket grammban adták meg, mert a prosztatata-szövet specifikus fajsúlya miatt (1,050) ez jobban közelíti meg a valóságot.

McNeal [5] már 1978-ban feltételezte, hogy a prosztatata hyperplasia az átmeneti zónában fejlődik ki.

A prosztatata különböző részei a mirigy-kötőszövet arányától függően echogenitásban is különböznek, és ennek alapján, ha nem is mindig, de elkülöníthetők ultrahanggal.

A vizsgálat technikája:

A prosztatát szuprapubikusan (szinonim elnevezés: abdominálisan, transvesicalisan) és transrectalisan vizsgálhatjuk.

A szuprapubikus technika hanyattfekve történik, 3,5 vagy 4 MHz-es szektor vagy lineáris transducerrel, telt hólyag mellett. Lineáris transducerrel a prosztatata hosszátmérőjének megítélése nehéz. A transrectalis vizsgálat oldalfekvő helyzetben történik, 7 MHz-es fejjel.

Összehasonlítva a két technikát, a következők állapíthatók meg:

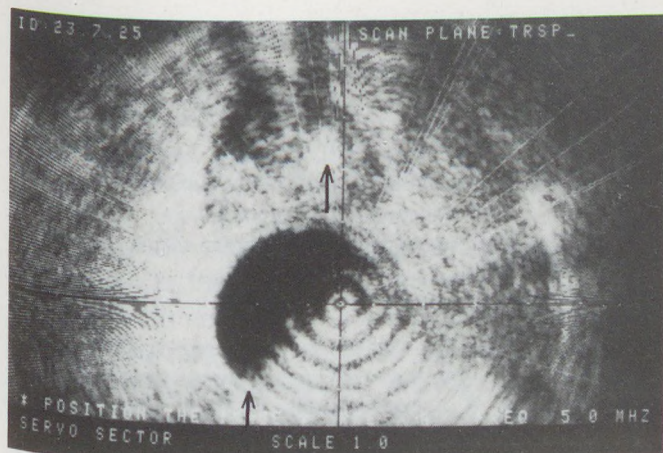
Kritériumok	Transrectalis	Szuprapubikus
Előkészítés	–	telt hólyag
A vizsgálat ideje	15 perc	10 perc
Invazivitás	kicsi	nincs
Térbeli feloldás	jó	kielégítő
Nagyság meghatározás	jó	kielégítő
Hólyag megítélés	behatárolt	jó
Ondóhólyag megítélés	jó	behatárolt

A szuprapubikus vizsgálat gátolt epicystostomiánál, nehézkes, kövér vagy inkontinenciás, csökkent kapacitású betegben kontakt nehézség léphet fel heges bőr miatt. A transrectalis vizsgálat nem kivitelezhető rectum exstirpált betegben és fájdalmas nodus, fissura esetén.

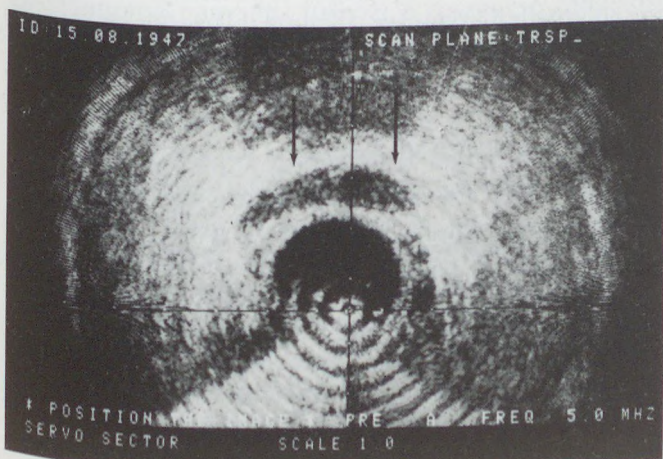
A kapott ultrahang kép értékeléséhez ismerni kell a normális és patológiás jellegzetességeket.

A normális prosztatata szimmetrikus, háromszög-ellipszoid alakú. Az AP átmérő rövidebb, mint a transzverzális, echogenitása finom, diffúz homogén, időssekben gyakran láthatók echodús területek, amelyek néhány mm nagyságúak. Ezek corpora amylaceaéknak felelnek meg; a hangárnyékot adó, echogazdag területek prosztatatakövek (1. ábra).

A prosztatata-tok, a határ, élesen elkülönül a környezettől, a hólyag is részben vagy teljesen látható. Periprosztatikus vénák és a levator ani is felismerhető. A vesicula seminalis szimmetrikus, keskeny (2. ábra).



1. ábra. Echogazdag prosztatakö típusos hangárnyékkal



2. ábra. Normális vesicula seminalisok ultrahang képe

Prosztata hyperplasia formájában a kerek forma felé tendál stádiumától függően. A tok itt is folyamatos. Echogenitása a hisztológiai összetételtől függően változó, fibromuscularis hyperplasia esetén csökken az echosűrűség, gyakran látunk echogazdagabb textúrát is. Változás történik – mint fent már említést nyert – a tok (perifériás zóna) és a centrális zóna arányában.

A prosztata ultrahangvizsgálat hibalehetőségeit az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat. Hibalehetőségek a prosztatata ultrahangvizsgálatában

Objektív, betegtől független	Következmény
A tok az adenomától nem elhatárolható	A kis hyperplasiát nagyobbak mérjük
Nagyon nagy adenoma	A határok nem láthatók, bizonytalan mérés
Nagy középlebeny	Hosszátmérő aránytalanul nagy
Prosztatakarcinóma	A kiterjedés dorsal felé nem elhatárolható
Műtermékek: reverberáció enhancement	
<i>Szubjektív, a vizsgálatától függ</i>	
Üres hólyag	A prosztatata rosszul vagy nem vizsgálható
Kövér beteg	A hosszátmérő linearscannel nem mérhető
Alkalmatlan készülék (linearscan)	A prosztatata caudalis határa hosszszelvényben a symphysis mögött van
Gyakorlatlan vizsgáló	Nem a legnagyobb átmérőket méri. Prosztataráknak diagnosztizálja a gyulladást, cisztát, infarktust

A volumen-meghatározás egy ma is mindennapos problémája az urológiai gyakorlatnak. A volumen meghatározására alkalmazott módszereket és azok alkalmasságát a hossz- és keresztmetszeti átmérő meghatározására, továbbá a vizsgálat pontosságát a 2. táblázatban mutatjuk be.

A leggyakrabban alkalmazott eljárás a három dimenzió szorzatának a fele, bár Könagel és Jaeger [6] a prosztatata legnagyobb átmérője és tömege között találtak jó összefüggést. Négy cm-nél kisebb átmérőhöz 40 g-nál kisebb, 5 cm-es átmérőhöz 50 g-nyi prosztatata, 6 cm, kb. 70 g-nyi hyperplasiás szövettel korrelál. Hendrix és mtsai [7] a prosztatát 5 mm-enként felszeletelték és a kapott területeket komputer segítségével dolgozták fel és állapították meg a prosztatata volumenét. Terris és Stamey [8] vizsgálták a prosztatata vo-

2. táblázat. A prosztatata volumenének meghatározására ismert vizsgáló módszerek

Módszer	Keresztmetszeti átmérő	Hosszmetszeti átmérő	Pontosság
Rectalis vizsgálat	+	-	-
IVP	+	+	+
Urethrocystoscopy	-	++	+
Urethrographia	-	++	+
Urethranymás profil	-	++	-
Transrectalis UH (linear)	-	++	-
Transrectalis UH (szektor)	++	+	++
Szuprapubikus UH (linear)	++	+	+
Szuprapubikus UH (szektor)	++	++	++

lumenének meghatározási lehetőségeit. Legpontosabb a „step-section” planimetria (korrelációs koefficiens 0,92), de sok időt igényel és megterhelő betegnek, orvosnak egyaránt; drága szoft- és hardver szükséges hozzá. Számos más vizsgálati módszert dolgoztak ki; a mindennapi gyakorlat szempontjából a fent említett módszer (három irány szorzatának a fele) kielégítő.

A volumen vizsgálathoz hozzátartozik a reziduális vizelet vizsgálata. Roechborn és Peters [10] többféle formulát próbáltak, és a következő adta a legpontosabb eredményt: $V = 4/3 \times \pi \times r_1 \times r_2 \times r_3$, ahol az r az egyes átmérők fele. Pontatlanságot 0 és 20 ml között találtak; az ultrahang nem mutatott folyadékot, katéterrel 20 ml vagy annál kevesebb folyadék volt a hólyagban. Ötven ml-ig 81 betegből, 2 esetben jelentősen magasabb, míg 3 esetben jelentősen kisebb mennyiséget mértek, mint a katéterrel lebocsátott vizelet mennyisége volt.

A transrectalisan végzett ultrahangvizsgálat alkalmas a prosztatata reszekciójának kontrollálására is.

A TUR után a prosztatában az echoszegény adenoma-hiány, illetve a restadenoma nagysága tükrözi a reszekció radikalitását. Jaeger és mtsai [9] mind a ismételt reszekció megtervezésében, mind a TUR utáni dysuriás panaszok tisztázására is alkalmasnak tartja a transrectalis UH vizsgálatot.

Prostatacarcinómát vagy rákgyanú esetén a prosztatát – szűrés vagy biopszia céljából – kizárólag transrectalis transducerrel érdemes vizsgálni. Az echogenitás finom rajzolata, ondóhólyagok, capsula, kizárólag transrectalisan vizsgálható.

A prostatacarcinóma echoszegényebb, mint a nem daganatos szövet. Marginális területen a tumor is lehet echodenz. Egender és mtsai [11] esetük 85 %-ában találtak echoszegény tumort, a maradék echodenz vagy kevert volt. Martin és Engelmann [12] szerint az echodenzitás prosztaták esetében a benne lévő kövektől származik, és csak 1–2%-ban fordul elő.

A tapintási lelet, az echogenitás és a szövettani vizsgálat eredményének viszonyát tanulmányozták Perrin és mtsai [13].

A tumor „grade” és az echogenitás között összefüggés nincs, de a jól differenciáltak általában echoszegények, és a magasabb grade-del bírók között fordul elő kevert echogenitás. Az ondóhólyagok a prosztatához viszonyítva is echoszegényebbek.

Tapintási lelet	Ultrahangos lelet (hypodens)	Szövettani lelet (tumor)
Normál, hyperplasia, tömött	27%	1,8%
T1–2 tumor	100%	31,7%
T3–4 tumor	100%	91,0%

A különböző stádiumú daganatok ultrahanggal jól elkülöníthetők. T2-ben a kapszula ép, jól elkülönül a daganattól, T3-ban a tok már nem demarkálódik el a daganattól, a T4-es tumor kitört, és a környezetet is infiltrálja. A daganatok többnyire a perifériás zónából erednek, de a centrális és tranzicionális zónából is származhatnak. Ez utóbbiból ered a daganatok 30 %-a. BPH-ban előfordulnak olyan elváltozások (ciszta, infarktus, gyulladás, cisztikus atrófia, véredények és izomszövet), amelyek a tumort utánozhatják.

A prosztata echogenitása, a tumor nagyságának meghatározása mellett, a lokális kiterjedést két tényező befolyásolja, mint már fentebb említettük: a tok érintettsége vagy épsége, illetve a vesicula seminalisok infiltrációja. Ezeknek prognosztikai jelentősége van, illetve a terápia vonatkozásában döntő: az operabilitást határozzák meg. Minél előrehaladottabb egy daganat, annál gyakoribb és kifejezettebb az ondóhólyag obliterációja.

A transrectalis ultrahangvizsgálatot különböző céllal alkalmazzuk.

Szűrés

Alacsony stádiumú, panaszt nem okozó, tapintással nem diagnosztizálható daganat ultrahanggal történő kórismézéséhez szükséges, hogy a vizsgálat specificitása és szenzitivitása nagy legyen. A téves pozitív arány magas, az észlelt elváltozások jó- vagy rosszindulatúságáról véleményt alkotni nem lehet. Terris és Stamey [8] negatív esetek ultrahangos vizsgálatát végezték el tapintással, és vizsgálták a transrectalis ultrahang értékét a különböző zónákban elhelyezkedő, eltérő nagyságú daganatok esetében.

	Tumor daganat (%)				
	átlag	perif. zóna	tranzic. zóna	tumor vol. > 0,2 cm ³	tumor vol. < 0,2 cm ³
Szenzitivitás	53,3	70,0	20,0	87,5	14,3
Specificitás	75,0	81,2	64,3	76,7	75,0
PPV	47,1	63,6	16,7	41,2	11,1
NPV	79,4	85,7	69,2	97,1	81,8

A transrectalis ultrahang jelenleg önmagában szűrésre nem alkalmas, és technikai behatároltsága mellett ezt magas ára is indokolja.

Staging

A „stage” megállapításához elsőként fontos a daganat nagyságát meghatározni. Pontes és mtsai [14] az ultrahanggal számolt, majd a kivett prosztatából meghatározott tumornagyságot összehasonlították és azok volumene 89–100 %-ban egyezett. Mások szerint az egyezés 80 %-os [3]. Hofmockel

és mtsai [15] 126 beteg esetében ultrahanggal 65 %-ban helyesen, 55 %-ban tévesen állapították meg a stádiumot; pT2-ben 51 %-ban, pT3-ban 69 %-ban volt helyes a stádiummegállapítás. Saját eredményeikhez egy irodalmi összeállítást is mellékelnek, amit az alábbiakban mi is idézünk:

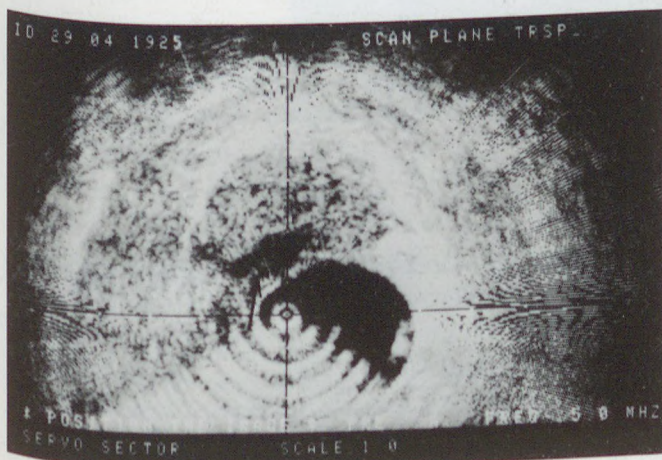
Szerző	Év	n	Szenzitivitás	Specifitás	PPV	T stádium korrekt (%)
Resnick et al.	1980	23	100	100	100	100
Pontes et al.	1985	31	59	74	86	64
Salo et al.	1987	31	85	94	92	90
Andriole et al.	1989	64	50	90	54	82
Rifkin et al.	1990	219	66	46	62	58
Hofmockel et al.	1993	126	69	51	82	65

A tok penetráció és a vesicula seminalis infiltrációjának megítélésére a vizsgálat specificitása 50, illetve 28 %. Ezen alacsony számok oka, hogy a mikroszkópos infiltráció megítéléséhez az ultrahang nem alkalmas.

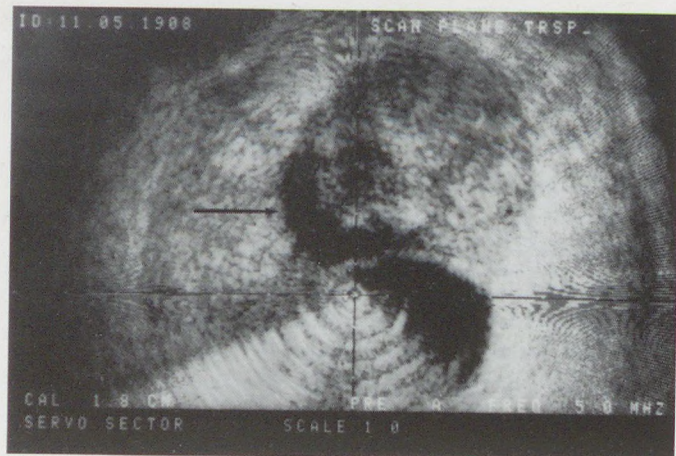
Szemléltetésként bemutatjuk egy T2-s (3. ábra), egy tokot infiltráló (4. ábra) és a prosztatából kitört T4 stádiumú daganat ultrahangos képeit (5. ábra).

Betegkövetés

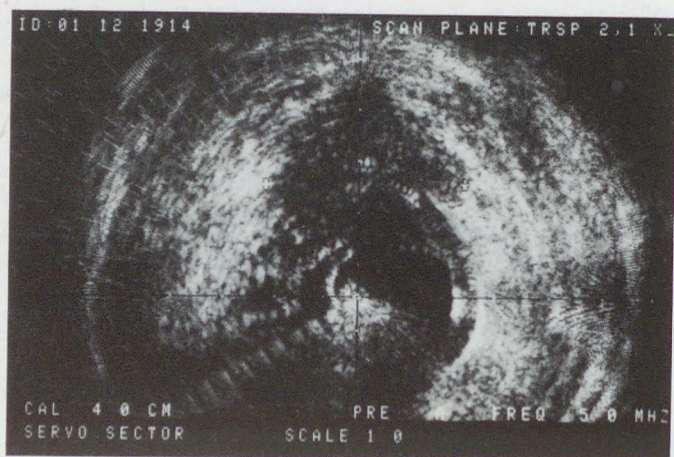
A transrectalis ultrahang alkalmas a prosztata és a tumor nagyságának megítélésére, ebből kifolyólag alkalmas a terápia hatásosságának megítélésére is. Orchidectomia, hormonális terápia után 3–6 hónappal a prosztata nagysága 20–30 %-kal csökken. Kemo- és radioterápia utáni változások ugyancsak észlelhetők ultrahanggal.



3. ábra. T2 stádiumú, radikálisan eltávolított daganat



4. ábra. Tokot infiltráló prosztatadaganat



5. ábra. Kiterjedt, T4 stádiumú daganat ultrahang képe

Ultrahanggal vezérelt biopszia

Az ultrahanggal célzott biopszia jelentősége elsősorban a diagnosztikában van, de szerepe lehet a terápia során végzett biopsziavételben is. Billebaud és mtsai [16] a rektális tapintás, az ultrahang lelet, az ultrahanggal vezérelt és a random biopszia eredményeit ismertetik:

Tapintás	n	Hypodens area		UH vezérelt		Random biopszia	
		n (%)		n (%)		n (%)	
Normál	94	18/94	(19)	4/18	(22)	18/94	(19)
Tömött	16	7/16	(44)	2/7	(29)	4/16	(25)
T2a (göb)	37	16/37	(43)	13/16	(81)	20/37	(54)
T2b (göb)	39	25/39	(64)	23/25	(92)	33/39	(85)
Összesen	186	66/186	(35)	42/66	(64)	75/186	(40)

Cooner és mtsai [17] az ultrahangvizsgálat és a biopszia eredményét hasonlították össze különböző korú férfiakban:

Kor (év)	n	Normál UH	Gyanús UH neg. biopszia	Gyanús UH poz. biopszia
		n (%)	n (%)	n (%)
50–59	242	204 (84,3)	37 (15,3)	1 (0,4)
60–69	479	352 (46,3)	102 (21,3)	25 (5,2)
70–79	281	181 (64,4)	75 (26,7)	25 (8,9)
80–89	33	23 (69,7)	7 (21,2)	3 (9,1)
50–89	1035	760 (73,4)	221 (21,4)	54 (5,2)

Látható, a transrectalis ultrahangvizsgálatot mindig más vizsgálatokkal – tapintás, markerek – kell kiegészíteni, helyesebben az előbbi vizsgálatoknak kell az ultrahangot megelőzni.

Összefoglalva

- a TRUH nem alkalmas T1–T2 stádiumú daganatok szűrésére, de alkalmas T1–T2 és T3 stádiumú daganatok „stage”-elésére,
- az ultrahanggal végzett biopszia pontosabb, mint a vakon végzett tűbiopszia.

Irodalom

- [1] WILD, J. J., REID, J. M.: Progress in technique of soft tissue examination by 15 MC pulsed ultrasound. In: KELLY, E. (ed.): Ultrasound in Biology and Medicine. American Institute of Biological Sciences, Washington, p. 30 (1957)
- [2] RADGE, H.: Transrectal prostate ultrasound in cancer evaluation. Syllabus, Magánkiadás (1986)
- [3] KAYE, K. W.: Changing concepts of sonographic prostate anatomy with benign hyperplasia. J. Endocrinol. 3: 103 (1989)

- [4] GREENE, D. R. et al.: Sonographic measurement of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 36: 293 (1990)
- [5] MCNEAL, J. E.: Origin and evaluation of benign prostatic enlargement. *J. Urol.* 15: 340 (1978)
- [6] KÖNAGEL, J., JAEGER, P.: Die suprasymphysäre Ultraschalluntersuchung als einfache Methode zur Größenbestimmung des Prostataadenoms. *Urologe(A)* 26: 339 (1987)
- [7] HENDRIX, A. J. M. et al.: Ultrasound determination of prostatic volume: A cadaver study. *Urology* 34: 123 (1989)
- [8] TERRIS, M. K., STAMEY, T. A.: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J. Urol.* 145: 984 (1991)
- [9] JAEGER, N. et al.: Transrektale Sonographie nach TUR. Prostata. In: BERTEMANN, H., FRENTZEL-BEYME, B.: Bericht über die Arbeitstagung Prostasonographie. Berlin, p. 33 (1983)
- [10] ROCHRBORN, C. G., PETERS, P. C.: Can transabdominal ultrasound estimation of postvoiding residual (PVR) replace catheterisation? *Urology* 31: 445 (1986)
- [11] EGENDER, C. et al.: Transrectal ultrasonography in diagnosis and staging of prostatic cancer. *World J. Urol.* 4: 163 (1986)
- [12] MARTIN, W., ENGELMANN, V.: Endosonographie. *TW Urol. Nephrol.* 6: 337 (1992)
- [13] PERRIN, P. et al.: Hypothetical place of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer in early stage. *J. Endourol.* 3: 109 (1989)
- [14] PONTES, J. E. et al.: Preoperative evaluation of localised prostatic carcinoma by transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 136: 289 (1985)
- [15] HOFMOCKEL, G. et al.: Wertigkeit der transrektalen Sonographie bei der Beurteilung des T-Stadiums des Prostatakarzinoms. *Urologe(A)* 34: 407 (1993)
- [16] BILLEBAUD, T. et al.: Advantage of systemic random ultrasound-guided biopsies, measurement of serum prostatic specific antigen level and determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.* 21: 6 (1992)
- [17] COONER, W. H. et al.: Coordination of urosonography and prostate specific antigen in the diagnosis of nonpalpable prostate cancer. *J. Endourol.* 3: 193 (1989)

A prosztata specifikus antigén klinikai alkalmazása

Romics Imre

Bevezetés

A prosztata specifikus antigén (PSA) az elmúlt évtized egyik legjelentősebb felfedezése az uroonkológiának. Wang [1] 1979-ben közölt munkája óta ismerjük. A PSA mára rutin vizsgálatná vált a prosztatatarákos betegekben. Elengedhetetlen a diagnózis és a stádium meghatározásához, a betegkövetésben a legfontosabb diagnosztikai eszköz. Kiterjedt alkalmazása révén lehetővé vált a korai, szervre terjedő daganat kórismézése, a korai recidíva felismerés radikális prostatectomia után. Ezzel lehetővé vált a progresszió korai felismerése is.

Mint minden újdonságot, a PSA-t is kezdetben ideális markernak tartották, de alkalmazásának határai hamar bebizonyosodtak. A marker prosztata és nem prosztatatarák specifikus. Ennek ellenére a PSA megtalálta nélkülözhetetlen helyét az urológiában. Annak, hogy a rendszeres csontszcintigráfiás vizsgálatot a PSA „kiváltotta” a betegkövetés során, jelentős anyagi vonzata is van.

