

Radikális prostatectomia utáni patológiai T3 stádium előfordulási gyakorisága

Berczi Csaba dr., Benyó Mátyás dr., Varga Attila dr.,
Tóth Csaba dr., Flaskó Tibor dr.

DEOEC, Urológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Flaskó Tibor dr.)

Levelezési cím:
Dr. Berczi Csaba
4002 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98.
Telefon: +36 52 411-600
E-mail: berczi@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzések: Szerzők a klinikailag szervre lokalizált prosztata daganatok miatt végzett radikális prostatectomiák után elemezték a szövettani vizsgálat által kimutatott tokon túli daganatos infiltráció előfordulását.

Betegek és módszer: 1996. 01. 01. és 2012. 01. 01. között összesen 1386 betegben végeztek radikális prostatectomiát. A retrospektív feldolgozás során a rendelkezésre álló PSA és a Gleason-score alapján 1026 tumor volt klinikailag szervre lokalizáltnak tekinthető (PSA ≤ 20 ng/ml, Gleason-score ≤ 7). Az átlagos preoperatív PSA-szint $8,9 \pm 4,0$ ng/ml, míg a betegek átlagos életkora 63 ± 6 év volt.

A műtét előtti kivizsgálás során CT-vizsgálat 460, hasi MRI-vizsgálat 249, endorectalis MRI 177, míg csontizotóp-vizsgálat 730 betegben történt. A radikális prostatectomia 732 betegben laparoszkópos (LAP RP), 80 alkalommal retropubikus (RRP) és 214 esetben perinealis (RPP) behatolásból történt.

Eredmények: A szövettani vizsgálat az 1026 betegből (PSA ≤ 20 , Gleason-score ≤ 7) összesen 242 esetben (23,5%) mutatott lokálisan előrehaladott tumort. Az 1026 betegből 102 esetben (10%) volt a sebészi szél daganatosan beszűrt. A lokálisan előrehaladott tumorokban 77 alkalommal (32%) volt jelen margin pozitívitás.

A klinikailag szervre lokalizált prosztata tumorok miatt végzett prostatectomiák után a szövettan 64 esetben diagnosztizált Gleason-score: 7 feletti daganatot. A 431 negatív CT-ből 102 (23,6%), a 216 negatív MRI-ből 48 (22,2%), míg 125 negatív endorectalis MRI-ből 52 volt pT3-4 (41,6%) stádiumú.

Következtetések: Összegzésül elmondható, hogy a PSA és Gleason-score alapján klinikailag szervre lokalizált esetek jelentős arányában (23,5%-ban) – az irodalmi adatokhoz hasonlóan – a szövettan már lokálisan előrehaladott tumort mutatott. A radiomorfológiai vizsgálóeljárások hatékonysága korlátozott a lokális kiterjedtség megítélésében.

KULCSSZAVAK

PSA, GLEASON-SCORE, RADIKÁLIS PROSTATECTOMIA,
PT3 STÁDIUM

INCIDENCE OF PATHOLOGIC T3 STAGE IN PATIENTS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY OPERATED FOR CLINICALLY ORGAN CONFINED DISEASE

SUMMARY

Objective: The authors measured the incidence of extraprostatic infiltration after radical prostatectomy in patients with clinically organ confined cancer.

Material and methods: From January 1996 to January 2012 a total of 1386 patients underwent radical prostatectomy. Based on the PSA and Gleason score values (PSA ≤ 20 ng/ml, Gleason score ≤ 7) 1026 tumour were clinically organ confined. The mean preoperative PSA level was 8.9 ± 4.0 ng/ml, while the mean age of the patients was 63 ± 6 years.

Preoperative CT was performed in 460, abdominal MRI in 249 cases, MRI with endorectal coil in 177 patients was carried out, while bone scintigraphy was done in 730 cases. The radical prostatectomy was performed by laparoscopic way (LAP RP) in 732 patients. Retropubic (RRP) and perineal (RPP) radical prostatectomy was carried out in 80 and 214 cases.

Results: The histology showed locally advanced tumour in 242 of the 1026 patients (PSA ≤ 20 , Gleason score ≤ 7) (23%). Margin positivity occurred in 102 of the 1026 cases (10%). The rate of margin positivity was 32% (n=77) in locally advanced cases.

