

## A prosztatatarák diagnosztikája és terápiája

Nagy Attila dr.

DOTE Urológiai Klinika, Debrecen

*A szerző tekinti a prosztatatarák epidemiológiájával és patológiájával kapcsolatos ismereteket. Külön foglalkozik a mai gyakorlatban használt diagnosztikus lehetőségekkel, a szűrővizsgálatok szerepével, valamint a daganat stádiumának megfelelő kuratív, ill. palliatív kezelési lehetőségekkel. A terápia szempontjából két alapvető csoport a szervben belüli (intrakapszuláris, T1-2) és a tokon túlterjedő (T3-4), vagy metasztázist is adó előrehaladott forma. A stádium és a szövettani grádus meghatározás után a beteg életkorát, általános állapotot és a választható kezeléseket közül a beteg egyéni szempontjait is figyelembe vevő terápia alkalmazásra hívja fel a figyelmet.*

### A prosztatatarák epidemiológiája

A prosztatatarák előfordulási gyakorisága földrészenként vagy népcsoportonként jelentős eltérést mutat, a világ keleti és nyugati fele között százszoros különbség is észlelhető az adatokban. Legmagasabb az incidencia Észak-Amerikában és Észak-Európában, a legalacsonyabb Japánban és a Távol-Kelet más országaiban (1). Európa országai általában közbeeső helyen vannak a statisztikákban, de e tumor gyakorisága itt is folyamatos emelkedést mutat. A prosztatatarák előfordulása kiemelkedően magas a kaliforniai négek között, ritka japán férfiakban, de az USA-ba települt távol-keleti családok második-harmadik generációjában ez a gyakoriság emelkedik, ami a genetikai adottságok mellett környezeti tényezők szerepére is utal (2). Az incidencia meghatározása azért is nehéz, mert gyakori a tüneteket nem adó daganat előfordulása.

A betegség prevalenciája az 50 év feletti férfiak között a 40%-ot is elérheti. Az életkor előrehaladtával a prosztatatarák jelentős egészségügyi problémát jelent. Az USA-ban ez a leggyakoribb belszervi rák, és a férfiak rákos halálozási statisztikájában a második helyen áll, így jelentős gazdasági problémát is jelent. 1995-ben az Amerikai Egyesült Államokban több mint 40.000 ember halt meg prosztatatarák miatt. Az incidencia növekedésében az átlagos életkor emelkedése mellett szerepe lehet a transzuretrális beavatkozások növekvő számának vagy a szűrővizsgálatok bevezetésének is (3). Érdekes megfigyelés, hogy az incidencia növekedés mellett a mortalitási ráta az utóbbi évszázadban számos országban lényegében változatlan maradt.

### A prosztatatarák patológiája

A prosztatatarák megjelenési formája szerint lehet klinikai tüneteket adó ún. manifeszt karcinóma, valamint incidentális, latens és okkult daganat is. Incidentális, véletlenszerűen felfedezett az a tumor, amely előzetes tumorgyanú nélkül, a benignus prosztata hiperplázia miatt operált betegek műtéti anyagának szövettani feldolgozásakor kerül felismerésre. A latens karcinóma élőben nem kerül diagnosztizálásra, de az egyéb ok miatt betegségben vagy balesetben elhunytak szerveinek szövettani feldolgozásakor a prosztatában daganat kerülhet diagnosztizálásra. Ezek gyakorisága az életkor előrehaladtával nő, általában kis kiterjedésű, szövettanilag jól differenciált formáról van szó. Okkultnak nevezzük azt a daganatot, amelynek jelenlétére a metasztázisok hívják fel a figyelmet.

A manifeszt prosztatatarákok stádiumát a daganat szervben belüli elhelyezkedése (T1-2) vagy azon való túlterjedése (T3-4) határozza meg. Ha a daganat a környezetébe terjed, érintettek lehetnek az ondóhólyagok, a húgycső és a dülmirigy melletti neurovaszkuláris köteg is. A daganat a nyirokutak mentén számos nyirokcsomóban is megjelenhet. Gyakoriak a haematogén áttétek is, leggyakrabban a csontokban, itt patológiás töréshez is vezethetnek. Előfordul még számos szervi infiltráció is, így pl. a májban tüdőben vagy mellékvesében. A prognózis szempontjából alapvetően fontos klinikai (TNM) stádiumon kívül a várható prognózis felállításában szerepe van még a daganat differenciációjának. Ennek meghatározására számos gradálási módszer közül hazánkban is a legelterjedtebb a Gleason-féle beosztás.