A vizsgálat eredményének értékeléséhez fontos megjegyezni, hogy a kezdeti Hybritech- és Young-módszer mellett ma már sok cég állít elő kitet, de nem mindegyiknek ugyanaz a normálértéke. Az irodalomban leggyakrabban közölt adatok Hybritech-módszerrel készült vizsgálatokon alapulnak. Egy beteg esetében csak ugyanazon módszerrel végzett vizsgálat eredményeit lehet összevetni.

A prosztata specifikus antigén biokémiai jellemzői a következők: molekulásúlya 33 000, glycoprotein- és szénhidráttartalma 7 %, izoelektromos pontja 6,9 [2]. A PSA a prosztata acinus és ductus fedősejtjeiben termelődik [3]. Funkciója az ondó elfolyósításában van, az ondóban nagy koncentrációban található. A vérben mint PSA alfa-1-antichimotrypsin komplex kering. A kallikrein-kinin rendszer része. Christensson és mtsai szerint [4] a nem komplexben lévő, tehát szabad PSA csökkenése jellemző kezeletlen prosztatatarákra. A PSA nőben nem mérhető, és más szervek daganatában sem [5]. A PSA átlagértéke különböző korcsoportú férfiakban az alábbiak szerint változik [6]:

Kor (év)	PSA (ng/ml)
21-30	0,654
31-40	1,203
41-50	1,192
51-60	1,197
61-70	1,154

A PSA mérése reprodukálható, a hat héttel később megismételt PSA-meghatározás 1-2 % ingadozást mutat. Az évi koncentráció-növekedés 3 %. Az 1. táblázat bemutatja, hogy a PSA-koncentráció emelkedésével milyen hatásokra lehet számítani.

1. táblázat

Emelkedik a koncentráció	A PSA koncentráció interferál
PCA-PIN	vércukor
BPH	icterusos vér
Infarktus	lipaemiás vér
Gyulladás	Ca antagonisták
Biopszia	Isokat
TUR	Isoprin
Cisztoszkópia	Estracyt
Massage	Cisplatin
Palpáció	Epirubicin
Kő	Metothrexat
Vizelet retenció	Inderal
	Guanidin
	C-vitamin
	Proscar

A palpáció vonatkozásában a vélemények megoszlanak. Mi [7] a rectalis vizsgálatot követő 30. és 60. percben az alábbi változást találtuk a PSA-koncentrációban:

	Prosztata hyperplasia	Prosztatarák
Rectalis vizsgálat	PAP nem szignifikáns PSA t0 vs. t24 = $p < 0,05$	PAP nem szignifikáns PSA t0 vs. t30 = $p < 0,001$ t0 vs. t24 = $p < 0,05$

(t0 = vizsgálat előtt, t30 = 30 perccel vizsgálat után, t24 = 24 órával vizsgálat után, vs. = versus)

Mások [8] a változást 1-3 perccel a tapintás után nem szignifikánsnak, de 2-6 órával a tapintás után szignifikánsnak találták. Crawford és mtsai [9] vizsgálatuk alapján a 10-20 ng/ml közötti értékek esetén nem szignifikáns, a 20 ng/ml

feletti esetekben szignifikáns PSA változást ismertetnek palpáció után. Nem is mindig a változás mennyisége, annak abszolút mértéke a lényeg, hanem az, hogy a változás patológiás tartományba emeli a mért értéket. Ezért, talán óvatosságból, nem hiba palpáció után két napot várni a PSA meghatározással [10].

A PSA alsó és felső értékei igen változóak. Ackermann saját adatait az alábbiakban ismertetjük:

	PSA (ng/ml)
Egészséges	0,0–10
Radikális prostatectomia után (rest nélkül)	0,0–1,0
BPH	0,0–118
Prostatarák	0,0–9090

A PSA szerepe a prosztatatarák diagnosztikájában

A PSA különböző koncentrációinál a prosztatatarák incidenciája különböző:

< 1 ng/ml	18,2%
1– 4 ng/ml	17,1%
1–10 ng/ml	56,8%
10–20 ng/ml	78,6%
> 20 ng/ml	87,5%

Más számítások szerint a prosztatatarákos betegek 96 %-ának van 10 ng/ml felett a PSA-koncentrációja [5], de Billebaud és mtsai [11] szerint csak 75 %. A korai rákok 55 %-ában találunk emelkedett PSA-t [12, 13].

A PSA összefüggést mutat a klinikai stádiummal is. Lange és mtsai [14] összeállításában a daganat különböző lokális kiterjedésében mért átlagos PSA- és PAP-szintet, valamint a normális és patológiás értékek arányát láthatjuk a következő táblázatban.

Lokális kiterjedés (n)	PSA (ng/ml)	PAP (ng/ml)	PSA/PAP patológiás értékek (n)			
			++	+-	-+	--
B (31)	4,9	1,6	4	12	4	11
C1 (14)	6,7	1,8	2	7	1	4
C2 (16)	14,4	1,9	4	10	0	2
D1 (23)	25,0	2,8	10	12	0	0

A PSA extracapsularis terjedésre való utalás valószínűsége (pozitív és negatív predictive value) 78 vs. 61 %. Lokális tumorok esetében a PSA 40 ng/ml alatt van [15]. Más oldalról vizsgálva, a lokális kiterjedésű betegek 42 %-ának van 10 felett a PSA szintje, míg metasztatikus betegben 97 %-ban [16]. A nyirokcsomó metasztázis valószínűsége nő a stádiummal és a grade-del is, és az átlag PSA érték is magasabb – mint már korábban is jeleztük – N pozitív esetekben. Danella és mtsai [17] adatait ismertetjük ezzel kapcsolatban:

Stádium	Betegszám (n)	N + (n)	N +	N –
A	15	1	átlagos	
B1	105	1	Gleason score 7,1	5,8
B2	90	6		
C	19	5	átlagos PSA 47,7	13,5

Ugyancsak a stage-el való összefüggést vizsgálták Jurincic és mtsai [18] és a következő összefüggést találták:

Stádium	Betegszám	Patológiás PSA (%)	Patológiás PAP (%)
A1	13	38	0
A2	14	57	14
B1	43	95	28
B2	47	96	34
B3	21	95	33
C	36	100	64
D1	21	100	67
D2	35	100	97

A lokális és előrehaladt stádiumok PSA értékei között szignifikáns különbség van [10]:

	Átlag PSA (ng/ml)
C + D1	101
vs	$p < 0,001$
B2 + B3	29
A1 + B1	12

A PSA és PAP diagnosztikai értékét Armitage és mtsai vizsgálatai alapján ismertetjük [19]:

	PSA		PAP	
	<5	<10 ng/ml	<5	<10 ng/ml
Szenzitivitás	75	65	33	20
Specifititás	53	87	100	100
PPV	83	93	100	100
PNG	51	46	34	30
Hatásosság	69	71	49	40

A szenzitivitás és a specifititás, valamint a predictive positive value Danella és mtsai prosztatatarákos betegeiben [17] az alábbi:

	Szenzitivitás, %	Specifititás, %	PPV, %
PSA > 15	77	77	18
> 40	62	96	53
Gleason score > 7 + PSA > 15	54	90	26
> 7 + PSA > 40	46	98	60

A betegek jelentős részének a kórismezés alkalmával is van már csontmetasztázisa. A PSA-érték jól korrelált a metastázisokkal, illetve azok kiterjedésével. Pozitív szcintigráfia mellett mért PSA átlagértéke 158, negatív szcintigráfia mellett mért PSA átlagérték nagyszámú beteganyagon mérve 19,3 ($p < 0,0001$). A PSA csontmetasztázisra vonatkozó negatív értéke 99,7 % [20]. Oesterling és mtsai vizsgálataikban [21] 560 betegben mértek 10 ng/ml alatti PSA-szintet, mindössze 3 betegben találtak szcintigráfiával metastázist. 467 betegben a PSA 8 alatt volt, és ebben a betegcsoportban metastázist nem sikerült kimutatni. A fenti megállapítások igen fontosak, mert a vizsgálatnak jelentős anyagi vonzata van (egy csontszcintigráfia az USA-ban 600 USD).

Ha a PSA-szint 25-50 ng/ml között van, akkor annak valószínűsége, hogy az ondóhólyagok és/vagy a nyirokcsomók infiltráltak 65 %, annak, hogy az infiltráció transcapsularis 74 %. A fent leírt propagációra 50 és 100 ng/ml között a valószínűség 84 % [22]. Partin és mtsai [22] 703 beteg adatait dolgozták fel.

A PSA koncentráció és a kiterjedés összefüggését az alábbi táblázaton ismertetjük:

PSA ng/ml	Beteg-szám	Szervre terjedő, %	Tokpenetráció, %	Poz. ondóhólyag, %	Poz. nyirokcsomó, %
0-4	284	75	23	1	1
4-10	246	53	32	3	12
10-20	118	26	38	18	18
20-30	27	26	37	11	26
30-40	12	8	17	33	42
40-50	8	13	25	37	25
> 50	8	-	13	13	74

A patológiai feldolgozás után statisztikai számításokkal vizsgálták – ugyancsak Partin és mtsai [22] – az egyes prognosztikai faktorok és a kiterjedés összefüggését:

	Tokpenetráció	Poz. ondóhólyag	Nyirokcsomó metasztázis
Kor	$p < 0,04$	$< 0,05$	n.s.
Klinikai stage	$p < 0,001$	$< 0,001$	$< 0,0001$
Gleason score	$p < 0,001$	$< 0,001$	$< 0,0001$
PSA	$p < 0,001$	$< 0,001$	$< 0,0001$

A statisztikai összefüggés a daganat lokális kiterjedése, valamint a Gleason score + klinikai stage, PSA + klinikai stage, Gleason score + PSA, PSA + Gleason score + klinikai stage között minden esetben megfigyelhető volt ($p < 0,0001$).

A prosztatarák diagnosztikai aránya, ha a PSA 4 vagy annál kisebb: 17,5 %, ha 4-20 ng/ml, akkor 68,7 %, ha 20 feletti: 83 % [23].

A PSA-szint összefügg a tumor nagyságával, súlyával is. Stamey [10] vizsgálatai szerint 3,5 ng/ml PSA mérhető per g tumorszövetként. A PSA várható havi koncentráció-emelkedése a kiindulási PSA függvénye is. Ha a betegek kezelés előtti PSA-értéke 50 ng/ml alatt volt, a várható növekedés 3,1 ng/ml; ha a kezdeti PSA 50 ng/ml felett volt és a beteg nem került kezelésre, a várható havi növekedés 13,7 ng/ml.

A PSA korrelációját a PSA volumennel, a prosztata súlyával, a vesicula seminalis érintettségével a következő összeállítás mutatja [10]:

	Lokális PCA	Nyirokcsomó poz. Vesicula seminalis poz. Tok infiltráció több mint 1 cm
Átlag PSA ng/ml	10,9	44,6
Átlag tumor tömeg (cm ³)	3,1	12,6
Viszonyszám	3,5 ng/ml/g	3,5 ng/ml/g

A PSA jelentősége a betegség követésében

A PSA vizsgálat értéke a beteg követésében jelentős, minden más vizsgálatot megelőző.

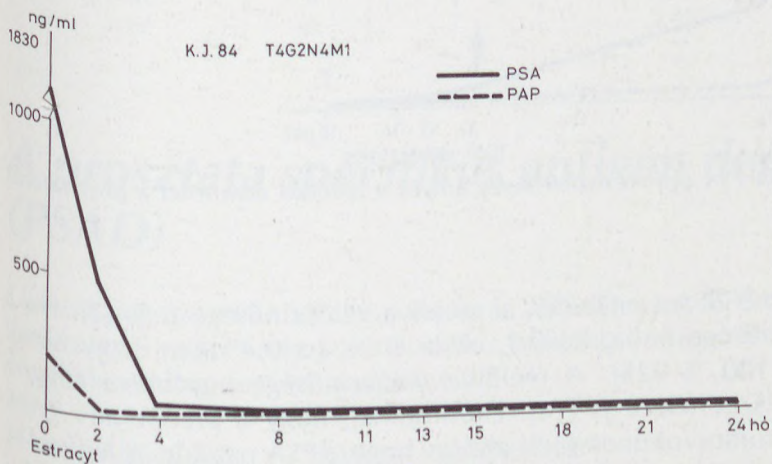
A kezelést követően a normál értékre csökkent PSA-érték igen fontos prognosztikai jel. Gyors remisszió várható, ha a nadir 4 ng/ml alatt van,

ezen érték felett progresszió várható. Ismételt növekedés egyértelmű rosszabbodást jelez. A csökkenés a PSA gátlását vagy a PSA-t termelő sejtek halálát jelenti. Ha a PSA kevesebb, mint 90 %-kal csökken vagy több mint 90 %-kal csökkent a progresszióig eltelt időben, a különbség szignifikáns.

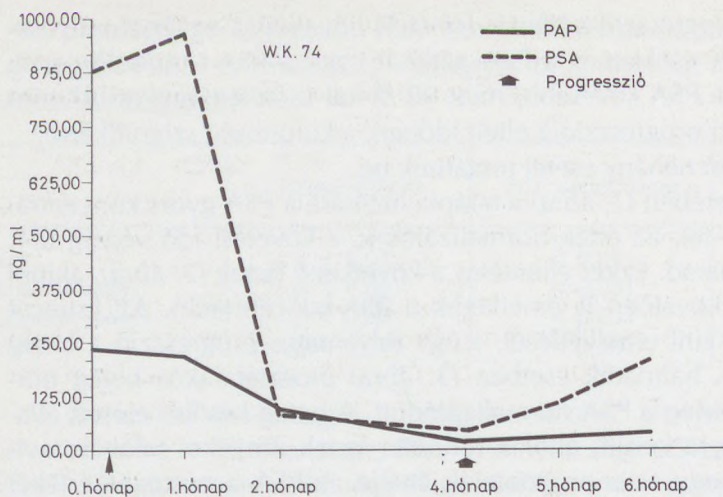
Illusztrációképpen néhány esetet mutatunk be.

Az első beteg esetében (1. ábra) a terápia hatására a PSA gyors koncentráció-csökkenése lép fel, az érték normalizálódik, a követési idő végéig (24. hó) 4 ng/ml alatt marad. Ezzel ellentétben a következő beteg (2. ábra), akinél a hormonkezelést követően is emelkedik a PSA-koncentráció. Az Estracyt sem állítja meg a szint emelkedését, s egy folyamatos progresszió a beteg halálához vezet. A harmadik esetben (3. ábra) prosztatárakos beteg hormonkezelését követően a PSA normalizálódott. A beteg később elesett állapothoz a belosztályra került, ahol a tüdőben kerek árnyékot találtak; evidensnek látszott, hogy az a prosztatárak áttétje. A PSA a normális értéket mutatta, gyakorlatilag a prosztatata-metasztázist kizárta. Boncolási lelet támasztotta alá a PSA alapján adott urológiai véleményt: a kerek árnyék oka primer tüdőkarcinóma volt. Egy negyedik esetben a kezelés hatására normalizálódott PSA mellett a regressziót a csontszcintigráfia is igazolta. Az ismételt PSA-emelkedést, progressziót a scan csak 3 hónappal később bizonyította. A terápiaváltás regresszióhoz vezetett, ami újabb PSA-csökkenéssel járt.

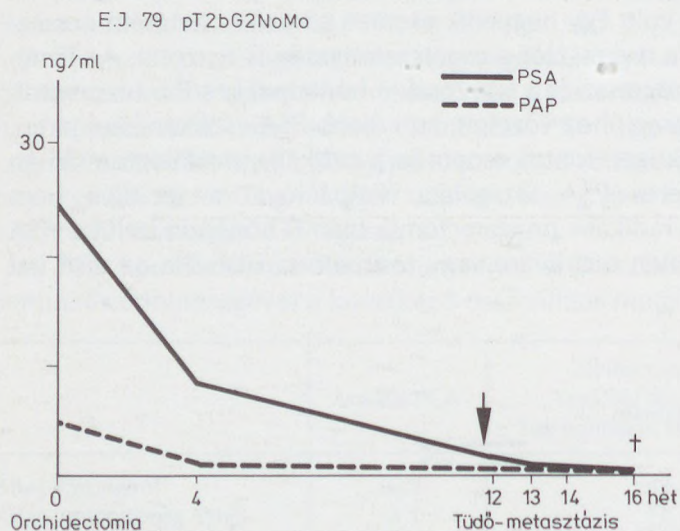
A betegkövetés egyik igen fontos csoportja a radikális prostatectomián átesett betegek rendszeres PSA vizsgálata. Palpációval a recidíva nem kórismézhető [24]. Ha radikális prostatectomia után 6 hónapon belül a PSA szint nő, ez egyértelműen recidívára vagy resttumorra utal. Ha az első hat



1. ábra. PSA alakulása előrehaladt prosztatárakos betegben. A PSA a 4. hónapban normalizálódott és két év után is normális koncentrációban volt mérhető



2. ábra. A PSA koncentráció a progressziót jelezve a 4. hónapban emelkedni kezd



3. ábra. Normális PSA mellett észlelt kerek árnyék a tüdőben nem lehet a prosztatatarák metasztázisa

hónapban nincs PSA-emelkedés, a recidíva valószínűsége 8 % [3]. Ha a PSA valószínűsége nulla, ha 0,3, akkor 6 %, ha 0,4 ng/ml vagy ennél több, akkor 100 % [25]. A recidíva valószínűsége egyébként függ a preoperatív PSA-értéktől is [14]. Előfordulhat, hogy a preoperatív érték normális – a tumorvolumen kicsi ahhoz, hogy a PSA patológiás legyen –, és a daganat mégis recidivál [14]. Újabban ultraszenzitív PSA mérési módszert is kifejlesztettek, ami a hagyományosnál érzékenyebb [26].

Foster és mtsai [27] 43 betegben radikális műtét után PSA-szint emelkedést észleltek. Transrectalis ultrahanggal a hólyagnyak retrotrigonális területen echoszegény területét meg is biopsziázták, és a recidívát ezúton sikerült bizonyítani.

Radikális prostatectomia utáni rendszeres PSA mérés kiváltja a szcintigráfiát. Radikálisan operált beteg esetében szignifikáns különbség van a preoperatív PSA tekintetében azon betegek között, akiknél a Gleason index hatnál kisebb vagy hétnél nagyobb; akiknél a tok infiltráció 1 cm-nél kisebb vagy 1 cm-nél nagyobb, az ondóhólyag infiltrált vagy nem, illetve hogy van-e vagy nincs nyirokcsomó metasztázisuk. Ez persze a várható progresszióra is utal. A preoperatív PSA és a progresszió összefüggésére utalnak az alábbiak:

	Preoperatív PSA (ng/ml)				
	< 4	4–10	10–20	20–50	> 50
Nincs progresszió	39	16	8	7	3
Progresszió	1	2	1	9	8

A PSA havi növekedése is összefügg a preoperatív PSA értékkel:

Iniciális PSA (ng/ml)	n	Progresszió	PSA változás/hó (ng/ml)
< 4	38	1	0,01
4–10	15	2	0,18
10–20	9	1	0,59
> 20	16	7	2,42

A prosztata specifikus antigén denzitása (PSAD)

Újabb kategória a PSA alkalmazása során a PSAD, azaz a PSA denzitás, ami a ng/ml-ben mért PSA-koncentráció és a prosztata volumenének hányadosa. Normális esetben ez a hányados 0,1-0,5.

Ha a PSAD < 0,1	a tumor valószínűsége	6%
0,1–0,5		11%
> 0,5		42%

Andriole és mtsai [28] vizsgálatai szerint ha a PSAD > 0,15, 82 % a valószínűsége annak, hogy a betegnek prosztatárákja van.

Benson és mtsai-nak vizsgálatai [29] világossá teszik a PSAD alkalmazásának előnyeit.

Pozitív és negatív biopszia esetén a PSA és a PSAD összehasonlítva az alábbi:

	<i>n</i>	Átlag PSA (ng/ml)	Átlag volumen (cm ³)	PSAD
Poz. biopsia	98	7,0	28,9	0,297
Neg. biopsia	191	6,8	40,1	0,208
<i>p</i>		0,33	0,0001	0,001

Daganatos és nem daganatos betegek PSA és PSAD összehasonlítása:

karcinóma	98	7,0	28,9	0,297
nem karcinóma	435	6,2	40,1	0,188
<i>p</i>		0,002	0,00001	0,00001

Az átlag PSA és PSAD összefüggése a tapintási és ultrahangos lelettel még plasztikusabb a 2. táblázatban [29].

2. táblázat

	No.	Átlag PSA (ng/ml)	Átlag volumen (cm ³)	Átlag PSAD
<i>Gyanús DRT</i>				
Poz. biopsia	75	7,0	28,7	0,301
Neg. biopsia	87	0,7	39,8	0,214
<i>p</i>		0,3	0,000	0,000
<i>Nem gyanús DRT</i>				
Poz. biopsia	23	6,9	29,5	0,279
Neg. biopsia	104	6,8	39,8	0,204
<i>p</i>		0,8	0,002	0,01
<i>Gyanús TRUH</i>				
Poz. biopsia	94	7,0	29,2	0,293
Neg. biopsia	171	6,8	40,6	0,207
<i>p</i>		0,4	0,000	0,000
<i>Nem gyanús TRUH</i>				
Poz. biopsia	4	7,7	20,1	0,370
Neg. biopsia	20	6,6	35,1	0,216
<i>p</i>		0,3	0,003	0,006

Di Donna és mtsai [30] 95 betegben vizsgálták a PSA és a PSAD klinikai értékét. A PSA negatív prediktív értéke 4 ng/ml alatt 90 %, 10 ng/ml felett 70,8 % a pozitív prediktív érték. Az intermedier zónában (4-10 ng/ml között) a negatív prediktív érték 55,5 %, a pozitív 44,4 %. A PSAD-nak pontosan az átmeneti zónában emelkedett a pozitív prediktív értéke 62,5 %-ra, a negatív prediktív érték 81,8 %-ra. Biopsziát akkor javasolnak, ha a PSAD 0,15 felett van.

Benson és mtsai [31] vizsgálataiban az átlag PSAD prosztatákban 0,581, BPH-ban 0,04 volt. Egy BPH-s betegnek sem volt magasabb a PSAD-a mint 0,117. 34 betegnek volt a PSAD értéke 0,1 felett, ebből 33 tumornak bizonyult. 41 prosztatárakosból kettőnek, 14 BPH-s betegből mindnek kevesebb volt a PSAD értéke 0,05-nél.

Külön meg kell említeni a PSAR (rate) „PSA velocity” vagy „predicted PSA” dimenziót is. Ezek a fenti szinonímák a prosztatata specifikus antígeno évenkénti növekedését jelzik. Az átlagos évi növekedés 0,75 ng/ml [32]. Szignifikáns a különbség az évi PSA-növekedésben a metasztázisos, a lokálisan kiterjedt prosztatárakos és BPH-s kontroll-betegek között [33]. Évi 20 %-os növekedés biztos malignitásra utal.

A PSA és a progresszió összefüggése

Mulders és mtsai [34] különböző tumormarkerek és a progresszióig eltelt idő összefüggését vizsgálták 6 hónapos kezelés után (relatív változás):

		n	A progresszióig eltelt idő (hó)	p
PSA-csökkenés	> 90%	15	10	0,024
	< 90%	43	27	
AP	csökken	31	30	0,70
	nő	28	20	
PAP	csökken	41	22	0,27
	nő	9	18	

Hat hónapos kezelés utáni értékek összefüggése a progresszióval és a túléléssel az alábbiak szerint alakul:

		<i>n</i>	Progresszióig eltelt idő (hó)	Túlélés (hó)
PSA	< 10 ng/ml	33	22,7	33,2
	> 10 ng/ml	26	12,5	18,8
AP	normális	33	31,1	31,0
	patológias	26	14,4	19,7
PAP	normális	37	19,9	28,2
	patológias	20	15,5	19,4
			<i>p</i> 0,12	<i>p</i> 0,19

A fentiek egyértelműen bizonyítják, hogy a tumormarkerek jól jelzik a betegség progresszióját és utalnak a túlélés valószínűségére is.