In 64 specimens after radical prostatectomy the Gleason score was higher than 7 in patients with clinically organ confined tumour. 102 of the 431 negative CT (23.6%), 48 of the 216 MRI (22.2%) and 52 of the 125 negative MRI with endorectal coil were in pT3-4 stage (41.6%).

Conclusion: In conclusion, the histology showed locally advanced tumour in 23.5% of the patients operated on clinically organ confined tumour. The role of different radio-morphological imaging is limited for local staging.

KEYWORDS

PSA, Gleason score, radical prostatectomy, pT3

A szervre lokalizált prosztatákarcinómák kezelése során alkalmazható eljárások a radikális prostatectomia, valamint a sugárkezelés. Ezek közül az onkológiailag legeredményesebb kezelést a radikális prostatectomia nyújtja, így az ajánlások szerint a szervre lokalizált tumorok esetében elsődlegesen ez választandó, a beteg korának és általános állapotának figyelembevételével. Az utóbbi időben azonban többen alkalmazzák lokálisan előrehaladott tumorok kezelésére, mint kombinált kezelés része, melyet a későbbiekben, a szövettan függvényében, sugárkezelés és hormonkezelés követ majd (6, 12, 22).

A prosztatadaganatok lokális kiterjedtségének meghatározása továbbra kihívást jelent mind az urológusok, mind a radiológusok számára. A különböző radiomorfológiai vizsgálóeljárások (rectalis ultrahang, CT, MRI, PET CT) érzékenysége jelenleg továbbra sem megfelelő annak egyértelmű eldöntésére, hogy szervre lokalizált, vagy lokálisan előrehaladott daganatról van-e szó (2, 10, 11, 13). Így ezen vizsgálómódszerek szenzitivitásának korlátozott volta miatt sokan nem is végeznek ilyen vizsgálatokat, hanem a tapasztalati adatok alapján felállított nomogramokat alkalmazzák.

Az egyik legelterjedtebben alkalmazott nomogramm a Partin-táblázat, mely a PSA, a biopszia Gleason-score és a klinikai stádium alapján próbálja meghatározni, hogy a tumor szervre lokalizált-e (4). A mindennapi gyakorlatban a prosztatadaganat klinikailag szervre lokalizáltnak tekinthető azokban az esetekben, amikor a PSA ≤ 20 ng/ml, és a prosztatata-biopszia Gleason-score ≤ 7 . Azonban, akár a radiológiai vizsgálóeljárások, akár a PSA és Gleason-score érték alapján klinikailag szervre lokalizált tumorokban a radikális prostatectomia szövettana az esetek igen jelentős százalékában már a prosztatán túlterjedt karcinómát igazol (5, 8, 19, 21). Ezen tumorok esetében a sebészi szél sokszor tumorosan beszűrt, így tulajdonképpen reziduális tumor marad vissza a műtétet követően, mely a beavatkozás onkológiai eredményességét csökkenti. Jelen tanulmányunkban vizsgáltuk a lokálisan előrehaladott tumorok előfordulásának gyakoriságát azokban az esetekben, amikor a PSA ≤ 20 ng/ml, és a prosztatata-biopszia Gleason-

score ≤ 7 volt a radikális prostatectomia előtt. Emellett elemeztük az ezekben betegen végzett CT, MRI és endorectalis MRI hatékonyságát a daganat helyi kiterjedtségének meghatározására.

Betegek és módszerek

A DEOEC Urológiai Klinikáján 1996. 11. 01. és 2012. 01. 01. között 1386 betegen végeztünk radikális prostatectomiát. Közülük a retrospektív feldolgozás során 64 betegen a preoperatív PSA-koncentráció, míg 75 esetben a prosztatata-biopszia Gleason-score értéke nem volt ismert. A rendelkezésre álló PSA- és a Gleason-score alapján 1026 tumor volt klinikailag szervre lokalizáltnak tekinthető (PSA ≤ 20 , Gleason-score ≤ 7) retrospektíve. A vizsgálat során a továbbiakban ezekre a betegre vonatkozó adatokat elemeztük.

A betegek átlagos életkora 63 ± 6 év (koruk 44 és 82 év között változott). A műtét előtti átlagos PSA-koncentráció $8,9 \pm 4,0$ ng/ml volt. A prosztatata-biopszia Gleason-score értéke 467 esetben volt 2-4 között, és 559 betegen 5-7 között.