Azoknál a betegeknél, akiknél a PSA a kezelés hatására 4 ng/ml alá esik, a remissziója jelentősen hosszabb ($p < 0,0001$) azokkal szemben, akiknél a nadir 4 felett volt [25]. Arai és mtsai [35] vizsgálatai szerint, azon betegeknél, akiknek PSA-ja a kezelés hatására 1 hónap alatt 80 %-kal vagy többel csökken, szignifikánsan tovább élnek:

	PSA %-os csökkenés			
	< 60	60–80	80–100	100
Az 1 éven belüli progresszió valószínűsége	67	36	11	0

Stamey [10] a havi százalékos csökkenést vizsgálta a kezelés folyamatában.

Kezelés ideje (hónapok)	PSA		
	csökken	stabil	emelkedik
0–3	67	0	33
3–6	50	0	50
6–12	15	8	77
12–24	25	0	75
24–36	0	25	75
36	0	38	63

A prosztatarák szűrése

A prosztatarák szűrése mindennapos problémája az urológusnak. 1980 és 1992 között az USA-ban 50 %-kal nőtt a felfedezett prosztatarákos betegek száma. Számítások szerint 1993-ban 165 000 új esetet kórisméztek az USA-ban, és 35 000 fog meghalni prosztatarákban.

A beteget rizikófaktor szempontjából két csoportra oszthatjuk.

<i>Rizikófaktor van</i>	<i>Rizikófaktor nincs</i>
kor > 70	< 60 év
családi anamnézis poz.	neg.
dysuria van	nincs
PSA 10 ng/ml	10 ng/ml
1000-ből 266 PCA	1000-ből 2 PCA

Ha a szűrést csak rectalis vizsgálattal végezzük, a felfedezési arány 1,3-2,3 %, ha PSA-val 4,6 % [35]. Két urológus tapintási lelete között 12 % eltérés lehet.

A találati arány szűrés során rectalis vizsgálattal 50 év alatt 0 %, 50-60 között 0,7 %, 70-80 között 2,6 %.

A tapintási lelet határa Lee és mtsai szerint [37] 1,7 cm, ultrahanggal 1,3 cm. Ha csak tapintással szűrnénk, a betegek 32 %-a nem kerülne diagnózisra; ha csak ultrahanggal szűrnénk, a betegek 43,5 %-át nem kórisméznénk. A legkisebb hiba a PSA-val kombinált tapintás során történik. Az American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project [37] 2425 nem suspect beteget palpációval, PSA-val és transrectalisan ultrahanggal vizsgált és 2,4 %-ban diagnosztizáltak prosztatarákot. Megállapították azt is, hogy az emelkedett PSA-érték növeli a palpáció és az ultrahang pozitív prediktív értékét is. A palpáció és a PSA specifikusabb, mint a TRPS és ugyanolyan érzékeny, de lényegesen olcsóbb.

PSA-val több rásos beteget lehet diagnosztizálni, mint palpációval, de nem minden prosztatarákban találunk emelkedett PSA-szintet; kb. egyötödében normális. Előfordulhat, hogy a tapintási lelet gyanús, PSA negatív vagy fordítva. Persze lehet mindkettő pozitív vagy negatív is. A javasolt szűrési módszer a tapintás + PSA; TRUH-t csak akkor végezzünk, ha a tapintás vagy a PSA pozitív, tehát mindig a tapintást és a PSA-t kövesse az ultrahangvizsgálat.

A szűrés során normális tapintási lelet mellett is lehet tumor, de minél kevésbé normális e lelet (aszimmetria, induratio), annál nagyobb valószínűsége a tumor. Porckemény tapintás mellett is lehet azonban a beteg tumor-

mentes. Minél több hypoechogén zóna látható ultrahanggal, annál gyakoribb a tumor-előfordulás [33].

Ellenzői is vannak a szűrésnek, mert a szűréssel a korai diagnózis, a túlélés növekedhet, de a betegség mortalitását nem sikerült csökkenteni. Félő, hogy a szűréssel olyan eseteket is felfedezünk, amelyek sose kerültek volna kórismézésre, a betegnek panaszt nem okozott volna, nem emiatt halt volna meg, és a kórismézés által felesleges kezelésnek műtétnek és hihetetlen költségnek tesszük ki a társadalmat.

Ismert, hogy a PSA nem prosztatarák-, hanem prosztatata-specifikus. Ezért a BPH-s betegek jelentős részében is magasabb PSA-koncentrációt mérhetünk:

PSA ng/ml	BPH %-a
0-4	79
4-10	18
10-20	2
> 20	1

Más szempontból: a 80 g feletti prosztaták 74 %-ában mérünk több mint 4 ng/ml-t és 55 %-ában 10 ng/ml felett [38]. Ha a PSA-értékeket a reszekált prosztatásúlyal vetették össze, a következő összefüggést találták:

Reszekált prosztatásúly (g)	PSA átlag	PSA range
25	2,25	0,4-10
25-40	3,94	1,0-11
40-80	11,42	2,2-40
80	18,89	4,9-52

Egy g BPH-ra 0,2 ng/ml PSA-t (Hybritech) számolhatunk [40]. Mások ugyanezt 0,3 ng/ml-nek tartják [10]. Számolni kell azzal is, hogy akut total retencióban a PSA cc. magasabb.

Oesterling és mtsai szerint a BPH-ban szenvedő betegek 25 %-ának van emelkedett PSA-koncentrációja. Ezzel ellentétben a csak a prosztatára kiterjedő, operálható prosztatarákosok 38-48 %-ának a PSA-koncentrációja normális. A kettő fedl egymást.

- [1] WANG, M. Z. et al.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.* 17: 159 (1979)
- [2] CHU, T. M. et al.: What's new in tumor markers for prostate cancer? *Urology* 27: 487 (1986)
- [3] BAUER, H. W.: Stellenwert des prostataspezifischen Antigens (PSA) für Therapie und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. *Urologe(B)* 32: 24 (1992)
- [4] CHRISTENSSON, A. et al.: Serum prostate specific antigen complexed to alfa-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.* 150: 100 (1993)
- [5] FORNARA, P. et al.: Klinische Relevanz der radioimmunologischen Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) beim Prostatakarzinom. *Urologe(A)* 26: 158 (1987)
- [6] STAMEY, T. A. et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Eng. J. Med.* 317: 909 (1987)
- [7] ROMICS, I., GALAMB, L.: Changes in prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase concentration following prostatic examination in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer patients. *Eur. Urol.* 21: 83 (1992)
- [8] BREUL, J. et al.: Effect of digital rectal examination on serum concentration of prostate-specific antigen. *Eur. Urol.* 21: 195 (1992)
- [9] CRAWFORD, E. D. et al.: The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 267: 2227 (1992)
- [10] STAMEY, T. A.: Die Rolle des prostataspezifischen Antigens bei der Diagnose und Behandlung des Prostataadenokarzinoms. *Urologe(A)* 29: 52 (1990)
- [11] BILLEBAUD, T. et al.: Advantage of systematic random ultrasound-guided biopsies, measurement of serum prostate-specific antigen level and determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.* 21: 6 (1992)
- [12] LANGE, P. H.: Prostatic specific antigen in diagnosis and management of prostate cancer. *Suppl. to Urology* 36: 25 (1990)
- [13] GITTES, R. F.: Prostate-specific antigen. *N. Eng. J. Med.* 317: 954 (1987)
- [14] LANGE, P. H. et al.: The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J. Urol.* 141: 873 (1989)
- [15] POWELL, P. et al.: Immunologically measured serum markers and their role in the management of prostate cancer. *Eur. Urol.* 15: 48 (1988)
- [16] SIDDALL, J. K. et al.: An evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.* 12: 123 (1986)
- [17] DANELLA, I. F. et al.: The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implications for laparoscopic lymph node dissection. *J. Urol.* 149: 1488 (1993)
- [18] JURINCIC, C. D. et al.: Prostate-specific antigen in prostatic carcinoma. *Urol. Int.* 45: 153 (1990)
- [19] ARMITAGE, T. G. et al.: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Brit. J. Urol.* 62: 584 (1988)
- [20] CHYBOWSKI, F. M. et al.: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen in superior to all other clinical parameters. *J. Urol.* 145: 313 (1991)
- [21] OESTERLING, J. E. et al.: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 269: 57 (1993)

- [22] PARTIN, A. W. et al.: The use of prostate specific antigen, clinical stage in men with localised prostate cancer. *J. Urol.* 150: 110 (1993)
- [23] BABAIA, R. J., CAMPS, J. L.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer* 68: 2060 (1991)
- [24] LIGHTNER, D. J. et al.: Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J. Urol.* 144: 921 (1990)
- [25] MILLER, J. I. et al.: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J. Urol.* 147: 956 (1992)
- [26] STAMEY, T. A. et al.: Early detection of recidual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen. *J. Urol.* 149: 767 (1993)
- [27] FOSTER, L. S. et al.: The value of prostatic specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J. Urol.* 149: 1024 (1993)
- [28] ANDRIOLE, G. L. et al.: PSA index (PSAI) as a predictor of prostate cancer (CaP) in men with persistant serum PSA elevation. *J. Urol.* 147: 387 (1992)
- [29] BENSON, M. C. et al.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J. Urol.* 147: 817 (1992)
- [30] DI DONNA, A. et al.: Ruolo del valore assoluto e della „densita” dell’ antigene prostatico specifico, valutata ecograficamente, nella slezione dei pazienti da sottoporre a biopsia nem sospetto di carcinoma prostatico. Confronto tra PSA, palpazione ed ecografica in 95 pazienti sottopsti a biopsia prostatica endorectale ecoguidata. *Radiol. Med. (Torino)* 85: 84 (1993)
- [31] BENSON, M. C. et al.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J. Urol.* 147: 815 (1992)
- [32] CARTER, H. B. et al.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA* 267: 2215 (1992)
- [33] WALZ, P. H. et al.: Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. *Eur. Urol.* 22: 20 (1992)
- [34] MULDER, P. F. A. et al.: Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur. Urol.* 21: 2 (1992)
- [35] ARAI, Y. et al.: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J. Urol.* 144: 1415 (1990)
- [36] LABRIE, F. et al.: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J. Urol.* 145: 1846 (1992)
- [37] LEE, F. et al.: Transrectal ultrasound, digital rectal examination and prostate-specific antigen: preliminary results of an early detection program for prostate cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 137: 101 (1991)
- [38] METTLIN, C. et al.: The American Cancer Society national prostate cancer detection project: findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67: 2949 (1991)
- [39] DENSEL, A., MAY, P.: Die Beeinflussung des PSA-Wertes durch benigne Prostataerkrankungen. *Urologe(B)* 71: 445 (1993)
- [40] HAMMERER, P., HULAND, H.: Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und praeoperatives staging. *Urologe(A)* 30: 378 (1991)
- [41] STAMEY, T. A. et al.: Prostate specific antigen as a marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Eng. J. Med.* 317: 909 (1987)

Az incidentális prosztatarák diagnosztikája és terápiája

M. Goepel–T. Otto–K. Rembrink–H. Rübber

Bevezető

Az incidentális prosztatarák megjelölést először a WHO javasolta 1974-ben. Ebben az esetben egy olyan prosztatakarinómát határoztak meg, mely a rektális-digitális vizsgálatkor észrevétlen marad és csak a transurethralis prosztata adenoma rezekciók vagy a nyitott prosztata adenoma eltávolítás anyagából diagnosztizált. Az incidentális prosztatarák biológiai viselkedése korrelál a daganat volumenével és fokozatával (grading).

Az incidentális prosztatarák első osztályozását Jewett végezte el 1975-ben [9]. A jelenleg is érvényes WHO osztályozást az 1. táblázat mutatja be.

Jewett elkülöníti a kicsi, egygócú tumorokat, melyekre a nagyfokú differenciálódás (A1, ill. T1A) jellemző azoktól, melyek terjedelmesebbek multifokálisak vagy csekélyebb mértékben differenciálódnak (A2 vagy T1B), agresszívebben növekednek és korán adnak áttételeket. A reszekált prosztata szövetállomány daganatos elváltozásának százalékarányát különbözőképpen ítélik meg. Számos szerző már az 5%-os tumorelőfordulást diffúz daganatnövekedésként értékeli (A2, ill. T1B karcinóma [4]); mások ezt a minősítést 10–25%-os arányú daganatos előfordulás esetére tartják fenn. Donohue és mtsai [6] csak akkor állapítják meg a diffúz incidentális prosztatarákot, ha az eltávolított szövet 50%-a érintett.

Az incidentális prosztatarák gyakorisága

Az incidentális prosztatarák gyakoriságát a szakirodalomban 5–30%-ban adják meg. Ez az érték függ az alkalmazott vizsgálati technikától, valamint a vizsgált betegek korcsoportjától. Ötven évesnél idősebb férfiak szövettani vizsgálati anyagában Shoones és mtsai [14] 25–30%-ban találtak prosztatarákot. Nyolcvan év felettiek között az esetek 67%-ában. Az idézett forrásokban mutatkozó arányeltérések leginkább arra vezethetők vissza, hogy az

1. táblázat. TN klinikai klasszifikáció (WHO, 1992)

T primer tumor

TX	Primer tumor nem ítéhető meg						
TO	Primer tumor nem mutatható ki						
Tis	Karcinóma in situ (preinvazív karcinóma)						
T1	Klinikailag néma tumor, mely nem tapintható, és képalkotó eljárással sem mutatható ki <table> <tr> <td>T1a</td><td>Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet kevesebb mint 5%-ában (incidentális karcinóma)</td></tr> <tr> <td>T1b</td><td>Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet több mint 5%-ában (incidentális karcinóma)</td></tr> <tr> <td>T1c</td><td>A tumor jelenlétét tűbiopsziás vizsgálat igazolja (pl. emelkedett savi foszfatáz-szint teheti szükségessé a beavatkozást)</td></tr> </table>	T1a	Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet kevesebb mint 5%-ában (incidentális karcinóma)	T1b	Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet több mint 5%-ában (incidentális karcinóma)	T1c	A tumor jelenlétét tűbiopsziás vizsgálat igazolja (pl. emelkedett savi foszfatáz-szint teheti szükségessé a beavatkozást)
T1a	Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet kevesebb mint 5%-ában (incidentális karcinóma)						
T1b	Véletlen pozitív lelet a reszekált szövet több mint 5%-ában (incidentális karcinóma)						
T1c	A tumor jelenlétét tűbiopsziás vizsgálat igazolja (pl. emelkedett savi foszfatáz-szint teheti szükségessé a beavatkozást)						
T2	A tumor a prosztata határain belül foglal helyet ¹ <table> <tr> <td>T2a</td><td>A tumor az egyik lebeny területének legfeljebb a felét tölti ki</td></tr> <tr> <td>T2b</td><td>A tumor az egyik lebeny területének több mint a felét kitölti, de nem terjed át a másik lebenyre</td></tr> <tr> <td>T2c</td><td>A tumor mindkét lebenyre ráterjed</td></tr> </table>	T2a	A tumor az egyik lebeny területének legfeljebb a felét tölti ki	T2b	A tumor az egyik lebeny területének több mint a felét kitölti, de nem terjed át a másik lebenyre	T2c	A tumor mindkét lebenyre ráterjed
T2a	A tumor az egyik lebeny területének legfeljebb a felét tölti ki						
T2b	A tumor az egyik lebeny területének több mint a felét kitölti, de nem terjed át a másik lebenyre						
T2c	A tumor mindkét lebenyre ráterjed						

¹ Amennyiben tűbiopsziával mindkét prosztatalebenyben tumort találnak, de az nem tapintható és nem tehető láthatóvá képalkotó eljárással, T1c-nek minősítendő.

T3	A tumor áttöri a prosztata tokját ² <table> <tr> <td>T3a</td><td>Egyoldali extracapsularis terjedés</td></tr> <tr> <td>T3b</td><td>Kétoldali extracapsularis terjedés</td></tr> <tr> <td>T3c</td><td>A tumor beszűri a vesica seminalis(okat)</td></tr> </table>	T3a	Egyoldali extracapsularis terjedés	T3b	Kétoldali extracapsularis terjedés	T3c	A tumor beszűri a vesica seminalis(okat)
T3a	Egyoldali extracapsularis terjedés						
T3b	Kétoldali extracapsularis terjedés						
T3c	A tumor beszűri a vesica seminalis(okat)						

²Amennyiben a tumor beszűri az apex prostatae-t vagy a prosztata tokját (de azon nem terjed túl), akkor sem T3-nak, hanem T2-nek kell minősíteni.

T4	A tumor fixálja vagy beszűri a környező struktúrákat, a vesicula seminalis(ok)on kívül <table> <tr> <td>T4a</td><td>A tumor beszűri a hólyagnyakat és/vagy a külső sphincter és/vagy a rectumot</td></tr> <tr> <td>T4B</td><td>A tumor beszűri a levator izmot és/vagy hozzátapad a medencefalhoz</td></tr> </table>	T4a	A tumor beszűri a hólyagnyakat és/vagy a külső sphincter és/vagy a rectumot	T4B	A tumor beszűri a levator izmot és/vagy hozzátapad a medencefalhoz
T4a	A tumor beszűri a hólyagnyakat és/vagy a külső sphincter és/vagy a rectumot				
T4B	A tumor beszűri a levator izmot és/vagy hozzátapad a medencefalhoz				

N regionális nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomók nem ítélték meg
N0	Regionális nyirokcsomóáttét nem mutatható ki
N1	Legnagyobb átmérőjében 2 cm-es vagy annál kisebb szoliter nyirokcsomóáttét
N2	Szoliter nyirokcsomóáttét, mely legnagyobb átmérőjében 2 cm-nél nagyobb, de 5 cm-nél nem nagyobb, vagy többszörös nyirokcsomóáttétek, melyek közül egyik legnagyobb átmérője sem haladja meg az 5 cm-t
N3	Nyirokcsomóáttétek, egy nyirokcsomó átmérője meghaladhatja az 5 cm-t

első műtétből származó anyagot különböző szövettani kritériumok szerint és más-más feldolgozási technikákkal vizsgálják [5]. Emellett a transurethralis reszekciókat általában inkomplett módon végzik, ezért az incidentális karcinómát csak részben távolítják el.

Diagnosztika

Különbözőképpen ítélik meg, hogy egy transurethralis reszekció vagy egy nyílt adenomektomia kapcsán nyert anyagból mennyi szükséges a teljes értékű szövettani feldolgozáshoz. Murphy és munkatársai [11] bebizonyították, hogy már 6 g-nyi szövetből 100%-ban kimutatható az A2 típusú és 63%-ban az A1 típusú karcinóma. 10 g-nyi anyagból az A1 karcinóma esetek több mint 80%-a deríthető fel szövettanilag. Eszerint nem szükséges teljesen átvizsgálni az eltávolított anyagot. Más szerzők úgy tartják, hogy a rendelkezésre álló prosztataszövetet a lehetőség szerint teljesen át kell nézni, hogy ezáltal az incidentális rák felismerési arányát növelhessék. Newman és munkatársai [12] a reszekciós anyag teljes feldolgozásával 65%-ban mutattak ki az incidentális prosztaták előfordulását.

Az incidentális prosztaták többségét a kis karcinómák képviselik, amelyek a mirigy átmeneti zónájában keletkeznek. Az összes prosztaták 20%-a, itt a maradék 80%-a a mirigy perifériás zónájában található. A transurethralis reszekció elvégzésekor elsőként a mirigynek ezt az átmeneti zónáját távolítják el, ahol a jóindulatú hyperplasiák kifejlődtek, ezáltal az itt elhelyezkedő karcinóma is kimutatható. 7 MHz-es transducerrel végzett transrectalis szonográfia alkalmazása esetén sem elég megbízható az átmeneti zónában elhelyezkedő kis karcinómák felderítésére, miután itt sokféle járulékos kóros képlet (prosztatákó, gyulladásos szövetrészek) helyezkedhet el. A transurethralis ultrahangvizsgálat találati biztonsága az incidentális prosztaták esetében 25% körül van [8]. A prosztata specifikus antigén (PSA) diagnosztika

tikai alkalmazása ilyen esetekre azt a problémát veti fel, hogy ezeknél a betegeknel szabályszerűen egyidejűleg benignus prosztatahyperplasia is kialakult a mirigy megfelelő megnagyobbodásával [12, 16]. Stamey és munkatársai szerint a PSA meghatározásával az incidentális rák esetek mintegy 40%-a deríthető ki. Úgy találták, hogy a 2,5 ng/ml-t meghaladó PSA-szint tekinthető kórosnak [15, 17]. Ezt ki lehet egészíteni a PSAD (PSA prosztata koncentráció/súly) meghatározásával, ami a vizsgálat érzékenységét fokozza [18].

A benignus prosztatahyperplasiában végzett transurethralis reszekció szintén elégtelen az incidentális prosztatarák igazolásához, illetve annak megállapításához, hogy T1A vagy T1B kiterjedésű tumor fordul-e elő. Olyan esetekben, amikor az elvégzett transurethralis reszekció után nyomban radikális prostatectomiára is sor került, csak 75%-ban egyezett meg a TUR készítmény tumortalálati lelete azzal, amit a radikális prostatectomia teljes anyagában találtak [10]. Más szerzők a radikális prostatectomiás leletek 3/4 részében reziduális tumort találtak, mely ellentétben az elsődleges szövettani vizsgálat eredményével, az esetek 25%-ában a T1B stádiumú karcinómához tartozott [13].

Terápia

A prosztatarák biológiai aktivitása különböző stádiumban alig prognosztizálható. A biológiai aktivitás függ a tumor nagyságától, differenciáltságának fokától, valamint a beteg életkorától. Az egygócú, magas fokban differenciálódott T1A stádiumú prosztatarák szinte kivétel nélkül kedvező prognózissal és csak ritkán fordul elő a klinikailag igazolható tumorprogresszió [7]. A T1B karcinómában szenvedő betegek prognózisa ezzel összehasonlítva lényegesen rosszabb [3]. Az utóbbiaknál a korai progresszió, a nyirokcsomó áttétek, a rosszabb túlélési arány a jellemzők. A T1B karcinómás betegek ilyenformán egy heterogén és prognosztikailag kedvezőtlen betegcsoportot képeznek, akiknél a transurethralis reszekciót meghaladó terápiára van szükség. Különösen azokra az esetekre vonatkozik ez, ahol az incidentális karcinóma multifokális, differenciálatlan, és az életkor relatíve alacsony. Ennél a csoportnál az igazolt incidentális prosztatarák további terápiáját tartják szükségesnek és racionálisnak. Ilyen esetekben szekunder radikális prostatectomiát hajtunk végre, miután első lépésként megbízhatóan tájékozódunk a beteg nyirokcsomóinak státusáról. A T1B karcinóma esetében a szekunder radikális prostatectomia alternatívájaként felmerül a magas intenzitású, teljes besugárzás lehetősége. Látni kell azonban ennek korlátait is, mivel a T1B karcinómás esetek 25–30%-ában metasztatikus kismencedei nyirokcsomók vannak, így a lokális sugárterápia hatása szükségképpen elégtelen.

Gondosan mérlegelni kell a T1B karcinómások radikális prostatectomiájának indikációját is, miután az előzetesen elvégzett transurethralis reszekció nyomán a műtéti preparáció feltételei nehezebbek. Így a prosztatata apexének területén kialakult hegek megnehezítik a neurovascularis köteg kifejtését [2]. A hólyagnyak gyakran megduzzad és merev, a húgycső membránja kevésbé rugalmas, ami az anasztomózist megnehezíti, később anasztomózis strictura létrejöttéhez vezet: ez az esetek 20%-ában következik be. Ennél az eljárásnál a vizelesi inkontinencia aránya szintén meghaladja a normális esetekben megszokott 10% körüli értéket. Utóvérzés az esetek 5–14%-ában következik be. [1].

Amennyiben a T1B prosztatarákban szenvedő betegnél az általános állapot vagy az életkor miatt radikális műtét nem jöhet szóba, mérlegelhető az androgén depriváció, akár operatív akár gyógyszeres formában.