A műtét előtti kivizsgálás során CT-vizsgálat 460, hasi MRI-vizsgálat 249, endorectalis MRI 177, míg csontizotóp-vizsgálat 730 betegen történt (1. táblázat). A képalkotó-vizsgálatok különböző intézetekben eltérő típusú készülékekkel történtek. Az endorectalis MR-vizsgálatok 1 Teslás készülékkel végezték. A csontizotóp-vizsgálat 17 esetben metasztázis gyanúját vetette fel, azonban ezt a további képalkotó-vizsgálatok nem erősítették meg.

A radikális prostatectomia előtt az 1026 betegből összesen 164 beteg (16%) kapott hormonkezelést. Esetükben a hormonkezelést nem intézetünkben indították. A radikális prostatectomia 732 betegen laparoszkópos (LAP RP), 80 alkalommal retropubikus (RRP) és 214 esetben perinealis (RPP) behatolásból történt. A perinealis radikális prostatectomiák nagyrésze az 1996–2008 közötti, míg a laparoszkópos beavatkozások döntő többsége a 2007-től kezdődő időszakban történt.

1. TÁBLÁZAT: A RADIOLÓGIAI VIZSGÁLÓELJÁRÁSOK EREDMÉNYEI

CT összes	461		
CT negatív	431	CT pozitív	30
valódi negatív	329 (76,4%)	valódi pozitív	7 (23,3%)
álnegatív	102 (23,6%)	álpozitív	23 (76,7%)
MRI összes	249		
MRI negatív	216	MRI pozitív	33
valódi negatív	168 (77,8%)	valódi pozitív	11 (33,3%)
álnegatív	48 (22,2%)	álpozitív	22 (66,7%)
Endorectalis MRI	177		
end. MRI negatív	125	end. MRI pozitív	52
valódi negatív	100 (75%)	valódi pozitív	16 (30,7%)
álnegatív	25 (20%)	álpozitív	36 (69,3%)

NEGATÍV: NINCS EXTRAPROSZTATIKUS TERJEDÉS POZITÍV: EXTRAPROSZTATIKUS TERJEDÉS

	Lapa- roszkópos RP	Retro- pubikus RP	Perineális RP
Összes (n)	732	80	214
pT2 (n)	542	60	182
pT3-4 (n)	190	20	32
pT3-4 (%)	25,9	25	14,9

2. TÁBLÁZAT: LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT PROSZTATAKARCINÓMA ELŐFORDULÁSA

A szövettani stádium meghatározását a 2009. UICC TNM-rendszer szerint végeztük retrospektíve.

Az átlagadatokat mellett \pm standard deviációt adtuk meg. A statisztikai analízist Student-féle t-próbával végeztük. A 0,05-nél kisebb p-értékeket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A radikális prostatectomiákat követően a szövettani vizsgálat az 1386 esetből 345 alkalommal (25%) mutatott a prosztatátokját túlhaladó daganatot (pT3, pT4).

A PSA- és a Gleason-score alapján klinikailag szervre lokalizáltak tekinthető 1026 eset közül 242 betegben (23,5%) volt jelen lokálisan előrehaladott daganat. A LAP RP-csoportban 190 (25,9%), az RRP-csoportban 20 (25%), míg az RPP-csoportban 32 (14,9%) esetben mutattak ki lokálisan előrehaladott karcinómát (2. táblázat).

A lokálisan előrehaladott tumorok esetében a preoperatív PSA-érték $9,5 \pm 4,4$ ng/mmol volt retrospektíve. Míg a preoperatív Gleason-score valamennyi betegben nem volt nagyobb 7-nél, azonban az 1026 eltávolított prosztata vizsgálata során a Gleason-score érték 64 esetben volt 7 felett. A pT3-4 esetekben Gleason-score: 8, 15 betegben, Gleason-score: 9, 19 alkalommal, míg Gleason-score: 10, 1 betegben fordult elő.

A sebési szél az 1026 betegre vonatkoztatva 102 alkalommal (10%) volt daganatoson beszűrt. A sebési szél pozitivitása 75%-ban a lokálisan előrehaladott daganatos esetekben fordult elő. A lokálisan előrehaladott (pT3-4) tumoroknál 77 (32%), míg a pT2 stádiumú betegekben (n=784) 25 alkalommal (3%) volt pozitív a sebési szél (3. táblázat).

3. TÁBLÁZAT: MARGIN POZITIVITÁS ELŐFORDULÁSA

	Laparoszkópos RP	Retropubikus RP	Perineális RP
Összes műtét	732	80	214
Margin pozitív (n)	n=78	n=14	n=10
Margin pozitív (%)	10,6%	16,6%	4,6%
Margin pozitív (pT2)	n=20	n=5	n=0
Margin pozitív % (pT2)	3,6%	8,3%	0%
Margin pozitív (pT3-4)	n=58	n=9	n=10
Margin pozitív % (pT3-4)	30,5%	45%	31,2%

A radiológiai vizsgálatok eredményei az 1. táblázatban láthatók. A 431 negatív CT-ből 102 (23,6%), míg a 216 negatív MRI-ből 48 (22,2%) volt pT3-4 stádiumú. A 125 negatív endorectalis MRI-ből 25 (20%), és az 52 pozitívából 16 volt pT3-4 stádiumú (30,7%).

Megbeszélés

A tumor helyi kiterjedtségének megítélése a különböző radiológiai vizsgálóeljárásokkal, illetve annak becslése a nomogramok alapján továbbra is megoldatlan a prosztatadaganat viszonylatában.

Szinte valamennyi tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a radikális prostatectomiák után az esetek jelentős részében a daganat már túlterjedt a prosztatákon, akár a műtéti beavatkozások típusát, akár a műtét előtti alkalmazott radiológiai vizsgálómódszert tekintjük (3, 5, 16, 19, 21).

Retropubikus radikális prostatectomiák során *Han* 2400 beteg vizsgálata során az esetek 49%-ában, *Roehl* 3478 műtét feldolgozása során 39%-ban, míg *Chun* 4277 esetet elemezve azok 35,7%-ában a szövettan már lokálisan előrehaladott daganatot igazolt (3, 9, 21).

Laparoszkópos radikális prostatectomiákat követően *Guillon-neau* 1000 eset kapcsán 77,5%-ban észlelt pT2, *Lein* szintén 1000 eset feldolgozása alkalmával 70,2%-ban, *Rassweiler* 5824 műtétet követően csak 60,7%-ban talált pT2 stádiumú daganatot (7, 15, 20). Robot asszisztált laparoszkópos prostatectomia alkalmával *Badani* 2766 eset kapcsán 22,3%-ban, *Labanaris* 2000 prostatectomia során 25%-ban, míg *Patel* 1500 operációt követően 22%-ban talált pT3-4 stádiumú prosztatákarcinómát (1, 14, 17).

Saját vizsgálatunk során a klinikailag szervre lokalizált prosztatatumorok miatt végzett radikális prostatectomiákat követően a szövettani vizsgálat 242 betegnél (23,5%) igazolt a prosztatákon túlhaladó daganatot. Ez az eredmény hasonló a többi szerző által közölt irodalmi adathoz.

Azokban az esetekben, amikor a radikális prostatectomia indikációját a PSA és biopszia Gleason-score értéke alapján állítjuk fel, előfordulhat a downstaging. Saját anyagunkban is látható, hogy a biopsziák Gleason-score-jai jelentősen eltérnek, alulbecsültek a radikális prostatectomiás anyagokéhoz képest. Tekintettel arra, hogy a prosztatabiopszia Gleason-score érté-

kének jelentős szerepe van a műtéti indikációban, így a downstaging is szerepet játszik abban, hogy a prostatectomiák szövettana sok esetben igazol lokálisan előrehaladott tumort.

A prosztatatumor lokális stádiummeghatározására a radiológiai vizsgálómódszerek közül elsősorban az MRI, CT, rectalis ultrahang jön szóba (11). A prosztatán túlterjedő tumoros infiltráció megítélésének viszonylatában a különböző tanulmányok eredményessége igen változó. Az irodalmi adatokat áttekintve, az MRI-vizsgálatokkal észlelték a legpontosabb eredményeket.