Irodalom

- [1] ALTWEIN, J. E., KEULER, F.: Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen nach radikaler Prostatektomie. In: SOMMERKAMP, H., ALTWEIN, J. E. (Hrsg): Prostatakarzinom-Spektrum der kurativen Therapie. Karger-Verlag, Basel, 215–243 (1989)
- [2] BANDHAUER, K., SENN, E.: Radikale retropubische Prostatektomie nach transurethraler Resektion. Verh. Ber. Dtsch. Ges. Urol. 38: 90–91 (1987)
- [3] BARTSCH, G., DIETZE, O., HOHLBRUGGER, G., MARBERGER, H., MIKUZ, G.: Incidental carcinoma of the prostate: grading and tumor volume in relation to survival rate. World J. Urol. 1: 24–28 (1983)
- [4] CANTRELL, B. B., DEKLERK, D. P., EGGLESTON J. C., BOITNOTT, J. K., WALSH, P. C.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer. J. Urol. 125: 516–520 (1981)
- [5] CARROLL, P. R., LEITNER, T. C., YEN, B., WATSON, R. A., WILLIAMS, R. D.: Incidental carcinoma of the prostate: significance of staging transurethral resection. J. Urol. 133: 811–814 (1985)
- [6] DONOHUE, R. E., PFISTER, R. R., WEIGEL, J. W., STONINGTON, O. G.: Pelvic lymphadenectomy in stage A prostatic cancer. Urology 9: 273–275 (1977)
- [7] HAAPAIINEN, R., RAUNIKO, S., MÄKINEN, J., ALFTHAN, O.: To carcinoma of the prostate. Influence of tumor extent and histologic grade on prognosis of untreated patients. Eur. Urol. 12: 16–20 (1986)
- [8] HUNTER, P. K., BUTLER, S. A., HODGE, G. B., HUTCHINSON, J.: Detection of prostatic cancer using transrectal ultrasound and sonographically guided biopsy in 1418 symptomatic patients. J. Endourol. 3: 167–175 (1989)
- [9] JEWETT, H. J.: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. Urol. Clin. N. Am. 2: 105–124 (1975)
- [10] KOPPER, B., DHOM, G., MAST, G., KONRAD, G., ZIEGLER, M.: Staging des incidental carcinoma der Prostata durch diagnostische transurethrale Resektion. Akt. Urol. 14: 277–280 (1983)
- [11] MURPHY, W. M., DEAN, P. J., BRASFIELD, J. A., TATUM, L.: Incidental carcinoma of the prostate: How much sampling is adequate? Am. J. Surg. Pathol. 10: 170–174 (1986)

- [12] SADDELER, D., EBERT, T., MILLER, S., SCHMITZ-DRÄGER, B., ACKERMANN, R.: Altersabhängige PSA-Normwerte. Urologe (B) 3: 167–169 (1994)
- [13] SCHROEDER, F. H., BLOOM, J. H. M., HOP W. C. J., MOSTOFI, F. K.: Incidental carcinoma of the prostate treated by total prostatectomy. World J. Urol. 1: 15–23 (1983)
- [14] SHOONESS, R., PALMA L. D., GAETA, J. F., MOORE, R. M., MURPHY, G. P.: Prostatic carcinoma treated at categorial center clinical and pathologic observations. NY State J. Med. 72: 1021–1024 (1972)
- [15] STAMEY, T. A., YANG, N., HAY, A. R., MC. NEAL, J. E., FREIHA, F. S., REDWINE, E.: Prostate specific antigen as a serum marker for adeno-carcinoma of the prostate. N. Eng. J. Med. 317: 909–916 (1987)
- [16] TSCHADA, R., HENKEL, T., RASSWEILER, J., ALKEN, P.: Hohe PSA-Serumkonzentration. Urologe (B) 3: 174–176 (1994)
- [17] WEIßBACH, L.: Früherkennung beim Prostatakarzinom. Urologe (A) 31: 193–194 (1992)
- [18] WOLFF, J. M., BOCEKMANN, W., JAKSE, G.: Prostataspezifische Antigendichte verbessert die Differenzierung zwischen benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom. Urologe (B) 3: 167–169 (1994)

A radikális prostatectomia indikációja és technikája

F. Recker-M. Goepel

Jelenleg a prosztatarák az a rosszindulatú daganat, amit a férfiaknál a leggyakrabban diagnosztizálnak. A carcinóma korai felismeréséhez különösen kedvező a prosztata specifikus antigén meghatározása. Az így diagnosztizált tumorok egyharmada a prosztatán belül lokalizálódik így lehetőség nyílik a kuratív célzatú terápiás beavatkozásra. A részletes anatómiai vizsgálatoknak köszönhetően ma már szövétkmélő, részben idegkímélő, radikális prostatectomiát ajánlhatunk fel a betegnek, ami a várható erektilis diszfunkción kívül (ez is főleg a nem idegkímélő műtéteknél) csak elhanyagolható, hosszútávú morbiditással jár.

Az utóbbi időben az USA-ban a férfiaknál a prosztatarák a leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganat, az addig vezető helyen álló bronchuscarcinómával szemben [1]. Ez a rák eltérő gyakorisággal fordul elő a különböző rasszok között. Nemrég fény derült a családi halmozódás tényére is [2, 3].

Stamey és McNeal vizsgálatai a Stanford Egyetemen azt igazolták, hogy a tumor biológiai agresszivitása (tokáttörés, hólyaginfiltráció, nyirokcsomóáttétel) szoros összefüggésben van a daganat tömegével [4, 5]. A tumorvolumen növekedésének arányában növekszik a differenciálatlan sejtek részesedése. Egy a kezeletlen karcinómás betegekkel foglalkozó klinikai tanulmány megállapította, hogy a növekedési görbe exponenciálisan alakul. Ez ellentétes azzal, amit a vastagbél-, az emlő- és más daganatok esetében tapasztaltak. A szervhatáron belüli tumorok tömege csupán 3–4 év alatt duplázódik meg [6].

Abból kiindulva, hogy a prosztatára korlátozódó carcinóma növekedése igen lassú (T12 N0 M0), felvetődik a kérdés, hogy egyáltalán kezelni kell-e ezeket. Skandináviában végzett vizsgálatok felvetik, hogy lokalizált tumor esetén, a prosztatarák okozta halálozás aránya nagyon alacsony, ugyanilyen lassú a lokális és a szisztémás progresszió is. Az egyik közleményben kimutatták, hogy a várható 15 éves, átlag túlélési arány 67% azoknál, akik a klinikai B stádiumban vannak, és ez magasabb érték azokénál, akik nem szenvednek prosztatarákban [7]. Mindenesetre meg kell állapítani, hogy e bete-

gek többsége 70 év körüli volt, így magasabb volt a valószínűsége, hogy ne valamely prosztatata eredetű betegségben haljon meg, eltérően azon tanulmányok adataitól, amelyek lényegesen fiatalabb beteganyag radikális prostatectomiás és sugárterápiás csoportjára vonatkoztak [8].

Tekintettel arra, hogy az életkor erősen befolyásolja a prosztatatarák morbiditását és mortalitását, szorgalmazni kell a korai felismerést és kezelést a 40–60 éves korcsoportban [9]. A radikális prostatectomia – mint az több vizsgálatban is bebizonyosodott – a tíz éves túlélési ráta viszonylatában hatásosabb, mint a sugárterápia [10, 11].

Ez a megállapítás nem meglepő, ismerve milyen magas a biopsziás anyag pozitivitási aránya a sugárterápiák után [12]. Az a felfogás alakult ki az USA-ban és Közép-Európában, hogy azoknál a betegeknek, akikben a tumor a szerv határain belül helyezkedik el és általános egészségi állapotuk miatt 10 éves túlélési időre számíthatnak, kuratív célkitűzéssel radikális prostatovesicolectomiát kell végezni. [9, 10]. Amennyiben a prosztatata transurethralis reszekciójánál véletlenül ismerik fel a T1B stádiumú daganatot és a várható túlélési idő eléri vagy meghaladja a 10 évet, a radikális műtét javasolt. A T1A karcinóma esetében a műtét helyett szoros ellenőrzés ajánlott. A kórlefolysra meghatározó a reszekció utáni visszamaradt tumorvolumen [13]. Döntő fontosságú információt nyújt a PSA-szint műtét utáni alakulása a T1A stádium understagingjének felderítésében [14].

Zincke és munkatársai [15] közleményükben megállapítják, hogy a nyirokcsomó metasztázissal járó esetekben azok műtéti eltávolításán kívül előnyös hatású a progresszió és a túlélési idő szempontjából, ha radikális prostatectomia és adjuváns endokrin kezelés (orchidectomia) is történik. Ez a megállapítás nem prospektív, randomizált vizsgálatra támaszkodik, hanem egy retrospektív tanulmányra, amelyben a sebész személyes értékelése döntött az indikáció felállításában, és a prognosztikus tényezők is egyenlőtlenül oszlottak meg (a metasztatikus nyirokcsomók száma, a savanyú foszfátáz-érték preoperatív megemelkedése, a primer daganat kiterjedése és reszekálhatósága [16]).

Műtéti technika

A sokféle végzett radikális prostatectomiák számának növekedése meghatározó befolyást gyakorolt a plexus Santorini és a neurovascularis köteg anatómiájával foglalkozó tanulmányok [17]. A műtéti megoldások közül leginkább az aszcendáló retropubikus radikális prostatectomia terjedt el, amivel itt a továbbiakban részletesen foglalkozunk. A műtétet antegrad deszcendáló módon, valamint perinealis úton laparoszkópiás kismedencei lymphadenectomiával kombináltan is lehet elvégezni.

Az aszcendáló retropubikus prostatectomiánál a hanyatt fektetés, az enyhén kiemelt medencével, szétterpesztett lábakkal történő pozíciója vált be. A beteg 20–25 fokos Trendelenburg-helyzetbe kerül, ami megkönnyíti az apex preparálását.

Az alhasi metszés a symphysistól a köldökig (kövér betegeknel azon túl is) terjed, majd extraperitoneálisan történik a lymphadenectomia. Ez az arteria iliaca externa, valamint az arteria iliaca interna által határolt fossa obturatoriat érinti. Amennyiben a nyirokcsomók makroszkóposan nem tűnnek kórosnak, sokan nem végeznek fagyasztott metszetvizsgálatot.

A következő lépésben kell eltávolítani a puboprostaticus szalagok körül lévő zsírszövetet. A cavum Retzii óvatos kipreparálása után mindkét oldalon kell hasítani az endopelvicus fasciát. Ezt megkönnyíti, ha a prosztata laterális szélét erőteljesen az ellenkező irányba nyomják, ami által a fascia kifelé szül. A fascián áthaladó kis erek vérzése koagulációval csillapítható, közben azonban el kell kerülni a plexus Santorini környékét. A feltárt fasciában fel lehet szabadítani disztálisan a musculus levator anit óvatosan, kis tufferrel vagy ujjal. Ezt követően az ezüstösen csillogó puboprostaticus szalagok, amelyek a prosztata mellső felületének tufferrel történő dorsalis kompressziójával megfeszülnek, ollóval lassan szétválaszthatók. Különösen kell figyelni az alatta elhelyezkedő igen vérzékeny képletekre, a plexus Santorini vénahálózatára és a vena dorsalis penisre. Ajánlatos az endopelvicus fasciának a húgycsővet fedő rétegeit a plexus Santorinivel és a vena dorsalis penisszel együtt ujjal oldalról összenyomni. Minél rigidebb a műtét előtt behelyezett katéter (18–22 Ch.), annál könnyebb ezeknek a képleteknek az azonosítása és kipreparálása. Az aláöltésre két lehetőség van. Az egyik esetben az ún. Meyer-varratot alkalmazzák; a húgycső fölött beszúrt nagy tűvel Vicryl fonalat vezetnek át és a preurethralis szövetet lekötik. A másik megoldás, hogy a húgycső fölött tompa disszektorba fogjuk be a fonalat, és egyben lekötjük. Ezután 2–3 további vérzéscsillapító varratot helyezünk el proximálisan a periprostaticus fasciába, hogy a vénás visszafolyást megakadályozzuk, majd a varratok között átvágjuk a szövetet.

Ezután következik az apex kipreparálása ollóval. Fontos, hogy a vénaköteg alatt elhelyezkedő fibromuscularis prosztata-kötőszövetet is eltávolítsuk. Figyelembe kell venni, hogy a tumor pozitív metszésfelület 50%-ában a tumor a prosztata apikális területén található. Ezért javasolja Stamey a vénaplexus és a hozzátartozó összes fascia leválasztását az apexről, distálisan 3–4 mm-re is. Ha az apexről jobbra és balra a periprosztatikus fasciát megnyitjuk, akkor laterálisan és dorsálisan az ér-idegfonat található. Az oldalsó fasciaszélek megtartásával, közvetlenül az apexen a húgycső alá disszektorral „cügglit” húzunk át. A húgycső mellső falát haránt irányban átmetszünk, az állandó katétert kibuktatjuk, két lefogás között átvágjuk, majd a prosztatát a katéterrel finoman cranialis irányba húzzuk. A húgycső hátsó falát a

colliculus megkímélésével átvágjuk. A Denonvillie fascia nyúlványán a rectourethralis izom tapadásánál a fasciát proximálisan hajlított ollóval kell leválasztani, az izom megkímélése céljából.

A rectum és a Denonvillie fascia közötti üreget ujjal tompán ki lehet tágtani. Ezáltal a prosztata oldalsó fasciaösszeköttetései az ér-idegfonattal együtt megfeszülnek, így idegkímélő technikával közvetlenül az apex közelében leválaszthatók [18]. A közben jelentkező vérzéseket nem kell koagulálni, lekötni, mert azok rövidesen maguktól megszűnnek. Az ideg megkímélésének feltétele az érintett lebeny preoperatív 3 szúrással történt biopszia negatív szövettani lelete.

Az ondóhólyag preparációjához meg kell nyitni az előtte elhelyezkedő Denonville fasciát, ezáltal feltárul az ondóhólyag hátsó fala, és dorsalisán a bázisig követhető és leválasztható.

Az apex környéki karcinóma esetén a hólyagnyak preparálása izomkímélően történhet. Amennyiben a tumor a bázis közelében van, ettől eltérő a helyzet, a hólyagnyakon sokkal nagyobb nyílás keletkezik. Miután a prosztatát részben élesen, részben tompán leválasztjuk, többnyire sikerül ollóval tompán a trigonumtól distalisán a prosztata hátsó oldaláig eljutni. A prosztata és a hólyag közötti oldalsó szöveteket elektromosan szétválasztjuk. Megjelennek a ductus deferensek, amelyeket klipsz segítségével erősebb kompresszió nélkül el kell látni. Ugyanez történik az ondóhólyaggal a kis kísérő artéria lekötése után, majd a preparátum felszabadul.

Amennyiben a hólyagnyak tágan nyitott úgy dorsalis irányból indulva Vicryl 3-0-val beszűkítjük úgy, hogy egy 18 Ch.-s ballonkatétert szűken át lehessen vezetni rajta. Mielőtt a katétert behelyeznénk, ellenőrizni kell a ballon szelepét. Az anastomosis környéki nyálkahártyát 3-0 vagy 4-0 Vicryl-lel kifordítjuk, hogy a hólyagnyak stenosiszt elkerüljük. A húgycső-csonkot 5 PDS 2-0 varratokkal duplán látjuk el, folyamatosan a 12, 3, 5, 7, 9 órának megfelelően, míg a hólyagnyakhoz érünk. Ha a beteget a Trendelenburg helyzetből kiegyenesítették, akkor kell az anastomosishoz behelyezett fonalakat megcsomózni. A fossa obturatoriában kettős drenázst kell elhelyezni oly módon, hogy az egyik a prevesicalis területről az anastomosis területét is drenálja. A műtési sebet rétegesen zárjuk.

A drének a szükségletnek megfelelően 2–4 napig maradnak bent. Az intraoperatív antibiotikus kezelés a 12. napig folytatódik. Akkor az állandó katéteren keresztül cisztográfiát kell végezni és amennyiben az anastomosis területén nem látunk extravasatiót, az eltávolítható. Késői komplikációként az esetek 2–12%-ában vizelet inkontinencia maradhat vissza, amit szükség szerint mesterséges sphincterrel lehet megoldani. Idegkímélő műtési technika esetén is számolni kell 50%-os arányban az impotencia coeundi kialakulásával. A nem kímélő módszer alkalmazásakor ez 100%-ban bekövetkezik.

- [1] SILVERBERG, E., BORING, C. C., SQUIRES, T. C.: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 40: 9 (1990)
- [2] SPITZ, M. R., CURRIER, R. D., FUEGGER, J. J., BABAIA, R. J., NEWELL, G. R.: Familial patterns of prostate cancer – a case-control analysis. *J. Urol.* 146: 1305 (1991)
- [3] STEINBERG, G. D., CARTER, B. S., BEATY, T. H., CHILDS, B., WALSH, P. C.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17: 337 (1990)
- [4] MCNEAL, J. E., VILLERS, A. A., REDWINE, E. A., FREIHA, F. S., STAMEY, T. A.: Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 66: 1225 (1990)
- [5] VILLERS, A. A., MCNEAL, J. E., REDWINE, E. A., FREIHA, F. S., STAMEY, T. A.: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 143: 1183 (1990)
- [6] SCHMID, H. P., MCNEAL, J. E., STAMEY, T. A.: Observations on the doubling time of prostate cancer as measured by serial prostate – specific antigen in untreated patients with prostate cancer. *Cancer* (1992)
- [7] WHITEMORE, W. F. JR, WARNER, J. A., THOMSON, I. M. JR.: Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 67: 1091–98 (1991)
- [8] JOHANSSON, J. E., ADAMAI, H. O., ANDERSSON, S. O.: High ten year survival rate in patients with early untreated prostate cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 267: 2191 (1992)
- [9] ANDRIOLE, G. L., CATALONA, W. J.: Prostate cancer. *Ann. Rev. Med.* 45: 351 (1994)
- [10] FROMMÜLLER, H., WIRTH, M., MANSECK, A., THEISS, M.: Selektionskriterien für die radikale Prostatektomie unter Berücksichtigung von Langzeitergebnissen. *Urologe (A)* 30: 394 (1991)
- [11] PAULSON, D. F., LIN, G. H.: Radical surgery vs. radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 128: 502 (1982)
- [12] KABALIN, J. N., HODGE, K. K., MCNEAL, J. E., FREIHA, F. S., STAMEY, T. A.: Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy. Role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J. Urol.* 142: 326 (1989)
- [13] GREENE, D. R., EGAWA, S., NEERHUT, G., FLANAGAN, W., WHEELER, T. M., SCARDINO, P. T.: The distribution of residual cancer in radical prostatectomy specimens in stage A prostate cancer. *J. Urol.* 145: 324 (1991)
- [14] VOGES G. E., MCNEAL J. E., STAMEY T. A.: Das inzidentelle Prostatakarcinom. Volumen, Lokalisation und Differenzierungsgrad des Tumors im radikalen Prostatektomiepräparat und Stellenwert der Subklassifikation in ein Stadium A1 und A2. *Urologe (A)* 30: 401 (1991)
- [15] ZINCKE, H., UTZ, D. C., THULE, P. M., TAYLOR, W. F.: Treatment options for patients with stage D1 (TO-3, N1-2, MO) adenocarcinoma of prostate. *Urology* 30, 307 (1987)
- [16] SCHRÖDER, F. H.: Radikale Prostatektomie und adjuvante endokrine Behandlung beim lymphogen metastatierten Prostatakarcinom? *Urologe (A)* 30: 417 (1991)
- [17] REINER, W. C., WALSH, P. C.: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J. Urol.* 121: 198 (1979)
- [18] WALSH, P. C., DONKER, P. J.: Impotence following radical prostatectomy. Insight into etiology and prevention. *J. Urol.* 128: 492 (1982)

A lokálisan kiterjedt prosztatarák terápiája (T1-3, N0, M0)

S. Krege-M. Goepel

A lokálisan kiterjedt, metasztázist nem adó prosztatacarcinóma megfelelő terápiájában napjainkban első helyen a prosztata radikális eltávolítása áll. Ez az eljárás, vagyis a tumor kuratív megoldása jelenti a beteg számára a legnagyobb biztonságot. Alternatív lehetőségként vetődik fel a prosztata sugárkezelése.

A tumor korrekt megítéléséhez mindenekelőtt staging-vizsgálatok szükségesek. A rectalis-digitalis tapintással, illetve rectalis sonographiával viszonylag megbízhatóan állapítható meg a daganat terjedelme, a nyirokcsomók érintettségéről azonban így nem kaphatunk képet. Az erre irányuló vizsgálatok egyike sem ad felvilágosítást arról, hogy a normál vagy kissé nagyobb méretű nyirokcsomók daganatosan beszűrődtek-e vagy sem [9]. A nyirokcsomók állapotáról csak az érintett nyirokér-hálózat operatív feltárásával tájékozódhatunk. Ezért a tervezett radikális prostatectomia előtt mindig el kell végezni a kismedencei lymphadenectomiát. Ennek klasszikus megoldása azt jelenti, hogy átvizsgálják az arteria iliaca interna proximális részétől, az aorta bifurcatio környékétől distalisan lévő területet a kismedence csontos széléig. Ennek határai laterálisan és ventralisan a nervus genitofemoralis, dorsalisán a nervus obturatorius, proximálisan az ereket keresztező uréter és distalisan a canalis femoralis. A legfontosabb a fossa obturatoria ellenőrzése, miután a nagy szériákban végzett lymphadenectomiák nyomán kiderült, hogy az obturatorius nyirokcsomók majdnem mindig érintettek. Ebből a tapasztalatból jött létre az a gyakorlat, hogy napjainkban korlátozott formában végezzük a lymphadenectomiát [11]. A módosított műtéti beavatkozás kiterjed az arteria és vena iliaca externa, az arteria iliaca interna és a nervus obturatorius által határolt háromszögre. Egy idő óta elterjedt a laparoszkopos medencei lymphadenectomia, amit elsőként 1989-ben Wankill és Schüssler hajtottak végre [23]. Ennek leglényegesebb előnye a beteg kedvező postoperatív állapota. Amennyiben megállapítható a nyirokcsomók negativitása, közvetlenül sor kerülhet a radikális prostatectomiára. Különböző

munkacsoportok a radikális műtétet N1-nyirokcsomó státus esetében is javasolják [29].

Több szerzőcsoport egyértelműen kimutatta, hogy a szerven belül kötődő tumor esetében a radikális prostatectomia eredményei sokkal jobbak a sugárterápiákénál, mind a külső, mind az interszticiális technikával végzetekénél [18, 19]. A műtét szövődményeinek arányát is sikerült csökkenteni a finomított technika alkalmazásával. Miután kidolgozták az erekción megőrző műteti technikát [25], az ezt elfogadó fiatalabb betegek száma jelentősen nőtt. Manapság általában a retropubikális prosztataeltávolítást végzik, melynek technikáját más helyen részletesen ismertetjük. A hosszú idejű követé- ses vizsgálatok adatai igazolják, hogy a pT1-2 N0 M0 stádiumú betegek 10 esztendő- s túlélése a radikális műtét után hasonló a normál populációéhoz [7].

A műtét- hez tartozik az eltávolított szerv pontos szövettani feldolgozása. Figyelemmel kell lenni a metszési szélek pozitivitására, a prosztatatokba történő beszűrődésre, illetve penetrációra. Ilyen esetekben felvetődik a ki- egészítő terápia- s eljárások alkalmazása.

Eddig nem rendelkezünk olyan lezárt prospektív tanulmánnyal, amely valamely rutinszerűen végzett adjuváns kezelés értékét megállapítaná. Az minden- esetre kiderült, hogy a tumor jellege lényegesen befolyásolja a széli terület pozitivitásának előfordulását. Az A stádiumban az esetek 17–18%-ában található metszési felszín pozitivitás, a B stádiumban ez az érték 57% [4, 5]. Ebből bizonyosan következik, hogy a radikális prostatectomia végzésekor az átmetszett húgycső metszési felületéből fagyasztott metszeteket kell készíteni, és lehetőség szerint a reszekciót addig kell kiterjeszteni, amíg negatív rész- ig eljutnak. Paradox módon elő- fordulnak közlemények, amelyekben kimutatják, hogy azoknál a betegek- nél, akiknél a metszési szélek negatívak, magasabb recidiválási arány for- dul elő. [8]. Walsh is alátámasztja ezt a megfigyelést. Ő emellett a későbbi progresszió szempontjából nem tulajdonít jelentőséget a tumor sebészi tokba való behatolásának. Kimutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél T2 stádiumú az intrakapszuláris daganatnövekedés, 25%-ban fordul elő lokális recidíva; a T3 stádiumú tokba penetráló esetekben ez az arány csak 17% [26].

Ilyenformán jelenleg nem lehet megítélni az adjuváns eljárások hatásos- ságát a metszési szélek pozitivitása vagy a tokba történő beszűrődés, illetve penetráció alapján. A radikális prostatectomia utáni adjuváns terápia alapját a nyirokcsomó-preparátumok pozitivitása képezi. Vita tárgya, hogy az iga- zolt PSA pozitivitás indikátora lehet-e az adjuváns terápia- nak. Link egy ta- nulmányában utólagos sugárkezelést alkalmazott a PSA semlegesítésére. Ez azonban csupán az esetek 60%-ában sikerült [15]. Ez amellett szól, hogy a műtét utáni magas PSA-érték már a mikrometasztázisok meglétét támasztja

alá, amelyeket lokális besugárzással nem lehet elérni. Erre vonatkozó pontos vizsgálatok nem történtek.

Adjuváns eljárásként szóba jönnek a sebészi és gyógyszeres, androgén deprivációs módszerek. Ezekkel másutt részletesen foglalkozunk. Sikerekről számoltak be egy adjuváns jellegű sugárkezelésről is [8].

A radikális prostatectomia alternatívájaként említhető a sugárterápia, ami régóta meghonosodott eljárás [1, 3]. Többféle formában alkalmazzák: perkután, interszticiális besugárzás, lokális hipertermia.

A B1 klinikai stádiumban lévők 15 éves túlélési aránya 51%, a B2 stádiumban lévőké 26% [6]. Ennek megfelelő eredményeket írtak le a perkután besugárzás hatására is; B1 stádium = 60%, B2 stádium = 30% [2]. Ezzel szemben az eddigi egyetlen prospektív randomizált multicentrikus tanulmány, amit az Uro-Oncology Research Group állított össze, a radikális prostatectomiások ötéves túlélését szignifikánsan jobbnak találta a sugárterápiában részesültekénél [19]. Kérdés azonban, hogy a besugárzott csoportnál észlelt magasabb metasztatikus arány nem azzal függ-e össze, hogy ezekben az esetekben már a terápia megkezdése előtt léteztek mikrometasztázisok a nyirokrendszerben, miután ezt a terápiát nem előzte meg a nyirokcsomó-státus alapos felderítése. Ebben az összefüggésben lényeges a besugárzás módja is. A neutron-buce-terápiával lényegesen jobb eredményeket értek el, mint a photon-terápiával (Laramore, személyes közlés 1990).

A sugárterápia alkalmazásakor az előrehaladott T-stádiumokban az 5 éves túlélési arány mintegy 60%-os [20, 22], a 10 és 15 éves pedig 36, ill. 18% [2]. Progrediáló daganatok esetében bebizonyosodott, hogy „extended field” besugárzással jobb túlélési időtartam érhető el, mintha csak a prosztata álmományát sugározták volna be [17]. Meglévő nyirokcsomó-áttételek esetében olykor észlelték azok regresszióját, de az nem bizonyosodott be, hogy ez a túlélésre pozitív hatással lett volna.

A besugárzás akut következményei, így a hasmenésre való hajlam, a dysuria és a végbélgyulladásos panaszok, a betegek kb. felénél jelentkeznek [16, 21]. A késői komplikációk 17% körül fordulnak elő. Ezek: húgycsőszűkületek, krónikus hólyaggyulladás, vékonybél stenosisok és végbélgyulladás [10, 14]. A szövődmények előfordulási gyakoriságát csökkenteni lehet a besugárzási időtartam széthúzásával és a dózis frakcionálásával. A radikális műtét utáni leggyakoribb szövődmények az erektilis diszfunkció (az erekciós protektív műtétek után 30%-ban) és az inkontinencia (10%). A sugárkezelés után az erektilis diszfunkció aránya az előzőnek megfelelő; primer inkontinenciát ezekben az esetekben ritkán észleltek.

A magas dózisú interszticiális sugárterápiával kedvező tapasztalatokat szereztek, a szórt sugárhatás csekély volt. Transrectalis ultrahang-kontrollal ma már nagyon pontos seed-implantatio végezhető el, melyet olyan esetekben, amikor a nyirokcsomó-pozitivitás miatt a radikális műtétről lemondar-

nak, intraoperatív is meg lehet valósítani. Legalább 250 Gy tumordózis adása nyomán az esetek 90%-ában a daganat lokális visszafejlődését észlelik 30 hónapon belül [13]. A nagy, differenciálatlan tumoroknál nehéz megtalálni a kielégítő dózishomogenitást. Alkalmazzák az afterloading-terápia kombinációját perkután besugárzással, amellyel szintén komplett daganatvisszafejlődés érhető el, de hosszabb távlatú eredményekkel itt nem rendelkezünk [12].

A sugárkezeléssel összekötött lokális hipertermiának dózismódosító hatása lehet. A hőkezelést egy transrectalis applikátor beiktatásával végzik [24, 28].

Ellentétben a radikális prostatectomiával, a sugárterápia eredményességének utólagos megítélése problematikus, miután az utóvizsgálat egyetlen lehetősége a próbabiopszia. Kiderült, hogy a kezdetben magas biopsziás pozitívítási arány a későbbiekben fokozatosan csökken [27]. Emellett a pozitív biopsziás lelet nem jelenti egyben a burjánzóképes daganatot. A biopsziás leletet ezért csupán egy paraméterként kell értékelni a klinikai, radiológiai és laboratóriumi adatok mellett.

Irodalom

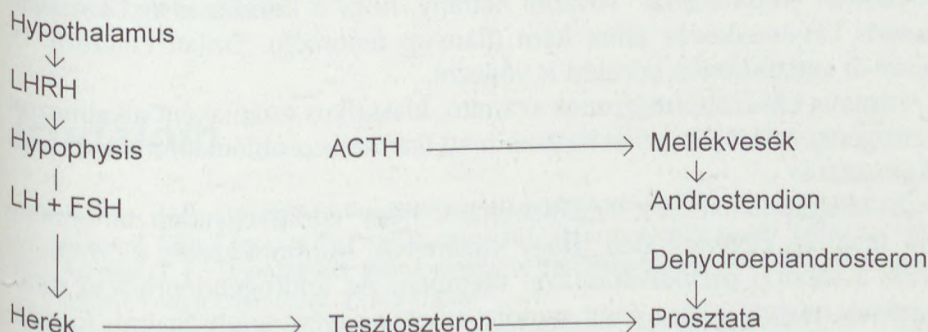
- [1] Bagshaw, M. A., Kaplan, H. S., Sagermann, R. H.: Linear accelerator supervoltage VII. Carcinoma of the prostate. *Radiol.* 85: 121–129 (1965)
- [2] Bagshaw, M. A.: Current conflicts in the management of prostatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1721–1727 (1986)
- [3] Budhraj, S. N., Anderson, J. C.: An assessment of the value of radiotherapy in the management of carcinoma of the prostate. *Brit. J. Urol.* 36: 535–540 (1964)
- [4] Catalona, W. J., Dresner, S. M.: Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic extension and preservation of erectile function. *J. Urol.* 134: 1149–1157 (1985)
- [5] Eggleston, J. C., Walsh, P. C.: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J. Urol.* 134: 1146–1148 (1985)
- [6] Elder, J. S., Jewett, H. J., Walsh, P. C.: Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 127: 704–706 (1982)
- [7] Frohmüller és Wirth (1991): Adatok hiányoznak.
- [8] Gibbons, R. P., Cole, B. S., Richardson, R. G., Correa, R. J., Brannen, G. E., Mason, J. T., Taylor, W. J., Hafermann, M. D.: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J. Urol.* 135: 65–68 (1986)
- [9] Hamm, B., Wolf, K.-J.: Bildgebende Diagnostik des Prostatacarcinoms. *Röntgenpraxis* 39: 187–195 (1986)
- [10] Harisiadis, L., Veenema, R. J., Senyszyn, J. J., Puchner, P. J., Tretter, P., Romas, N. A., Chang, C. H., Lattimer, J. K., Tannenbaum, M.: Carcinoma of the prostate: treatment with external radiation therapy. *Cancer* 41: 2131–2142 (1978)
- [11] Herr, H. W.: Pelvic lymphadenectomy and iodine-125-implantation. In: Johnson, D. E., Boileau, M. A. (eds): *Genitourinary Tumors*. Grune & Stratton, New York (1982)

- [12] Khan, K., Crawford, E. D., Johnson, E. L.: Transperineal percutaneous iridium-192 implant of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 1391–1395 (1983)
- [13] Kwong, E. W., Huh, S. H., Noblet, M. P., Smith, H. S.: Intra-operative Iodine-125 prostate implant following bilateral pelvic lymphadenectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 665–670 (1984)
- [14] Leach, G. E., Cooper, J. F., Kagan, A. R., Snyder, R., Forsythe, A.: Radiotherapy for prostatic carcinoma: post-irradiation prostatic biopsy and recurrence patterns with long-term follow-up. *J. Urol.* 128: 505–509 (1982)
- [15] Link, P., Freiha, F. S., Stamey, T. A.: Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J. Urol.* 145: 532–534 (1991)
- [16] McGowan, D. G.: Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 39: 98–103 (1977)
- [17] McGowan, D. G.: The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 1333–1339 (1981)
- [18] Olsson, C. A., Babayan, R., DeVere White, R.: Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs. radiotherapy. *Urology* 25 (Suppl): 30–35 (1985)
- [19] Paulson, D. F., Lin, G. H., Hinshaw, W., Stephani, S., and the Uro-Oncology Research Group: Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 128: 502 (1982)
- [20] Perez, C. A., Walz, B. J., Zivnuska, R. Z., Pilepich, M., Prasa, K., Bauer, W.: Irradiation of carcinoma of the prostate localized to the pelvis: analysis of tumor response and prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 555–563 (1980)
- [21] Pistenma, D. A., Ray, G. R., Bagshaw, M. A.: The role of megavoltage radiation therapy in the treatment of prostatic carcinoma. *Sem. Oncol.* 3: 115–122 (1976)
- [22] Schmitt, G., Lenz, W., Mellin, P., Scherer, E., Schulte-Vels, K.: Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 106: 365–368 (1980)
- [23] Schüssler, W., Vancaillie, G., Reich, H., Griffith, D. P.: Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy with localized prostate cancer. *J. Urol.* 145 (5): 988–991 (1991)
- [24] Servadio, C., Leib, Z.: Hyperthermia in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 5: 205–211 (1984)
- [25] Walsh, P. C., Lepor, H., Eggleston, J. C.: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 4: 473–485 (1983)
- [26] Walsh, P. C.: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: is it indicated? *J. Urol.* 138: 1427–1428 (1987)
- [27] Werf-Messing, van der B.: Prostatic cancer treated at the Rotterdam Radiotherapy Institute. *Strahlentherapie* 154: 537–541 (1978)
- [28] Yerushalmi, A.: Localized, non-invasive deep microwave hyperthermia for the treatment of prostatic tumors: the first 5 years. In: Issels, R. D., Wilmanns, W. (eds): *Recent Results in Cancer Research. Application of Hyperthermia in the Treatment of Cancer*. Vol. 107. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, pp 141–146 (1988)
- [29] Zincke, H., Farrow, G. M., Myers, R. P., Benson, R. C., Furlow, W. L., Utz, D. C.: Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. *J. Urol.* 128: 498 (1982).

Az előrehaladott prosztatatarák hormonterápiája

S. Kreges–M. Goepel–T. Otto

Az androgén megvonásának hatását a prosztatákarcinóma kifejlődésére Huggins számos kutyakísérlettel tanulmányozta [9]. A 70-es években végezték azokat a vizsgálatokat, amelyekben bebizonyosodott, hogy az androgének a prosztata normális és degenerálódott sejtjeiben a DNS szintézist elősegítik [8, 14, 21]. Következésképpen az androgén szuppressziójával elérhető a prosztatatarák növekedésének gátlása. Ennek több támadáspontja van, amiről az alábbiakban lesz szó. Az 1. ábrán a különböző hormonok kölcsönhatását mutatjuk be a férfi hormonháztartásban.



1. ábra. Kölcsönhatások a férfi hormonháztartásban

A sebészi kasztráció – kasztráció vagy a subcapsularis orchidectomy formájában – a legegyszerűbb eljárás, mellyel a tesztoszteron szintje 24 órán belül 90%-kal csökkenthető [20]. Ez azonban a műtéten kívül gyógyszeresen is elérhető. A célszervre összpontosítva, az antiandrogének képesek a prosztata androgén receptorait blokkolni, és ezáltal gátolni az androgén hatást [5, 22]. A tiszta antiandrogének (flutamid) azonban a hypothalamus és a hipofízis androgén receptorait is gátolják. Emiatt az

LHRH és az LH kiáramlása szabályozás nélkül folyamatos lesz [18]. Ez emelkedő tesztoszteron-szintet eredményez, melynek előnyös következménye a beteg számára, hogy a potenciája megmarad. A magas tesztoszteron-szint azonban áttörheti a prosztata androgénblokádját („escape-fenomén”), ezáltal a prosztatarák terjedését továbbserkentve. Lund és Rasmussen [16] hosszú távú vizsgálatai viszont kiderítették, hogy a kezdetben magas tesztoszteron-értékek fél éven belül újból normalizálódnak, így az „escape-fenomén” klinikailag nem releváns. Megfigyelték még, hogy a hypothalamikus neurotransmitter (mint a noradrenalin) fokozott szekréciója kellemetlen mellékhatásokat, így hőhullámokat idézhet elő.

A tiszta antiandrogének kivül vannak olyanok is, amelyek járulékosan a gonadotropin-kiválasztást gátolják, különösen az LH-t (antigonadotrop antiandrogének). Eddig nem igazolódott be e készítmények egyértelmű terápiás előnye a tiszta antiandrogénekkel szemben. Ugyanakkor a tesztoszteron-szint süllyedése impotenciához vezet. Az FSH csökkenése a spermiogenezis visszaszorítását eredményezheti, mérséklődnek viszont a hőhullámok [17]. Jelenleg a legnagyobb érdeklődés a LHRH-analógok felé irányul. Ezek a rendelkezésre álló depókészítmények, melyeket havonta egy alkalommal szubkután injekció formájában kell adni. Amennyiben az LH-releasing hormon intermittálóan hat, csak akkor lesz tartós LH-, illetve FSH-kiválasztás. Folyamatos hatás esetén – amit az analógokkal érhetünk el – az LH-/FSH-kiválasztás szuppressziója következik be, ami végül a tesztoszteron-szint süllyedését eredményezi. További hátrány, hogy a kezelés első 14 napján jelentős LH-emelkedés jöhet létre (flare-up fenomén). Emiatt célszerű 14 napon át antiandrogén kezelést is végezni.

A tipikus LH-szuppresszornak számító, klasszikus terápiaként alkalmazott ösztrogénkezelést [1] mellékhatásai miatt (kardiális problémák) ma már nem alkalmazzuk.

Összefoglalóan mégis megállapítható, hogy eddig egyetlen tanulmány sem igazolta egyértelműen, hogy valamelyik hormonkezelés előnyösebb lenne a sebészi orchidektomiával szemben. Az androgéndepriváció módszerének megválasztása ezért mindig a beteg egyéni adottságaitól, fogadóképességétől és a költségektől függ.

A hormonelvonással kapcsolatban több vitás kérdés merül fel. Az egyik a totális androgénelvonás problémája. Labrie és munkatársai [11, 12] kimutatták, hogy az androgének kb. 40%-a adrenalin eredetű, ezért a teljes androgénblokádot szorgalmazták. Ez azt jelenti, hogy a kasztráció után még antiandrogéneket adtak, hogy a mellékveséből származó androgéneket szupresszálják.

További eldöntendő kérdés volt, hogy a metasztatizáló prosztatarák esetében a hormonterápiát azonnal, vagy késleltetve kell-e lefolytatni. Az a tapasztalat, hogy az áttételes prosztatacarcinómában szenvedők 50%-ának

vannak tumorpanaszai a diagnózis időpontjában [17]. A VACURG II-tanulmány szerint nincs különbség a túlélési időtartamban az azonnal és a késleltetve bevezetett hormonterápiában részesültek között [4]. A VACURG II-tanulmány mindenestre kimutatta, hogy a késleltetett hormonterápiás csoportba tartozóknál a C-ből a D stádiumba való átmenet progressziós rátája 42%-kal magasabb volt azokénál, akik primer hormonterápiában részesültek [6]. Ez idő szerint etikai okokból Németországban a primer hormonkezelést végzik, az USA-ban ez a stratégia azonban kevésbé egységes. A bizonyított magasabb progressziós ráta indokolja az azonnali hormonterápiát, mellyel tovább lehetséges elkerülni az ellenőrizetlen tumornövekedés komplikációit: az obstruktív hólyagürítési zavarokat, a végbél obstrukciókat, a vérzést, az extramedullaris áttétek következtében kialakult paraplegiát [2].

Végül felvetődik a szekunder hormonterápia problémája. Abból kiindulva, hogy a hormonnal kezelt tumor a progresszió során hormonrezisztenssé vált, felmerült a szekunder hormonterápia javallata. Az e témában megjelent közlemények ellentétesen foglalnak állást, a HONVAN-lökés [19] és az estramustinphosphat-terápia [3] eredményei egyértelműek. Egy ellenőrzött prospektív tanulmány hasonló tapasztalatokról számol be. A hormonterápia során folytatódó progresszióban egy szintetikus tesztoszteron serkentette a tumor növekedését, ami bizonyítékként értékelhető az endokrin autonómiával szemben [15]; 35%-os remissziós arányt állapítottak meg [13]. Az a vélemény alakult ki, hogy a szekunder hormonterápia alkalmazását individuálisan kell megítélni.

Irodalom

- [1] ALTWEIN, J. E.: Estrogens in the treatment of prostatic cancer. In: PAVONE-MACALUSO, M., SMITH, P. (eds): Cancer of the Prostate and Kidney. Plenum, New York, pp. 317–332 (1983)
- [2] ALTWEIN, J. E.: Wertung der Hormontherapie des metastasierenden Prostatakarzinoms. Onkol. Forum Chemother. 2: 1–9 (1986)
- [3] ANDERSSON, L., EDSMYR, F., KÖNYVES, I.: Estramustine and predimustine. In: PAVONE-MACALUSO, M., SMITH, P. (eds): Cancer of the Prostate and Kidney. Plenum, New York, pp 359–363 (1983)
- [4] BLACKARD, C. E., BYAR, D. P., JORDAN W. P.: Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. Urology 1: 553–560 (1973)
- [5] BRUCHOVSKY, N.: Molecular action of androgens and antiandrogens. In: HAMMERSTEIN, J., LACHNITT FIXON, U., NEUMANN, F. et al. (eds): Androgenization in Women. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 7–20 (1980)
- [6] BYAR D. P.: The VACURG's studies of cancer of the prostate. Cancer 32: 1126–1130 (1973)
- [7] CHISHOLM, G. D.: Treatment of advanced cancer of the prostate. Semin. Surg. Oncol. 1: 38–55 (1985)

- [8] FARNSWORTH, W. E.: The normal prostate and its endocrine control. In: GRIFFITHS, K., PIERRPOINT, W. (eds): *Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer*. Alpha Omega Alpha, Cardiff, pp. 3–15 (1970)
- [9] HUGGINS, C., CLARK, P. J.: Quantitative studies of prostatic secretion. II. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostatic glands of dogs. *J. Exp. Med.* 72: 747 (1940)
- [10] HUGGINS, C., HODGES, C. V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1: 293 (1941)
- [11] LABRIE, F., DUPONT, A., BELANGER, A.: New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of only partial withdrawal of androgens. *Prostate* 4: 579–594 (1983)
- [12] LABRIE, F., DUPONT, A., BELANGER, A.: Long-term treatment with luteinizing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations. *Brit. Med. J.* 291: 369–370 (1985)
- [13] LABRIE, F., DUPONT, A., GIGHERE, M.: Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Brit. J. Urol.* 61: 341–346 (1988)
- [14] LESSER, B., BRUCHOVSKY, N.: The effects of testosterone, 5-dihydrotestosterone and adenosine 3'5' monophosphate on cell proliferation and differentiation. *Biochem. Biophys. Acta* 308: 426–437 (1973)
- [15] LEVELL, M. J., SIDDALL, J. K., ROWE, E.: Relationship of testosterone, sex hormone binding globuline, and calculated free testosterone to subsequent clinical progress in patients with carcinoma of the prostate treated with bilateral orchiectomy or estrogens. *Prostate* 11: 17–21 (1987)
- [16] LUND, F., RASMUSSEN, F.: Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Brit. J. Urol.* 61: 140 (1988)
- [17] RADLMAIER, A., BORMACHER, K., NEUMANN, F.: Hitzewalungen bei Endokrintherapie des Prostatakarzinoms: Modellvorstellung zu ihrer Genese. *Akt. Urol.* 20: 143 (1989)
- [18] RAYNAUD, J. P., BONNE, C., MOGUILLEWSKY, M.: The pure antiandrogen RU 23908 (Anandron), a candidate of choice for the combined antihormonal treatment of prostatic cancer: a review. *Prostate* 5: 299–311 (1984)
- [19] ROHLF, P. L., FLOCKS, R. H.: Stilphostrol therapy in 100 cases of prostatic carcinoma. *J. Iowa Med. Soc.* 59: 1096–1101 (1969)
- [20] SHEARER, R. J., HENDRY, W. F., SOMMERVILLE, I. F.: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Brit. J. Urol.* 45: 668–677 (1973)
- [21] SUFRIN, G., COFFEY, D. S.: New model for studying the effect of drugs on prostatic growth. I. Antiandrogens and DNA synthesis. *Invest. Urol.* 11: 45–54 (1973)
- [22] WALSH, P. C.: Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol. Clin. N. Am.* 2: 125–140 (1975)

A hormonrefrakter prosztatarák szisztémás terápiája

T. Otto–M. Goepel–S. Al-Enzawi–D. Bach

Az androgéndeppriváción vagy orchidectomián átesett betegek tumorprogressziója esetében nem ismert kuratív terápia. A terápiás törekvések elsődleges célja, hogy a progressziókban lévő betegek életminőségét javítsuk, normális legyen a közérzetük. Ez főleg a fájdalomcsillapítást, a kiegészítő általános állapot (VHO-0-1 fokozat) helyreállítását, valamint az esetleges komplikációk (törések, vesepangás, subvesicalis elzáródás) korai felismerését és megelőzését jelenti.

A szisztémás kemo- vagy hormonterápiának elméletileg kedvezőtlenek a feltételei.

Különböző munkacsoportok – sejtbioológiai vizsgálatok alapján – a prosztatarákban csak alacsony sejtproliferációs rátát (0,2–5,7%), továbbá csekély mértékű spontán sejtvészteségi arányt (2%) állapítottak meg.

Ezek az adatok igazolják, hogy a kemoterápiától nem várható terápiás hatás, mivel az a sejtproliferációs fázisban következik be és a prosztatacarcinómás sejtek többsége nyugalmi állapotban van. Ezt a feltevést a hormonrefrakter prosztatarákos esetek monokemoterápiás tapasztalatai megerősítették. Szisztémás kemoterápiával nem várható komplett remisszió, és egyik kemoterapeutikumnak sincs prioritása. Több kemoterápiával kombinált módszerrel sem értek el jobb eredményeket (1. táblázat).