Porcaro endorectalis MRI-vel végzett vizsgálatai során (n=154) azt tapasztalta, hogy az eljárás specificitása és szenzitivitása az extraprostatikus terjedés vonatkozásában 78%, illetve 96% volt, míg ugyanezen értékek a vesicula seminalis infiltrációjának vonatkozásában 88% és 96% volt (18).

Hegde szintén endorectalis MRI-vel (n=118) végzett tanulmánya a prosztataton túlterjedő tumoros beszűrtség vonatkozásában 75%-os, míg az ondóhólyagok daganatos infiltrációjának megítélésére 95%-os pontosságot ért el (10). Ugyanakkor Jung vizsgálatai (n=101) nem mutattak szignifikáns különbséget az endorectalis MRI (70%-s) és a rectalis ultrahang (81%-s) pontosságát tekintve a lokális stádium meghatározásában (13).

Sajnos, saját tanulmányunkban a CT, MRI és az endorectalis MRI alkalmazásával nem számolhatunk be hasonlóan jó eredményekről. Ezek az értékek lényegesen alacsonyabbak az utóbbi években a nemzetközi irodalomban közölt adatoknál. Meg kell azonban említenem, tekintettel arra, hogy klinikánkra sok más intézetből is küldték a betegeket, a CT- és az MRI-vizsgálat különböző típusú készülékekkel történt. Az endorectalis MRI-vizsgálatokra alkalmazott gép 1 Tesla erzekegyesű volt, míg az irodalmi hivatkozásokban publikált adatok már általában 3 Teslás készülékekkel történtek.

Annak ellenére, hogy a különböző típusú radikális prostatectomiák után a szövettani vizsgálat gyakran már lokálisan előrehaladott daganatot, valamint több esetben margin pozitivitást igazol, a betegek hosszú távú (10 éves) túlélése nem szelektált beteganyagban 90% felett mozog.

Következtetések

Összegzésül elmondható, hogy a saját eredményeink, hasonlóan az irodalmi adatokhoz, azt mutatják, hogy a klinikailag szervre lokalizált prosztatadaganatok miatt végzett radikális prostatectomiák után a betegek jelentős részében a szövettani vizsgálat már lokálisan előrehaladott karcinómát igazol.

Irodalom

1. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: Assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110: 1951–8.
2. Berczi Cs, Tóth Gy, Varga A, et al. A kismedencei CT-vizsgálat jelentősége a prostatocarcinómák preoperatív stádiumának meghatározásában. *Magyar Radiológia* 2004; 78: 230–5.
3. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy: long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 273–80.
4. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013; 111 (1): 22–9.
5. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *European Urology* 2009; 55: 1037–1063.
6. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32(4): 385–90.
7. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases at Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169: 1261–6.
8. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28(3): 555–65.
9. Han M, Partin AW, Chan DY, et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004; 171: 23–26.
10. Hegde JV, Chen MH, Mulhern RV, et al. Preoperative 3-Tesla Multiparametric Endorectal Magnetic Resonance Imaging Findings and the Odds of Upgrading and Upstaging at Radical Prostatectomy in Men With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; S0360–3016(12) 03452–9.
11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla C, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urology* 2011; 59: 61–71.
12. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51: 121–8.
13. Jung AJ, Coakley FV, Shinohara K, et al. Local staging of prostate cancer: comparative accuracy of T2-weighted endorectal MR imaging and transrectal ultrasound. *Clin Imaging* 2012; 36 (5): 547–52.
14. Labanaris AP, Zugor V, Witt JH. Robotic-assisted radical prostatectomy in men ≤50 years of age. Surgical, oncological and functional outcomes. *Anticancer Res* 2012; 32 (5): 2097–101.
15. Lein M, Stibane I, Mansour R, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies – experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006; 50: 1278–1284.
16. Majoros A, Nyirády P, Riesz P, Romics I. A radikális prostatectomia szerepe a lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelésében. *LAM* 2011; 21 (6–7): 447–450.
17. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S. Robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: Perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008; 22: 2299–2305.
18. Porcaro AB, Borsato A, Romano M, et al. Accuracy of preoperative endo-rectal coil magnetic resonance imaging in detecting clinical under-staging of localized prostate cancer. *World J Urol* 2012. Jul 7.
19. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689–93.
20. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, et al. Laparoscopic radical prostatectomy – the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006; 49: 113–119.
21. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004; 172 (3): 910–4.
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95: 751–6.