A klinikai tanulmányokon kívüli szisztémás polikemoterápiával foglalkozó randomizált tanulmányokból nem vonható le következtetés az indikációra vonatkozóan [3, 5, 9].

Annak ellenére, hogy a szisztémás kemoterápiával sem gyógyhatás, sem a hosszabb túlélés nem érhető el, ez a terápia mégis alkalmas az életminőség javításához és a lokális szövődmények (lymphoedema vagy a vesepangás) visszafejlesztéséhez, amint az a betegek többségénél beigazolódott (2. táblázat).

A fenti terápiás hatás eléréséhez megfelelően kell tervezni és a megfelelő gyógyszerrel kell kiválasztani. Ellentétben a kuratív gyógykezeléssel – mint pl.

1. táblázat. A hormonrefrakter prosztatarákos betegek progressziója polikemoterápiával kezelték esetében

Kemoterapeutikum kombinációk	Esetszám	Progresszió (%)
CYC + 5 FU	13	35
CYC + ADM	22	50
CYC + ADM + 5 FU	31	31
CYC + ADM + MTX	12	37
ADM + 5 FU + MMC	32	38
ADM + 5 FU + MMC	24	42

CYC = Cyclophosphamid

5 FU = 5-Fluorouracil

ADM = Adriamycin

MTX = Methotrexat

MMC = Mytomycin C

2. táblázat. Monokemoterápia hatása hormonrefrakter prosztatacarcinóma eseteiben

Kemoterapeutikum	Esetszám	Progresszió	Szubjektív javulás
Mitoxantron	25	22%	60% (a fájdalmak mérséklődése, a lymphoedema visszafejlődése)

a metasztatizáló heredaganat esetében – a kemoterápia a hormonrefrakter prosztatacarcinómás betegeknél nem idézhet elő mellékhatást (WHO-fokozat ≥ 3). Ez azt jelenti, hogy a terápiát individualizálni kell az életkor és az általános állapot tekintetbevételével. Egészséges emberek életkorral összefüggő vizsgálatából kiderült, hogy az idővel egyenes arányban csökkennek a szervi funkciók, elsősorban a tüdő, a szív és a vesék kapacitása (kortól függő polypathia). Ehhez járul, hogy a csontvelő metasztázisban szenvedő prosztatarákosok többségénél kimutatható a csontvelő állomány emiatt kialakult csökkenése.

Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy a szívbetegknél le kell mondani az anthracyclin-származékokról (pl. az Adriamycin, Epirubicin vagy Mitoxantron).

Az indikációs feltételek szigorú betartása esetén monokemoterápiával kb. 60%-ban szubjektív javulást lehet elérni. Részleges remisszió – ez általában a nyirokcsomó-áttételek visszafejlődését jelenti – az esetek 20%-ában észlelhető [8]. A kemoterápia során bekövetkezett szubjektív javulás megítélése nehéz. Hiányoznak az életminőséget meghatározó elfogadott irányelvek, amelyek az objektíválást lehetővé tennék. A közérzet értékeléséhez kérdőívek szolgálnak alapul, amelyet a betegek időközönként kitöltenek (l. függelék). A szisztémás kemoterápiával elért közérzeti változás azonban nem csupán a citosztatikumtól függ, mivel a betegek általában kiegészítő kezelésben is részesülnek. Az egyéni terápiatervezés problematikája és az a tény, hogy az

első választandó citosztatikum kérdése még nyitott azt indokolják, hogy e terápia módozatát a klinikai tanulmányok keretei között érdemes kialakítani. (A jelenleg használatos tanulmány-protokollokat lásd a *függelék*ben.)

Egy további fontos terápiás szempont az ún. hormonrefrakter vagy „hormontaub” prosztatarák hormonális befolyásolhatósága. Arra a kérdésre, hogy ebben a tumorstádiumban le kell-e mondani az androgén deprivációról, egyértelmű nemmel kell felelni. Már Fowler korai vizsgálatai kimutatták, hogy azokban a tumor-progressziós esetekben, ahol hormonabláció történt, a hormonális befolyásolhatóság megmaradt. E betegek közel 100%-ánál (33/34) androgének adagolása a daganat progresszióját eredményezte. Flock vizsgálatai megerősítették, hogy a hormonrefrakter prosztatacarcinómában szenvedő betegek daganatának progresszióját androgénekkel serkenteni lehet, másrészt Flynn több mint 30 évvel ezelőtti észlelései igazolták, hogy ösztrogének adásával a beteg általános állapotát és a daganat lokális növekedését előnyösen lehet befolyásolni. E vizsgálatok során 10×1 g Diethylstilbestrol adagolásával a betegek 24/32 arányban egyértelmű fájdalomcsökkenésről számoltak be. Az ösztrogének magas dózisú alkalmazása azonban gyakran idézett elő cardiovascularis szövődményt [1]. Ezért jelenleg a hormonrefrakter prosztatarák teljes hatásosságú ösztrogén terápiáját a mellékhatások miatt nem ajánlják, illetve problematikusnak értékelik. Ezek a mellékhatások a kezelés első hat hónapjában jelentkeznek, ezért a már több éve folyó terápia menetének átalakítása nem indokolt.

Az antiandrogének bevezetése lehetővé teszi, hogy az ösztrogén terápiához képest kevesebb mellékhatású hormonkészítményt alkalmazzunk. Az antiandrogének kompetitív gátlással akadályozzák a dihydrosteron kapcsolódását a cytosolreceptorhoz.

A Flutamid a nem szteroid androgének csoportjának egyik képviselője. A cyproteronacetat egy szteroid antiandrogén. Ez ideig számos átfogó tanulmány készült, melyek a virginális prosztatacarcinóma komplett androgénblokádjával foglalkoznak szteroid és nem szteroid antiandrogének alkalmazásával. Azon betegekben, akikben a csigolyák metasztázisai bizonyíthatók, előnyös a komplett androgénblokádját, nem szteroid antiandrogénnel végezve (SWOG 8494). A hormonrefrakter prosztatarák antiandrogénekkel való befolyásolhatóságáról eddig igen kevés tapasztalattal rendelkezünk. Smith (1973) a cyproteronacetat kezeléssel a betegek 61%-ánál szubjektív javulást ért el, 43%-ban pedig a prosztata nagyságának mérhető csökkenését állapította meg. A hormonrefrakter prosztatacarcinóma e terápiás módszerének randomizált hatásvizsgálatának eredménye még hiányzik, illetve folyamatban van (l. *függelék*).

A gesztagének, mint a medroxyprogesteronacetat, palliatív céllal szintén alkalmazhatók, de olyan anyagok, amelyek adrenalin támadáspontú androgén deprivációs hatást fejtenek ki (Ketoconazol, Aminogluthimid) a szisztém-

más monokemoterápiához vagy antiandrogenterápiához képest erős mellékhatásaik miatt mellőzendők a primer terápiában.

Az a tény, hogy a virginális prosztatarákosok 20%-a nem reagál az androgénsuppressziós kezelésre, értelemszerűen indokolja a primer kemohormonális kombinációs terápiát. Ezt a feltételezést az állatkísérletek eredményei is megerősítik [4]. Ez utóbbi vizsgálatok eredményeit sajnos emberen nem tudták bizonyítani [7], szignifikáns hatást túlélésre nem észleltek.

Estramustinphosphattal végzett kezdeti kemohormonális kezelés előnyét a kizárólagos kemoterápiával szemben nem sikerült igazolni [8]. E tanulmányból az is kiderül, hogy az estramustinphosphatnak a progressziót követő (szekunder) adagolásával azonos hatást értek el, mint a kezdeti (primer) terápiával. Az estramustinphosphattal végzett kemohormonális kezelés értékét a monokemoterápiáéval összehasonlítva jelenleg egy prospektív randomizált tanulmányban vizsgálják (l. függelék).

Függelék

Folyamatban lévő tanulmányok a hormonrefrakter prosztatarák ambuláns terápiájáról. Az Uroonkológiai Munkacsoport terápiás tanulmányai (Förderkreis Uroonkologischer Therapiestudien, FUOT)

Mitomycin versus Epirubicin versus Estramustinphosphat Prof. Weißbach, Berlin

TX N3 M1 hormonrefrakter	R	– Mitomycin C(10 mg/m ²) 4 hetente	E*
	A		V
	N	– Epirubicin (25 mg/m ²) 4 hetente	A
	D		L
	O	– Estramustinphosphat (500 mg/nap)	U
	M		A

Mitoxantron versus Flutamid Prof. Rübber, Essen

Hormonrefrakter prosztatacarcinóma	R	– Mitoxantron	E*
	A	14/mg/m ² /3 hetente x12	V
*EVALUA	N		A
Szubjektív válasz	D	– Flutamid	L
Mellékhatások	O	750 mg/nap	U
Terápiás ineffektivitás	M		A

* Evalua = (evaluation) értékelés.

- [1] BYAR, D. P., CORLE, D. K., VACURG (1981): VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer. *Urology* (Suppl) 17: 7-11
- [2] CHYBOWSKI, F. M., LARSON KELLER, J. J., BERGSTRALH, E. J. et al. (1991): Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer: prostatespecific antigen is superior to all other clinical parameters. *J. Urol.* 145: 313
- [3] EAGEN, R. T., HAHN, R. G., MYERS, R. R. (1976): Adriamycin (NSC-123-127) versus 5-fluorouracil (NSC-19893) and cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treat. Rep.* 60: 115-117
- [4] ISAACS, J. T. (1984): The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* 7: 1-7
- [5] MUSS, H. B., HOWARD, V., RICHARDS, F. et al. (1981): Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: a randomized trial. *Cancer* 47: 1949-1954
- [6] NEMOTO, R. (1990): Estimation of growth fraction with brd. *Urd. Br. J. Urol.* 65: 27-31
- [7] OSBORNE, C. K., DRELICHMAN, A., HOFF, VON D. D., CRAWFORD, D. E. (1983): Mitoxantrone: modest activity in a phase II trial in advanced prostate cancer. *Cancer Treat. Rep.* 67: 1133-1135
- [8] RÜBBEN, H., ALTWEIN, J. E. (1987): Das fortgeschrittene Prostatakarzinom – Ein therapeutisches Dilemma? *Urologe (A)* 26: 7-14
- [9] SOLOWAY, M. S., DEKERNION, J. B., GIBBONS, R. P. et al. (1981): Comprasion of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced hormonerefractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 125: 664-667
- [10] TUBIANA, M., MALAISE, P. (1976): Growth rate and cell kinetics in human tumors: some prognostic and therapeutic implications. In: SYMINGTON, T., CARTER, R. L. (eds): *Scientific Foundations of Oncology*. Heinemann, London, 126-135

Az előrehaladott prosztatarák szupportív terápiája

A. Hautkappe–H. Rübben

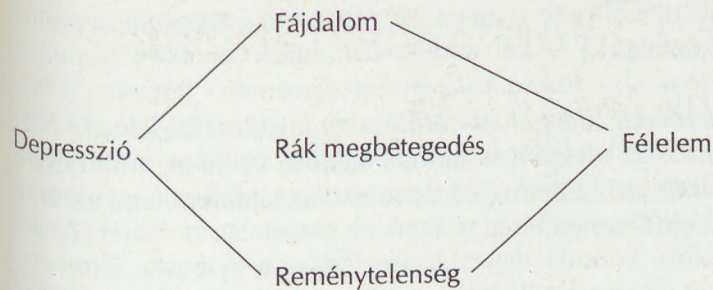
1. Bevezető

A megjavult orvosi ellátás következtében az utóbbi évtizedekben az átlagos várható életkor jelentősen emelkedett. Miután a prosztatarák a magasabb életkorban halmozódik, egyre inkább számolni kell e betegség és szövőd-ményeinek előfordulásával, különösen pedig a terápiára rezisztens metasztatikus esetekkel. Minthogy ez idáig nem rendelkezünk olyan terápiával, amellyel a metasztatizáló prosztatarák túlélési idejét befolyásolni lehet, a további kezelés lényegében a betegség által előidézett tünetek enyhítésére irányul. E kiegészítő, szupportív terápia célja a tumoros beteg életminőségének javítása. Ez hosszú ideig elsősorban az urológus és/vagy a háziorvos feladata. Különösen előrehaladott állapotú betegeknél jelent ez nehéz feladatot, mely olykor elhúzódhat. Igen sok múlik e betegek orvosi gondozásán. Egyrészt, az orvosnak szavahihetőnek kell mutatkoznia a beteg szemében, másrészt nem szabad őt a reménytelenségbe sodornia. Biztatni kell rövid távú célokkal (pl. a folyamatos kezelés közeli elhagyásával), és lehetőség szerint be kell vonni a társadalmi közösségbe. Ameddig csak lehet, maradjon a megszokott otthoni környezetében. Ha a megfelelő otthoni kezelés nem folytatható tovább – úgy különösen a végstádiumban – a betegek folyamatos gondozásáról nem szabad lemondani.

A kiegészítő módszerek a tumor által előidézett panaszok, valamint a terápia mellékhatásainak befolyásolására irányulnak. Ennek alapfeltétele, hogy ismerjük a daganatos beteg közérzetét rontó és fájdalmait kiváltó tényezőket. Ezeket az 1. ábra az ún. rákspirál sémában mutatja be.

2. Fájdalomterápia

A prosztatacarcinómás betegek kiegészítő, szupportív terápiájában a leglényegesebb tennivaló a fájdalom csillapítása. E betegek 90%-a csontfájdal-



1. ábra. A rákos betegek kezelést igénylő panaszai

makra panaszskodik, ami túl a testi tüneteken, az általános közérzetére is meghatározó.

2.1. A fájdalom oka és elemzése

Ahhoz, hogy megfelelő fájdalomterápiát folytassunk, ismernünk kell az előidéző okokat, elemeznünk kell annak változatait.

Elkülöníthetők

- a daganathoz társuló fájdalmak,
- a közvetlenül a daganat által előidézett fájdalmak
- az osteolyticus és osteoclasticus metasztázisok, infiltráló és komprimáló tumornövekedés, idegek és erek érintettségének tünetei,
- a daganat indirekt következményei: kóros tényezők, vizelési zavarok szövődményekkel, nyirok és vénás keringési akadályozottság ödémaképződéssel.

A betegségállapottal együtt járó fájdalmak

- a tartós ágyban fekvés következtében decubitus, gyulladások,
- a terápiával összefüggő fájdalmak: postoperatív, radiogén, invazív beavatkozások (katéter, vénás injekció stb.) következtében.

A terápiás következtetések szempontjából célszerű elkülöníteni a fájdalom minőségét annak akut és krónikus változataiban.

2.2. A fájdalom kialakulása

A) Nocireceptor fájdalom

Nocireceptorok a szervezetben mindenütt előfordulnak, az érző idegek végződésében helyezkednek el. Befolyásolásuk mediátorok által történik, mely anyagok a testszövet sérülésekor szabadulnak fel. Ezek közé tartozik a histamin, a bradykinin, a serotonin és a prostaglandin. A kiváltott fájdalmat

e szubsztanciák blokádjával vagy szintézisük gátlásával csillapítják a perifériásan ható analgetikumok.

B) A centrális és a perifériás idegpályák sérülésekor kiváltott fájdalmak
A neuropátiás fájdalmat az idegpályák tartós ingerlése váltja ki, amit beszűrődés vagy nyomás idéz elő. Jellemző rá a projekciós fájdalom, ami az érintett ideg által ellátott területre terjed ki.

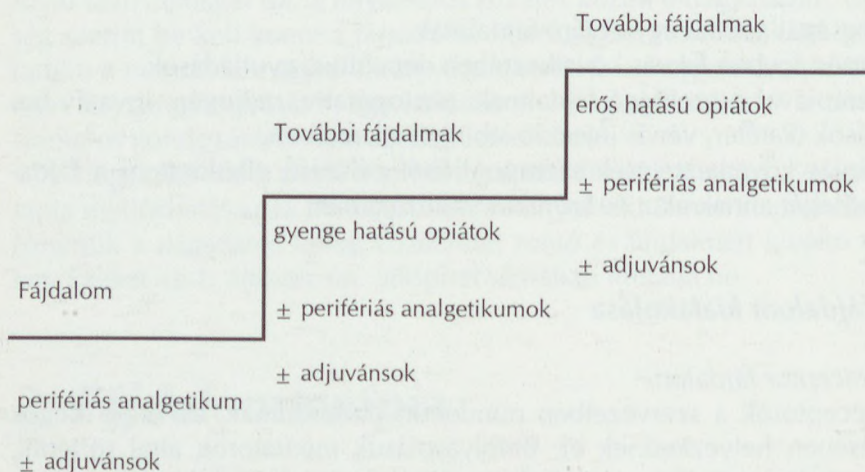
2.3. A fájdalomterápia

A prosztatarákban szenvedő betegek fájdalomterápiájában, az előidéző októl és a minőségtől függően, a következő lehetőségek jöhetnek szóba:

- hormonkezelés (antiandrogén, kontraszexuális)
- kemoterápia (Estracyt, Novantron)
- sugárterápia
- tüneti kezelés
- orális gyógyszeres terápia
- parenterális gyógyszeres terápia (perfúzió, pumparendszer)
- periduralis fájdalomcsillapítás
- besugárzás

A hormonális, illetve kemoterápiák fájdalomcsillapító hatásával a megfelelő fejezetekben foglalkozunk.

A gyógyszeres fájdalomcsillapítást a WHO lépcsőzetes terve szerint javasolt végezni (2. ábra).



2. ábra. A fájdalomterápia lépcsőzetes terve (WHO 1986)

Az adjuvánsok közé tartoznak a corticosteroidok, az antidepresszánsok, a neurolepticumok, valamint a görcsoldók. A gyógyszeresen előidézett tüneteket, melyek különösen ópiumszármazékok adásakor fordulnak elő, szintén kezelni kell.

A felhasználható analgetikumok mellékhatásának ismerete kívánatos, minthogy általában egy hosszabb időtartamú kezelés várható. Ennek célja a tartós fájdalommentesség és nem az ismételten fellépő panaszok kezelése, melynek alapelve a szabályszerű, meghatározott időközökben alkalmazott fájdalomcsillapítás. Ilyen módon redukálható mind a gyógyszerek összmenyisége, mind a mellékhatások aránya, miközben elérhetjük a fájdalommentességet.

A) Opiátmentes fájdalomcsillapítók

Ebbe a csoportba olyan különböző anyagok tartoznak, amelyek közül néhánynak a hatásmechanizmusa tisztázatlan. Ezeket az anyagokat – mint-hogy nem az opiátreceptorhoz kötődnek – gyakran perifériás fájdalomcsillapítóként határozzák meg. Mindamellet központi hatást is kifejtenek. Ennek az anyagcsoportnak a tagjai: a nem steroid antirheumatikumok, az anilinszármazékok és a nem savanyú Pyrazolon.

a) Szteroidmentes antirheumatikumok

A szteroidmentes antirheumatikumok a fájdalom- és lázcsillapító komponensen kívül erős gyulladásgátló hatást is kifejtenek. Ez utóbbi a prosztaglandin-szintézis perifériás és centrális gátlásán alapul [7]. Ezeket főleg az akut és krónikus nociceptív fájdalmak esetén alkalmazzák. Különösen a csontmetasztázis okozta fájdalomban javasoltak [12].

Gyógyszerek:

Acetylszalicilsav

Adagolás: 500–1000 mg 4–6 óránként

Mellékhatások: gastrointestinalis panaszok, fekélyek, thrombocyta-aggregáció gátlás, vérzések, bőrreakció, pseudoallergiás reakció (asztmás roham)

Diclophenac

Adagolás: 50–100 mg 6–8 óránként

Mellékhatások: gastrointestinalis panaszok, fekélyek

Ibuprofen

Adagolás: 400–600 mg 6–8 óránként

Mellékhatások: gastrointestinalis panaszok, fekélyek, bőrreakció, vesefunkciós zavarok

b) Anilinszármazékok

Főleg alacsony intenzitású, nem gyulladásoos fájdalmak esetében alkalmazák ezeket.

Paracetamol ezek fő képviselője, amely fájdalom- és lázcsillapító, gyulladásgátló hatása azonban nincs.

Adagolás: 500–1000 mg 4–6 óránként

Mellékhatások: 10 g/nap feletti dózis esetén májkárosodás

c) Nem savanyú Pyrazolon

Tipikus javaslati körök a tumorfájdalmak és a görcsös panaszok. Analgetikus és lázcsillapító hatásukon kívül görcsoldó tulajdonságuk is van. Antiflogisztikus hatásuk alárendelt jelentőségű. E csoport legfontosabb képviselője a Metamizol

Adagolás: orálisan, rectalisan vagy infúziós oldatban hígítva 500–1000 mg 4–6 óránként

Mellékhatások: aggranulocytosis (igen ritkán, és a szer idejekorán történő kihagyásakor reverzibilis), allergiás reakciók, a keringési elégtelenség is előfordul.

B) Opiátok

Ebben a csoportban azokat a fájdalomcsillapítókat foglaljuk össze, amelyek a központi idegrendszeri és a perifériás opiátreceptorokra fejtik ki hatásukat. A különböző készítmények hatásspektruma azonos. A receptorokhoz való kapcsolódásuk különbözőségének megfelelően mégis eltérő a fájdalomcsillapító képességük csakúgy, mint a mellékhatásaik mértéke. Általában erős és gyenge hatású opiátokat különböztetnek meg. A különböző morfiinszerű anyagok átlagos analgetikus hatását és adagolását az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat. A morfin jellegű hatást kiváltó anyagok tulajdonságai és fájdalomcsillapító dózisuk (Doenicke nyomán [3])

Anyag	Rel. analg. hatás morfin = 1	Orális és parenteralis hatás viszony	Átlag analg. dózis (mg)	Hatás időtartam (óra)
Morfin	1	0,15	10 i.m.	4–5
Levomethadon	2	0,45	5,0 or.	6–8
Hydromorphon	–	–	1–2 i.m.	6–8
Piritramid	0,7	–	15 i.m.	4–6
Pentazocin	0,5	0,4	50 or.	3–4
Tramadol	0,3–0,4	0,8–0,9	50–100 i.m.	3–5
Pethidin	0,1	0,8	50 or.	1–4
Tilidin	–	–	50–100 or.	3–4
Buprenorphin	20	0,8	0,3 or.	5–6

Kiindulásnak a morfin hatásfokát tekintik. Az opiátok alkalmazásának javaslati területe minden olyan fájdalom, amelyet gyengébben ható fájdalomcsillapítókkal kielégítően nem lehet befolyásolni. Akut, másként kezelhetetlen fájdalmak esetén átmenetileg parenterális gyógyszerelés mellett kell dönteni, ezzel szemben a krónikus fájdalmakat elsősorban orálisan adott opiátokkal célszerű csillapítani. A hatás általában lényegesen fokozható, ha párhuzamosan egy nem opiát analgetikumot is alkalmazunk. A különböző opiátok kombinációjának nincs értelme [11].

Valamennyi opiáthoz a betegek hozzászoknak ami egy bizonyos idő után megköveteli az adagolás módosítását. Fájdalomcsillapító kezelés folyamán annál gyorsabban következik be a függőség, minél nagyobb a gyógyszerigény. Az opiátherápia alapelve ezért egy olyan terápiás séma beállítása, ami a tartós fájdalommentességet biztosítja.

a) Gyenge hatású opiátok

Tramadol

Adagolás: 50–100 mg 4–5 óránként

Pethidin

Adagolás: 50 mg 4 óránként

Codein

Adagolás: 30–150 mg 4 óránként

Tilidin

Adagolás: 50–100 mg 3–4 óránként

b) Erős hatású opiátok

Morfin

A morfin oldat és tablettá formában áll rendelkezésünkre. A Német Szövetségi Köztársaságban a felírható maximális adag 200 mg/nap, orvosilag indokolt, kivételes esetekben ez 800 mg/nap mennyiségig növelhető.

Adagolás: a kezdeti dózis 3×10 mg/nap, ami a szükségletnek megfelelően, egyenletes elosztásban emelhető a tartós fájdalommentesség eléréséig. Alkalmilag sor kerülhet intravénás adagolásra (Schmerzperfusor, pumpa) vagy peridurális katéter alkalmazására is.

Buprenorphin

Adagolás: 0,2–0,4 mg/nap. Maximális napi adag 4 mg. Kezdeti terápiának a sublingualis forma nem alkalmas lassú hatásmechanizmusa miatt. 4 mg/nap dózis felett az analgetikus hatás lényeges fokozása nem várható. Ez az ún. „ceiling-effektus” a mellékhatásokra is vonatkozik [17].

C) Adjuvansok

a) Psychopharmakonok

Antidepresszánsok

Az antidepresszánsok tipikus alkalmazási területei a neuropathiás fájdalmak, valamint a reaktív depresszió keretei között fellépő fájdalmak. Indirekt analgetikus hatásuk az affektív fájdalomkomponensek befolyásolását jelenti. Ugyanakkor direkt fájdalomcsillapító hatást is kifejtenek a depresszió oldásán kívül [13]. Túlnyomó többségben a triciklikus antidepresszívumokat alkalmazzák. Az általános pszichés állapotnak megfelelően főként a stimuláló készítményt (Imipramin) vagy egy tompító szert (Amitriptylin) alkalmaznak. Az antidepresszív hatás általában elhúzódóan jelentkezik, az analgetikus komponens ezzel szemben rövidebb idő alatt hat. A mellékhatások miatt célszerű a dózist óvatosan emelni. Ezek között főleg szájszárazság, székrekedés, vizeelési zavarok, glaukoma és ritmuszavarok kifejlődése fordulhat elő.

Imipramin

Adagolás: 3×10 –50 mg/nap

Amitriptylin

Adagolás: 3×10 –50 mg/nap

Neuroleptikumok

Tipikus javallati területük a pszichotikus tünetekkel együttjárázó fájdalmak, valamint az opiátokkal előidézett mellékhatások esetei. Vitatott, hogy a neuroleptikumok fájdalomcsillapítóként vagy opioid-megtakarító mechanizmusuk révén fejtik ki hatásukat [4]. Nyugtató hipnotikus effektussal kedvezően befolyásolják a krónikus fájdalmakat. Javallatukat erősen korlátozni kell mellékhatásaik (dyskinesisek, ortosztatisz diszregulációk, szájszárazság, székrekedés) miatt.

Haloperidol

Adagolás: $3 \times 0,5$ –2 mg/nap

Nyugtatók

Ennek az anyagcsoportnak a gyógyszerei, mint pl. a Diazepam, a krónikus tumorfájdalmak ellátásában alárendelt szerepet töltenek be és csak igen visszafogottan alkalmazhatók, minthogy erős gyógyszerfüggőséget alakíthatnak ki.

Görcsoldók

Tipikus alkalmazási területük a rohamszerűen megjelenő neuropathiás fájdalmak. Mellékhatásaik: szédülés, fáradtság, allergiás reakciók és májfunkció zavarok.

Carbamazepin

Adagolás: 200 mg 6–8 óránként

Phenytoin

Adagolás: 100 mg 8 óránként

Clonazepam

Adagolás: 0,5–1 mg 8 óránként

b) Corticosteroidok

Tipikus javallati területük az agyi nyomás, az idegkompresszió és a nyirokpangás következtében kialakult tumorfájdalmak [12]. Indirekt fájdalomcsillapító hatásuk az antiflogisztikus és az ödémaképződés elleni komponensekre vezethető vissza. Mellékhatásaik: a mellékvese funkció szuppressziója, a gastrointestinalis panaszok a gyomor- és bél-fekélyek kialakulásával, az exogen Cushing-szindróma fokozatos megjelenése.

A daganatbetegségben szenvedők számára elsősorban szóba jön a

Dexamethason

Adagolása: kezdetben 24 mg/nap felső határig, majd fokozatosan csökkentve 4 mg/nap dózisig.

c) További adjuvánsok

Metoclopramid

A gastrointestinalis mellékhatások, ún. émelygés és hányás kezelésére.

Adagolás: 3–4×10 mg/nap

Lactulose

Az opiatok által előidézett spasztikus székrekedés elkerülésére.

Adagolás: kezdeti dózis 15–45 ml/nap, fenntartó dózis 10–20 ml/nap.

Megfelelő a beállítás napi 2–3 puha széklet elérésével.

D) Periduralis érzéstelenítés

Amennyiben a rendszeres gyógyszereléssel nem érünk célt vagy erős mellékhatások jelentkeznek, úgy javasolt a gerincvelő érzéstelenítése. A periduralisan alkalmazandó morfinekvivalensek dózisa 1 : 8 arányban áll a szisztémás gyógyszerelésben alkalmazott adagoláshoz képest [9].

Ezt a kezelési formát előre megtervezve a végstádiumban lévő vagy az ambuláns ellátásra szoruló betegen végezzük. Külső vagy beültetett pumparendszert alkalmaznak, melyet meghatározott időközökben cserélnek, illetve újratöltenek.

A következő technikák jönnek szóba:

- kivezetett epiduralis katéter
- részlegesen süllyesztett epiduralis katéter
- teljesen süllyesztett epiduralis katéter vezetékkel

Az intrathecalis katétert, mely a tartósan alkalmazott periduralis katéterhasználatnál kialakuló periduralis fibrosis és a vele járó növekvő dózisingénym miatt előnyös lenne, a prosztatarákosok esetében nem használják. Náluk ugyanis a periduralis analgesia többnyire a végstádiumban valósul meg, így e tartós kezelés hátrányait már nem kell elszenvedjék. A periduralis analgesia ellenjavallatai a véralvadási zavarok, az érintett szövetek befertőződése, valamint a szepszis.

A pumparendszerű ambuláns periduralis analgesia végrehajtásakor célszerű együttműködni a témában jártas, tapasztalt aneszteziológussal és egy szakambulanciával.

E) A fájdalmas helyek besugárzása

Rosszul befolyásolható, körülírt csontfájdalmak esetén, különösen patológiai törések után, kínálkozik az érintett terület besugárzása; 86%-ban számoltak be a kezelés hatásosságáról [10].

Általában frakcionált besugárzást alkalmaznak. Egyszeri dózis 2–3 Gy, heti 4–5 alkalommal, 2–3 héten keresztül. A cél összesen 30 Gy dózis elérése [1].

F) Palliatív műtéti módszerek

A kifejlődött prosztatarák palliatív műtéti kezelésének indikációját igen körültekintően kell mérlegelni. Célszerű az osteoszintézis, amelyet instabil töréseknél csigolyatörés következtében kialakult harántlaesio esetében laminectomia útján hajtanak végre. Ilyen megoldásokat azonban csak akkor érdemes alkalmazni, ha a beteg nincs moribund állapotban. A haránttünet nélküli csigolyatöréseket rögzíteni kell, a lehetséges stabilizálást pedig szklerotizáló sugárkezeléssel érdemes folytatni. A kifejlődött tumorstádiumban jelentkező komplikációk invazív jellegű kezelését a lehető legkisebb beavatkozásokra kell korlátozni (pl. belső sínezés, vese-fistulaképzés a tumor okozta pangásos vesék kezelésében).

3. Vér és vérkészítmények pótlása

3.1. Vörösvértest transzfúzió

A vörösvértest transzfúzió javallata lényegében az anémia fokától és a klinikai állapottól függ. Az anémia oka tisztázandó, és amennyire lehet kezelni kell. A tumoros beteg feltehetően megterhelt kardiális állapota miatt a 9–10 g/dl hemoglobin-szintet lehetőleg tartani kell [2]. Szubsztitúciós terápiaként vörösvértest-koncentrátumot célszerű adni. A transzfúziós készülék speciális leukocyta szűrőjével, a leukocyta átvitel megakadályozásával el lehet kerülni a potenciális CMV-fertőzést. Kivételes esetekben, különösen ha gyanú van a plazmaglobulin-antitestek meglétére, mosott vörösvértestekkel kell transzfundálni.

3.2. Thrombocyta transzfúzió

Kifejlődött prosztatarák esetében észlelt thrombocytopenia oka lehet a csontvelő kiterjedt beszűrődése. További okként szerepelhetnek még a disszeminált intravasalis coagulopathia, valamint a kemoterápia károsító hatásaként. A thrombocyta transzfúzió javallatában nem annyira az abszolút thrombocyta-érték az irányadó, hanem a klinikai állapot és az esetlegesen fellépő vérzések. 100 000/mm³ alatti thrombocytopenia esetében a vérzési idő lineárisan meghosszabbodik [5]. A thrombocytopeniás vérzések jellemzően a bőrön mutatkoznak petechiák vagy haematomák formájában. Már jelentéktelen sérülések következtében kialakulhatnak a terjedelmes vérömlenyek. A legnagyobb veszélyt mégis a koponyaűri vérzés jelenti, amely 10 000/mm³-s thrombocyta-szám alatti értékek esetében fenyeget.

A thrombocyta transzfúzió kérdésében a következő direktívák irányadók:

- 20 000/mm³ érték alatt a transzfúzió sürgősen javasolt
- 20 000–50 000/mm³ érték esetén a transzfúzió csak a thrombocytopeniás eredetű, klinikailag manifesztálódott vérzés kezelésére, az 50 000/mm³

feletti érték eléréséig [2].

3.3. Granulocyta transzfúzió

A kifejlődött granulocytopenia fő oka a kemoterápia. A neutropeniás betegek granulocyta transzfúzióját egyértelműen javasolni nem tudjuk. Ennek oka a számos jelentős mellékhatás (alloimmunizáció, ami a későbbi transzfúziókat is megzavarhatja, a potenciális graft-versus-host reakció, vírusinfekciók (pl. a CMV átvitele).

4. Haematopoetikus növekedési faktorok

Régóta alkalmazzák klinikailag a hematopoetikus növekedési faktorokat, különösen onkológiai esetekben javasoltak a kolóniastimuláló faktorok a kemoterápia során kialakult neutropenia kezelésére.

Az *erythropoetin* végleges indikációs területe az onkológiában még nem alakult ki [15]. Németországban sem engedélyezték a szert a tumor eredetű anaemia kezelésére.

A kemoterápia során fellépő neutropenia gyógyítására bizonyos körülmények között szükség lehet a humán-kolónia stimuláló faktorok alkalmazására. Ide tartoznak a *Granulocyta-makrophag stimuláló faktor* (GM-CSF) és a *Granulocyta-stimuláló faktor* (G-CSF). Időközben mindkét faktorról kiterjedt klinikai tapasztalatokat szereztek. A GM-CSF a makrophagok és a granulocyta képződését idézi elő, sőt magasabb adagokban multipotensen az ún. elősejtekre is hat; a G-CSF viszont főként a granulocyta tartományában fejti ki hatását. Ezeket a faktorokat a kemoterápia folyamán bekövetkező neutrofil sejtcsökkenés nadírján vetik be. A G-CSF alkalmazásának egyértelmű indikációja az $1000/\text{mm}^3$ alatti leukocyta érték. Különösen az ismételt kemoterápiás ciklusban indokolt a készítmény adása 1–3 nappal a várható nadír érték megjelenése előtt. A kezelést leghamarabb 3 nappal a bekövetkezett nadír után, a $10\,000/\text{mm}^3$ leukocyta-szám elérését követően célszerű abbahagyni [6].

Amennyiben a szükségessé vált kemoterápiát egyidejű GM-CSF vagy G-CSF kezeléssel egészítik ki, úgy azt magasabb dózírozásban lehet elvégezni [8].

A tapasztalatok szerint a szélesebb hatásspektrumú GM-CSF mellékhatásai sokkal kifejezettebbek, mint a G-CSF készítmény alkalmazásakor észleltek.

Az Interleukin-III (IL-3) multipotens faktort még nem vizsgálták klinikai experimentális tanulmányokban, érvényes indikációs területét még nem határozták meg.

5. Táplálkozás

A tumoros betegek étrendje kiegyensúlyozott, megfelelő értékű legyen. Olykor szükség lehet gyógyszeres étvágygerjesztőkre. A kemoterápiában részesülő tumorbetegek enterális vagy parenterális hiperalimentációja felesleges. Az ilyen esetek végstádiumában a parenterális táplálás nem javasolt.

- [1] AMMON, J.: Methoden der Schmerzlinderung durch Strahlentherapie. In: ZENZ, J., JURNA, I. (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp. 291–297 (1993)
- [2] DEISSEROTH, A., WALLENSTEIN, R.: Use of blood and blood products. In: DE VITA, V. T. JR., HELLMANN, S., ROSENBERG, S. A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. (3rd ed.) Lippincott Philadelphia, pp. 2045–2059 (1989)
- [3] DOENICKE, A.: Medikamentöse Therapie beim inkurablen Prostatakarzinom. Akt. Urol. 18: 210–214 (1987)
- [4] HANKS, G. W., THOMAS, P. J., TRUEMANN, T., WEEKS, E.: The myth of haloperidol potentiation. Lancet II: 523–524 (1983)
- [5] HARKER, L. A., SLICHTER, S. J.: The bleeding time as screening test for evaluation of platelet function. N. Eng. J. Med. 287: 155–159 (1972)
- [6] HOLLINGSHEAD, L. M., GOA, K. L.: Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenic conditions. Drugs 42: 300–330 (1991)
- [7] JURNA, I.: Zentrale Schmerzdämpfung durch peripher wirkende Analgetika. Der Schmerz 6: 61–66 (1992)
- [8] KILBOURN, R. G., FINN, L., GUTTERMANN, J. U.: Escalated therapy for refractory urothelial tumors: methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor. J. Natl. Cancer. Inst. 82: 667–672 (1990)
- [9] MÜLLER, H.: Spinale Opioidanalgesie. In: ZENZ, M., JURNA, I. (Hrsg): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp. 257–268 (1993)
- [10] POULSON, H. S., NIELSON, O. S., KLEE, M., RORTH, M.: Palliative irradiation of bone metastases. Cancer Treat. Rev. 16: 41–48 (1989)
- [11] SORGE, J.: Medikamentöse Schmerztherapie. In: ZENZ, M., JURNA, I. (Hrsg): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp. 269–280 (1993)
- [12] TWYCCROSS, R. G.: Opioid analgesics in cancer pain: current practice and controversies. Cancer Surv. 7: 29–53 (1988)
- [13] WARD, N., BOKAN, J. A., PHILIPS, M., BENEDETTI, C., BUTLER, S., SPENGLER, D.: Antidepressant in concomitant chronic back pain and depression: doxepin and desipramine compared. J. Clin. Psychiatry 45: 54–59 (1984)
- [14] WESTENFELDER, M.: Schmerzbekämpfung beim therapierefraktärem Prostatakarzinom. In: ACKERMANN, R., ALTWEIN, J., FAUL, P. (Hrsg): Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, pp. 439–453 (1991)
- [15] WIRTH, M.: Supportive Therapie beim Krebspatienten. In: RÜBBEN, H. (Hrsg): Uroonkologie. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, pp. 617–637 (1994)
- [16] World Health Organization: Cancer Pain Relief. Office of Publication, WHO, Geneva (1986)
- [17] ZENZ, M., PIEPENBROCK, S., TRYBA, M., GLOCKE, M., EVERLIN, M., KLAUKE, W.: Langzeittherapie von Krebschmerzen. Kontrollierte Studie mit Buprenorphin. Dtsch Med. Wschr. 110: 448–453 (1985)

A prosztatarák sugárterápiája

Németh György

Az 1990-es évek elején az évi rákhalálózson belül a férfiak leggyakoribb halálocai között a prosztatarák a 4. helyen szerepel. Közép-Európán belül Magyarországon a legmagasabb a prosztatarákos incidencia és halálozás. A prosztatatumoros betegek többsége inoperábilis stádiumban kerül diagnosztizálásra. Nem kell tehát különösen indokolni a sugárterápia jelentőségét az inoperábilis prosztatatumoroknál, mivel a gyógyszeres kezelés mellett ez az egyetlen szóba jövő kuratív lehetőség.

A szövettani szerkezetet tekintve a prosztata-daganatok többsége adenocarcinoma, mely miatt a sugárbiológiai helyzet általában kedvezőtlen. Negatívan befolyásolja a sugárérzékenységet a betegek rendszerint idős kora és ezzel gyakran együtt járó keringési, vérellátási zavar, valamint a másodlagos fertőzés, mely mind csökkenti a sugárterápia hatékonyságát.

A sugárfizikai helyzet ugyanakkor kedvező, mivel a prosztata a test középvonalában helyezkedik el és a gát felől aránylag felszínesen fekszik. Megvan tehát annak a lehetősége, hogy besugárzástervezés után megfelelő dózist juttassunk a céltérfogatba (tumor + biztonsági zóna).

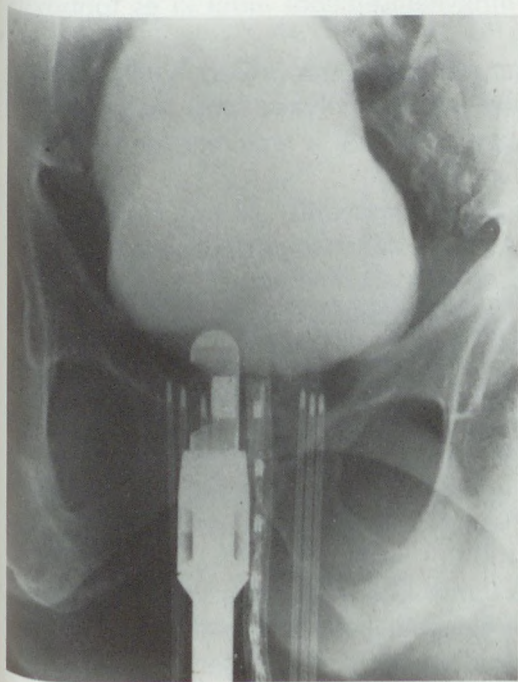
A prosztata-daganatok sugárterápiája történhet brachy-, illetve teleterápiával, vagy a kettő kombinációjával.

A brachy-terápiával csak kis kiterjedésű prosztata-daganatok kezelhetők, mivel az alkalmazott sugárforrástól függetlenül a meredek dózisesés következtében a környező nyirokrégiók aluldozírozottak maradnak. Az első brachy-terápiáról, mely rádiumtűzdelés volt, 1910-ben számoltak be [10]. Ma már világszerte a mesterséges radionuklidokkal végzett interszticiális kezelések terjedtek el, melyeket ^{125}I , ^{198}Au és ^{192}Ir izotópokkal végzik [3, 6, 13, 14]. Az 1. táblázat szemlélteti ezen leggyakrabban alkalmazott radioaktív anyagok fizikai paramétereit. A brachy-terápiát a teleterápia kiegészítő (boost-terápia) részeként alkalmazzák, vagyis a tervezett össz dózis komplettálására. Egyesek a boost-terápiát a teleterápia előtt, mások ez után végzik [7, 13]. Legújabbán a transrectalis ultrahang segítségével végzett

1. táblázat. A prosztatadaganatok brachy-terápiájánál leggyakrabban alkalmazott radionuclidok klinikai szempontból fontos jellemzői

Izotóp	E_{β} (MeV)	E_{γ} (MeV)	$\bar{E}_{\gamma}$ (MeV)	Felezési idő	HVL (víz-cm)	HVL (ólom-cm)	Sugárforrás alakja és alkalmazása
¹²⁵ I	-	0,0355	0,028	60,25 d	2,0	0,002	szemcse- interszticiálisan
¹⁹⁸ Au	0,96	0,412- 1,088	0,416	2,7 d	7,0	0,33	szemcse- interszticiálisan
¹⁹² Ir	0,24- 0,067	0,136- 1,062	0,38	74,2 d	6,3	0,30	Huzal, drót-inter- sztticiálisan, vagy afterloading-töl- tet

besugárzástervezést követő ultrahang-vezérelt ¹⁹²Ir-afterloading tűzdelés terjedt el (1. kép). Ezen technika igen jó terápiás eredményeket hozott a mellékhatások egyidejű csökkenésével [7].



1. kép. Prosztatatűzdelést (¹⁹²Ir-afterloading-technika) követő AP-PA röntgenfelvétel. A sugárforrást vezető tűk a prosztatában. In vivo dozimetria a hólyagban és a végbélben. A hólyagban kontrasztanyag, a végbélben transrectalis UH [7]

Az első *teleterápiás* kezelésről 1937-ben számoltak be, melynél az interszticiális rádiumkezelést röntgenbesugárzással egészítették ki [15]. A teleterápiás géppark technikai fejlődése a telekobaltbesugárzók és a gyorsítók megjelenéséhez vezetett. A műszaki fejlődés a besugárzási technikák tökéletesedését vonta maga után [4, 9]. Először az elülső és hátsó opponáló mezőkön át történő besugárzás volt az első általánosan elterjedt metodika. A későbbiekben ezt a módszert kiegészítő perineális mezők felvételével fejlesztették tovább. Ezt követte a ma leginkább alkalmazott box-technika és a rotációs besugárzás számos formája, illetve az előzőekkel való kombinációja [9]. A rotációs besugárzási technikát leginkább a prosztatára lokalizált tumoroknál alkalmazták. A box-technika alkalmas a prosztatata és a hozzá tartozó nyirokutak együttes homogén besugárzására (2. kép, 1–2–3. ábrák).

A besugárzandó térfogat pontos meghatározása és az adekvát besugárzás-tervezés mind a brachy-terápiánál, mind a teleterápiánál a várható gyógyulás szempontjából döntő jelentőségű. A tumor kiterjedésének meghatározására az összes képalkotó lehetőségeket (CT, MRI, UH, transrectalis UH stb.) fel kell használni. Posztoperatív sugárkezelésnél pedig a műtéti leírást, az ott észlelteket pontosan ismerni kell.

A *tumorterjedés* lehet lokális, lymphogen és haematogen. A prosztatatarákok 80–90%-a a perifériás zóna mirigyhámsejtjéből indul ki és többnyire multifokális.

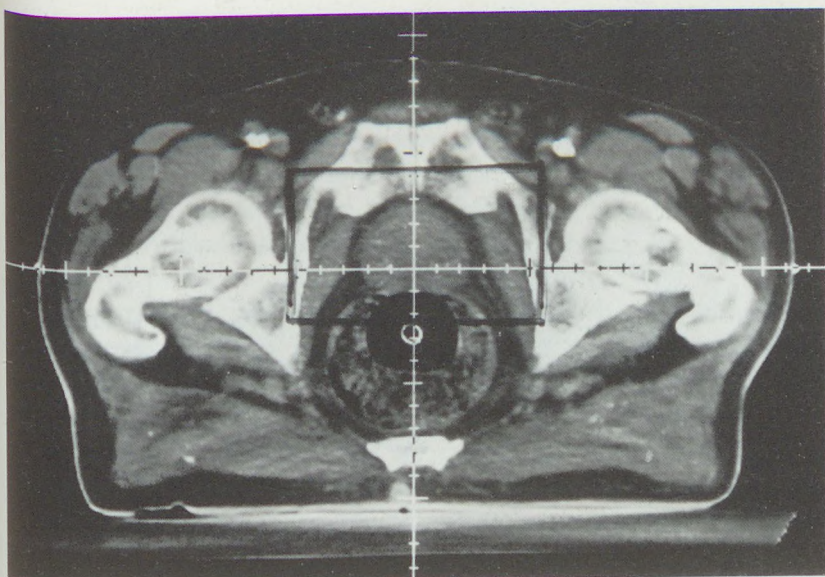
Lokálisan terjedve a tumor gyorsan eléri a prosztatata tokját, majd periprosztatikusan infiltrál. Beszűrheti a hólyagnyakat, hólyaglapot, infiltrálhatja a vesicula seminalist. A kiterjedt tumor beszűrheti a rectumot, de elérheti a medencefalat is.

A lymphogen terjedés leggyakrabban a presacralis, obturátor körüli és az iliaca interna, illetve externa nyirokcsomóláncban történik. A tumor továbbhaladva a paraaorticus nyirokcsomó-láncban terjed.

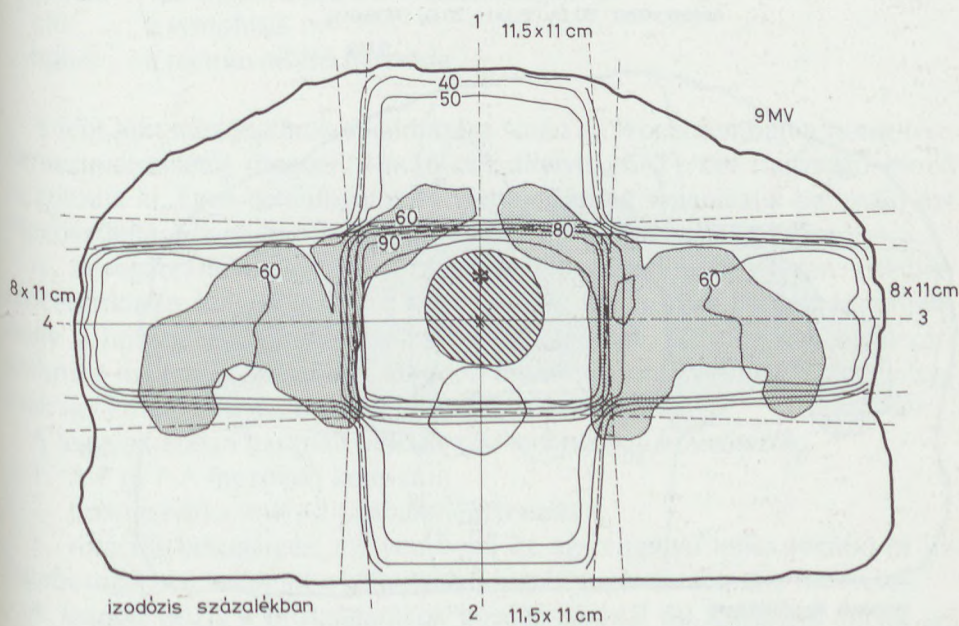
A haematogen terjedésre jellemző a csontmetasztázis, ezen belül is elsősorban a csigolyákra lokalizálódó.

A *prosztatárak biológiai viselkedése* nagymértékben függ a szövettantól, a gradingtől és a stagingtől. A grade III-IV. anaplasztikus adenokarcinómák mind lymphogen, mind haematogen úton gyorsan metasztatizálnak. Az oszteoplasztikus csonttáttétek gyakoribbak (70%), mint az oszteolitikusak. A T-státus növekedésével párhuzamosan emelkedik a metasztatizálódás (T_1 –20%, T_2 –40%, T_3 –60%, T_4 –80%–100%).

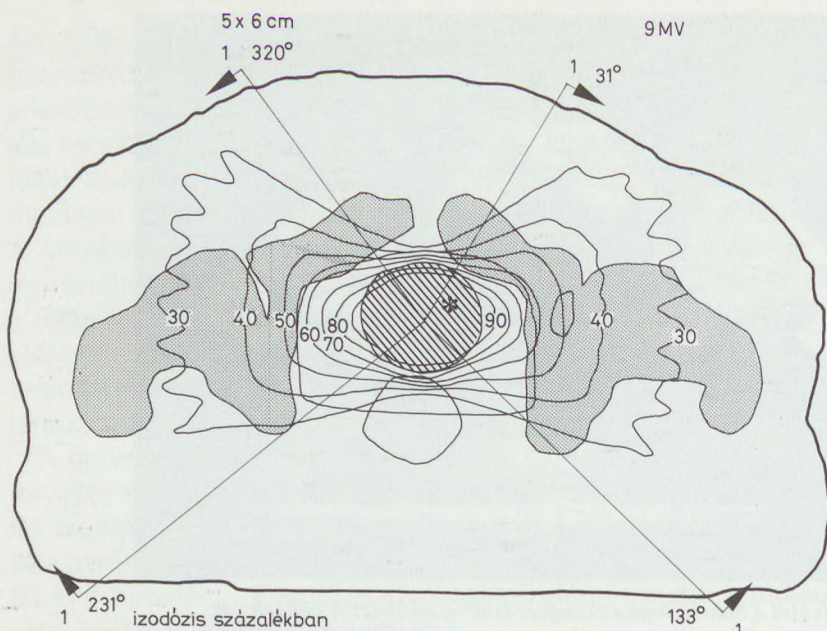
A *sugárterápiás indikáció* függ a tumor kiterjedésétől a várható biológiai viselkedéstől, de ezen túlmenően a beteg általános állapotától is. Ezek döntik el e műtét lehetőségeit, illetve inoperabilitás esetében a sugárterápia kuratív, illetve palliatív jellegét. Lehetőleg radikális műtetre kell törekedni. Ennek azonban sokszor gátat szab a beteg idős kora, belgyógyászati státusa, és nem elhanyagolható a beteg beleegyezésének hiánya sem.



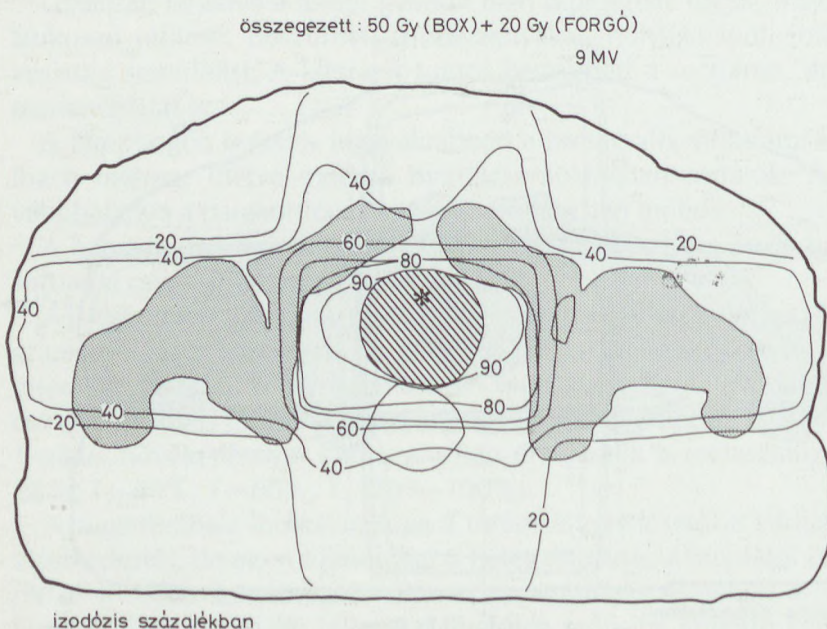
2. kép. CT-felvétel a box-technika besugárzástervezéséhez. A céltérfogat bejelölve. A rectumban ballon ([7])



1. ábra. Dózisoszlás a prosztatatumor négymezős 9 MV foton besugárzásánál (box-technika)



2. ábra. Dóziseloszlás a prosztata tumor monaxialis bisegmentális 9 MV foton mozgóbesugárzásánál (boost-technika)



3. ábra. A box-technika és a bisegmentális ingabesugárzás (boost-technika) összegzett dóziseloszlása prosztata tumor kezelésénél

A sugárforrás kiválasztásánál mindenekelőtt azt kell figyelembe venni, hogy a beteg egy olyan sugárterápiás központba irányítandó, ahol CT-vezérelt, lehetőleg 3-D besugárzástervező rendszer áll rendelkezésre. A korrekt besugárzástervezést, illetve annak ellenőrzését felételezi a szimulátor kapacitás. A sugárterápiás központ rendelkezzen legalább telekobalt besugárzóval, de lehetőleg gyorsítóval és brachy-terápiával (afterloading-készülék). Adekvát sugárterápia tehát csak megavolt terápiás centrumban végezhető.

A sugárterápia technikáját a tumorkiterjedés, a választandó céltérfogat határozza meg.

A prosztata sugárkezelésénél a prosztata és a vesicula seminalis körüli 2 cm-es biztonsági zónát kell céltérfogatként meghatározni és homogénen besugározni. Ez a céltérfogat az izocentrumban általában egy 8×10 cm, illetve 10×12 cm nagyságú mező felvételét teszi szükségessé.

A prosztata és nyirokrégiók együttes sugárkezelése általában box-technikával, kiegészítő ingabesugárzással és brachy-terápiával történik együttesen. A prosztata és nyirokrégiók sugárkezelésénél a mezőhatárok a következők:

- fent: az L-V. csigolya felső széle
- lent: a tuber ischiadicum alsó széle
- oldalt: 1,5 cm-rel a csontos medencefalán túl
- elöl: a symphysis
- hátral: a rectum elülső harmada

A fent leírt mezőhatárok alkalmazása során az izocentumban a beteg testkeresztmetszetétől függően 16×16 cm, illetve 16×21 cm nagyságú mező rajzolódik ki. Ezen céltérfogatot 45 Gy gócdózisig sugarazzuk be, majd ezt mezőszűkítés követi 8×10 cm, illetve 10×12 cm-es mezőnagyságra.

A besugárzástervezést és annak kivitelezését tehát minden esetben izocentrikusan kell végezni. A sugárkezelés telt hólyag mellett történjen, hogy a hólyagfalak kisebb sugárterhelést kapjanak. Bármilyen besugárzási technika mellett is döntenénk, minden mezőt naponta kell sugarazni, mivel csak így érhető el a naponkénti homogén dóziseloszlás.

A leggyakrabban használt besugárzási technikák a következők:

1. A-P és P-A mezőkön keresztül;
2. box-technika, mely általában négymezős;
3. rotációs besugárzás, melyen belül az egytengelyű teljes rotáció és az ingabesugárzás, valamint a kéttengelyű ingabesugárzás formája ismeretes.

A leadott dózis a prosztatarákok besugárzásánál 60 Gy/6 hét abban az esetben, ha kuratív terápiát végzünk. A prosztata posztoperatív besugárzásánál 50 Gy/5 hét összgócdózist szolgáltatunk ki. A prosztata és a nyirokré-

giók együttes besugárzásánál box-technikával 40–50 Gy/4–5 hét összegőcdózist adunk, melyet ezután 15–21 Gy összegőcdózisú boost-technikával egészítünk ki teleterápia vagy brachy-terápia formájában.

A stádium és a sugárterápia indikációja között szoros összefüggés áll fenn. Mint azt az előzőekben már említettük, legtöbbször klinikai inoperabilitás (idős kor, belgyógyászati kontraindikáció, illetve a betegeknek a műtétől való elzárkózása) jelenti a sugárterápia indikációját. Mivel Európában a TNM stádiumbeosztás, míg Amerikában az American Urologic Staging System [1, 12] szerinti besorolás terjedt el, ezért a 2. táblázatban mind a két beosztást ismertetjük azon tumorkiterjedéseknél, ahol a sugárterápia leggyakrabban szóba jöhet.

A csontmetasztázisok sugárterápiája csupán palliatív céllal jöhet szóba. Ezen palliatív beavatkozás fő indikációja a fájdalomcsillapítás, illetve a törésveszélyre utaló áttét. Harántlaesió veszélye esetében azonban a mielőbbi laminectomiát kell előnyben részesíteni a sugárkezeléssel szemben. Csak a palliatív műtétet követheti a sugaras, illetve gyógyszeres kezelés.

A sugárterápiás eredmények igen jók. Mint az irodalmi adatok is bizonyítják inoperábilis tumorok sugárterápiájával igen kedvező túlélés érhető el a korai stádiumban. Ezt szeretnénk bemutatni külföldi és hazai szerzők 5, illetve 10 éves túlélési eredményeinek bemutatásával (3. táblázat).

A betegkövetés a prosztatatumoros sugárkezelt betegeknel is meghatározott terv szerint történik. A javasolt ellenőrzési időperiódusokat a váratlanul fellépő fájdalom, csontdeformitás stb. természetesen módosítja.

Háromhavonként javasolt a következő tünetek, illetve vizsgálatok kontrollálása:

a) tünetek követése (obstrućiós, illetve irritatív panaszok)

b) fizikális vizsgálat (rectalis vizsgálat és a has vizsgálata, különös tekintettel a máj, illetve nyirokcsomók állapotára)

2. táblázat. Sugárkezelés a TNM és az American Urologic Staging System [1, 12] szerint

Stádium		Sugárterápia
TNM	AJCC	
pT _O , pN _O , M _O (G 2-3) pT _{1a-b} , pN _O , M _O (G1-3)	A	Inoperábilis esetekben a prosztata kuratív dózisú besugárzása
pT ₂ , pN _O , M _O (G1-3)	B	Inoperábilis esetekben a prosztata és a régiók kuratív dózisú besugárzása
pT ₁₋₂ , pN ₁ , M _O (G1-3)	C	A hormonterápiát kiegészítő, legtöbbször palliatív célú sugárterápia a prosztatára és a régiókra

3. táblázat. Sugárterápiás eredmények prosztatatumoroknál

Szerző	Betegek száma		Túlélés, %	
	stádium A	stádium B	5 éves	10 éves
Bagshaw [2]	45 –	– 461	93 80	70 58
Perez és mtsai [11]	41 –	– 185	78 76	60 56
Kött és mtsai [8]	21	–	90	–
Hanks és mtsai [5]	116 –	– 415	82 63	72 52
Németh	20 –	– 46	85 78	– –

c) képalkotó vizsgálatok (hasi és transrectalis UH, CT, MRI, mellkas rtg stb.)

d) laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, süllyedés, vizelet, Se-kreatinin, CN, SGOT, SGPT, GGT, savanyú és alkalikus foszfatáz, PSA, Se-tesztoszteron, mely utóbbi az LH-RH analóg kezelés esetén bír jelentőséggel).

Hathavonként javasolt a csont izotópszcintigráfia elvégzése.

A sugárkezelés mellékhatásait reverzibilis, illetve irreverzibilis elváltozásokra oszthatjuk fel. Mint minden terápiának, így a sugárterápiának is vannak nemkívánatos mellékhatásai. Ezek közül korai és késői mellékhatásokat különböztethetünk meg. A koraiak közül leggyakoribb a cystitis, proctitis és az enteritis. A későiek közül a subcutan fibrosis, a hátsó húgycső fibrosis, zsugorhólyag és az impotencia említhető meg. A korai, reverzibilis mellékhatások a sugárkezelt betegek 40%-ában lépnek fel. A késői, irreverzibilis mellékhatásokkal a kezelt esetek 10%-ánál kell számolni. A sugárterápia elkezdésekor mind a korai, mind a késői mellékhatásokról a betegeket feltétlen fel kell világosítani.

*

Az inoperábilis prosztatarákos betegeknél a sugárterápiás eredmények igen jók. Megfelelő sugárterápiás technika és indikáció esetében az irodalmi adatokkal megegyezően az 5 éves tünetmentes túlélés A stádiumnál 78–93%, B stádiumnál 52–72% között van. Ezen jó terápiás effektus csak TC-vezérelt besugárzóprogramok alapján tervezett, szimulátorral ellenőrzött megavoltterápiával (telekobalt, gyorsító), illetve brachy-terápiával (afterloading-technika) érhető el.

- [1] American Joint Committee on Cancer: Manual for staging of cancer. Lippincott, Philadelphia (1992)
- [2] BAGSHAW, M. A.: Current conflicts in the management of prostatic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17: 1721 (1986)
- [3] CARLTON, C. E., HUDGINS, P. T., GUERRIERO, V. G., SCOTT, R.: Radiotherapy in the management of stage C carcinoma of the prostate: A preliminary report based on 8 years of experience. *J. Urol.* 18: 924 (1972)
- [4] DEL REGATO, J. A.: Long term curative results of radiotherapy of patients with inoperable prostatic carcinoma. *Radiology* 131: 191 (1979)
- [5] HANKS, G. E.: External beam radiation treatment for prostate cancer: Still the gold standard. *Oncology* 6: 79 (1992)
- [6] HOLM, H., JUUL, N., PEDERSEN, J. F., HANSEN, H., STROYER, I.: Transperineal Iodine-125 seed implantation prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 130: 283 (1983)
- [7] KOVÁCS G.: High dose rate brachytherapy of the prostate. In: Nagy S. (ed): *High Dose Rate Brachytherapy. A Textbook.* Futura Publishing Co. Inc., Armonk, NY., 956 (1944)
- [8] KÖTT, I., HÜBLER, J., CSERE, T.: Tapasztalataink a prosztaták telekobalt besugárzásával. *Magyar Onkológia*, 38: 65 (1994)
- [9] NÉMETH, G., KUTTIG, H.: *Isodose Atlas. For Use in Radiotherapy.* Martinus Nijhoff, The Hague-Boston-London (1981)
- [10] PASCHKIS, R., TITTINGER, W.: Radiumbehandlung eines prostatasarkoms. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 48 (1910)
- [11] PEREZ, C. A., PILEPICH, M. V., GARCIA, D. et al. Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr.* 7: 85 (1988)
- [12] RUBIN, P. (ed): *Clinical Oncology.* American Cancer Society, New York (1983)
- [13] SYED, A. M. N., PUTHWALA, A. A., TANSEY, L. A. et al.: Management of prostate carcinoma: Combination of pelvic lymphadenectomy, temporary Ir-192 implantation and external irradiation. *Radiology* 149: 829 (1983)
- [14] WHITMORE, E. F., HILARIS, B., GRABSTALD, H.: Retropubic implantation of Iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J. Urol.* 108: 918 (1972)
- [15] WIDMANN, B.: Cancer of the prostate. The results of radium and roentgen treatment. *Radiology*, 22: 153 (1937)



INTRON A® INJEKCIÓ

(Interferon alfa-2b)

3 MIU, 5 MIU, 10 MIU

- **Immunmoduláris hatás.**
Elsősorban az NK-sejtek aktivitásának befolyásolásával.
- **Antivirális hatás.**
- **Reverzibilis antiproliferatív hatás.** A nukleinsavak és proteinek szintézisének gátlása révén lassítja a sejtreplikációt.
- **Onkogén expresszió gátlása.**

Az **INTRON A®** hatását krónikus hepatitis B és C kórképek kezelésében immunstimuláció és antivirális aktivitása révén fejti ki

Az időben alkalmazott **INTRON A®** terápia jelentősége krónikus hepatitis B és C fertőzésekben bizonyított.

Rendelhetőség: A Népjóléti Miniszter 25/1993 (XII. 17.) NM rendelet értelmében „SZ” jelzés alapján rendelhető. A neoplazma kezelésére területileg és szakmailag illetékes fekvőbetegellátó osztály, szakrendelés szakorvosa térítésmentesen rendelheti. Hepatitis B és C (Non-A, Non-B) kezelésére kijelölt centrumok rendelhetik.



Schering-Plough/USA
ESSEX CHEMIE EAST AG
INFORMÁCIÓS IRODA
1027 Bp., Kapás u. 11-15.
Telefon: 201-2850

Netromycine[®]

(Netilmicine sulfate) injekció

- Biztonságos, hatékony aminoglikozid
- Gyors baktericid hatás a gram negatív kórokozókkal, taphylococcus aureus törzsekkel szemben

Alkalmazási területe:

- **Monoterápia:**
Húgyúti infekcióban.
- **Kombinált terápia:**
(béta laktám antibiotikumokkal)
légzőrendszer súlyos fertőzései,
bőr, lágyrész, csont és ízületi fertőzések,
égési sérülések,
gyomor, bélrendszeri fertőzések,
infekció, csökkent immunitású betegeknél.
- **Anaerob fertőzések kezelése:**
metronidazol, clindamycin kombinációval.

Minimális oto – és nephrotoxicitása következtében javasolt újszülöttek és kisgyermekek kezelésére is.

Kiszerezés:

150 mg/1,5 ml, 50 mg/2 ml

Előállító:

Schering-Plough USA / Essex Chemie Svájc

Csomagolja:

Humán Intézet, Gödöllő

Forgalomba hozza:

Hungaropharma



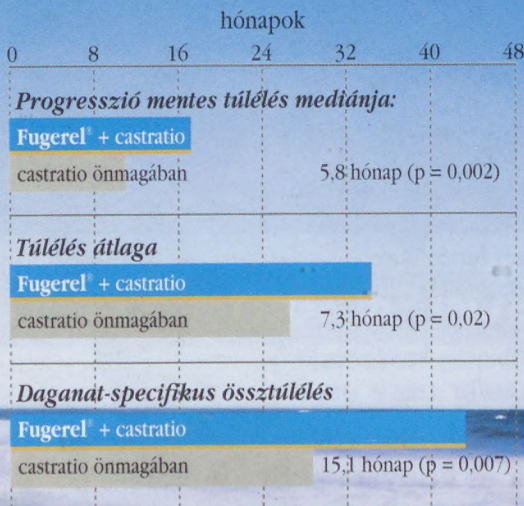
Schering-Plough/USA

ESSEX CHEMIE EAST AG
INFORMÁCIÓS IRODA
1027 Budapest, Kapás u. 11-15.
Telefon: 201-2850

A prostata carcinoma D2 stádiumban...

TELJES ANDROGÉN BLOKÁD

Új EORTC adatok alapján ($n=327$) igazolható,
hogy a teljes androgén blokád (castratio+Fugerel® terápia)
előnyösebb mint a castratio, vagy más alternatívája.



FUGEREL®

(flutamide)
250 mg tabletta



Schering-Plough/USA

ESSEX CHEMIE EAST AG

INFORMÁCIÓS IRODA

1027 Budapest, Kapás utca 11-15.

Tel: 201-2850, Fax: 201-3003





Az előrehaladott
prosztatarák
kezelési
lehetőségei
között

A LUCRIN DEPOT
3,75 mg

a megbízható választás

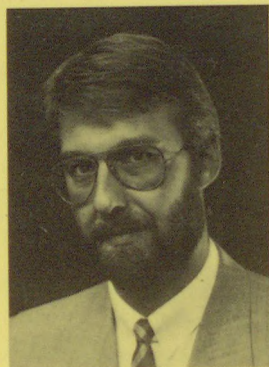


Romics Imre

1947-ben született. 1971-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1974-ig az Egyetem Kórélettani Intézetében dolgozott, azóta az Urológiai Klinikán, 1992 óta docensként. 1978-ban szakvizsgázott, kandidátusi disszertációját 1985-ben védte meg.

1984-ben 3 hónapos tanulmányúton volt Bonnban. 1986–88 között a németországi bocholti St. Agnes kórházban dolgozott Funktionsoberarztként, majd 1991-ben 3 hónapot ugyanott mint Oberarzt.

Tudományos dolgozatainak száma 135, előadásainak száma 140. Öt könyvnek, ill. könyvrészletnek szerzője. Vezetőségi tagja a Magyar Urológus Társaságnak, a Magyar Onkológusok Társasága Urológiai Szekciójának titkára, rendes tagja a Német és az Északrajna-Vesztfáliai Urológus Társaságnak, levelező tagja az Amerikai Urológusok Társaságának. Tagja a Német Ráktársaságnak (Deutsche Krebsgesellschaft), az Európai Ráktársaságnak (EACR) és a New York-i Tudományos Akadémiának. 1994-ben Dr. med. habil. (Budapest). 1995-ben az orvostudomány doktora lett. 1995-től az ORFI Urológiai Osztályának főorvosa.



Mark Goepel

1957-ben született. 1983-ban végzett az esseni Orvostudományi Egyetemen. Egyéves sebészeti gyakorlat után 1984 óta dolgozik az esseni Urológiai Klinikán. 1988-ban lett szakorvos, 1990 óta főorvos, 1994-ben nevezték ki igazgatónak.

93 tudományos dolgozat, 10 könyvrészlet, ill. 128 előadás szerzője vagy társszerzője. Tagja a Német, az Északrajna-Vesztfáliai, az Amerikai és az Európai Urológus Társaságnak. Ugyancsak tagja az Európai Gyermekurologus Társaságnak, a Német Ráktársaság Uroonkológiai Szekciójának, valamint a Nemzetközi Kontinencia Társaságnak.

Fő érdeklődési területe az uroonkológia, a gyermekurologia és az inkontinencia.

ISBN 963 05 6901 9



9 789630 569019



1999

Szerkesztette
Romics Imre és Mark Goepel

A prosztata diagnóza és terápiaja