### A prosztatatarák diagnózisának felállítása

Klinikailag számos formában jelentkezhet a daganat, amelyek közül a csontok patológiás fraktúrája a legváratlanabb és legerősebb előrehaladottabb stádiumot jelenti. A kezelések szempontjából nagyobb jelentőségű a tünetet még nem adó, korai stádiumú daganatok felismerése. Ezek szűrővizsgálattal, fizikális, ultrahang és marker vizsgálattal jól kimutathatók. A valóban tünetmentes betegek szűrővizsgálatakor kimutatott daganatok egy része azonban biológiailag inaktív, ebben a stádiumban még klinikai jelentőséggel nem bíró tumor. Az ilyen esetekben alkalmazott radikális kezelés (amennyiben a beavatkozást nem kíséri szövődmény) elvileg valóban végleges és teljes gyógyulást ad (4). Fenn áll azonban a korai, ún. túlkezelés lehetősége is, amikor a beteg szempontjából inaktív daganat kerül eltávolításra (5).

A szűrővizsgálatok valódi értékének meghatározására további randomizált vizsgálatok végzése szükséges. Ennek ellenére egyértelműen szükséges az urológiai panasszal rendelkezők részletes kivizsgálása, valamint azok szűrővizsgálata, akiknek egyenes ági rokonai között egy vagy több esetben fordult már elő prosztatacarcinóma. Ilyen esetekben az első lépés a vér séréum PSA (prosztata specifikus antigén) szintjének meghatározása (6). Ezt követi a rektális digitális vizsgálat, amely a legrégebb diagnosztikai módszer, amely ma is, a diagnosztikus módszerek fejlődése ellenére is jelentős százalékban mutathat ki daganatot. Ennek magyarázata az, hogy a prosztatatarák jellegzetes esetben a mirigy széli részén, tehát elérhető, ujjal vizsgálható területen alakul ki. Bármelyik módszer esetén észlelt tumorgyanú esetén további vizsgálatok szükségesek.

A gyanús esetekben a PSA meghatározás finomítása, PSA denzitás (a PSA és a prosztata tömegének aránya) PSA velicitás (a PSA séréumszint időbeli növekedésének meghatározása), a szabad és a kötött PSA értékelése válhat szükségessé, egyéb továbbra is finomodó módszerek mellett. Az egyéb vizsgálómódszerek közül kiemelkedő a rektális ultrahang, amely morfológiai tumorgyanút mutathat, ahonnan egyidejűleg biopsziás anyagvétel is lehetséges. Ennek szövettani feldolgozása adja a végső diagnózist.

A várható prognózis kialakításában és a terápia megválasztásában számos új, jelenleg még nem kellően alátámasztott módszer ismert. Mindezek sokfélesége azt is jelenti, hogy nincs

egyetlen olyan módszer, amelynek alapján egy adott beteg esetében egyértelműen prognózist mondhatnánk (7).

## A prosztatarák kezelése

A kezelési lehetőségek alapvető csoportjai a gyógyszeres beavatkozás, műtét vagy besugárzás alkalmazása. Mindezeknek számos formája ismert, amelyek alkalmazásakor a daganat stádiumának és grádusának ismeretéből kell kiindulni. Így kuratív kezelésre a szerven belüli (T1-2) daganatok esetében gondolhatunk, az előrehaladott (T3-4), vagy áttétet is adó formák esetében a palliatív lehetőségek számos formája közül választhatunk.

A kezelések nagyjából a következő fejlődési sorba rendezhetők: *várakozás, monoterápia, kombinált androgén blokád, kemoterápia, palliatív fájdalomcsillapítás, szövődmények kezelése*. Ha a két betegcsoportot alapvetően különválasztjuk, akkor gondolkodásunkat az alábbiak szerint alakíthatjuk.

● A szerven belüli daganatok esetében, jobbindulatúnak minősíthető forma (kis kiterjedés, differenciált forma) esetében megengedhető a várakozás is, ha a beteggel egyetértésben a rendszeres kontrollvizsgálatok (szérum markerek, ultrahang és rektális vizsgálat) megtörténnek.

● A szerven belüli daganatok egyéb eseteiben a radikális megoldás felé irányítandók a betegek, amennyiben általános állapotuk e beavatkozásokat megengedi és a lehetséges szövődmények ismeretében a betegek a kezelésbe beleegyeznek. Így javasolható radikális prosztatektómia (retropubikus vagy perineális feltárásból), egyidejűleg vagy előzetesen elvégzett kismencedei lymphadenektómia negatív eredményének birtokában (8, 9). Hasonlóan jó eredményt adhat a radikális megoldásként végzett lokális külső vagy intestitiális besugárzás is, amely természetesen más jellegű szövődményekkel is járhat. Újabb felvetik a kiskiterjedésű daganatok lokális lézer vagy éppen fagyasztással történő kezelését is.

A korai daganatok esetében amennyiben az előbbi terápiás célzatú radikális beavatkozások nem végezhetők, alkalmazhatunk jól ható, hosszantartó palliatív megoldásokat is, amelyek egyébként az előrehaladott állapotokban indikáltak. Ezek lehetnek monoterápiás vagy kombinált kezelési lehetőségek is. Az előrehaladott, szerven kívüli prosztatarákok esetében bármilyen, egyébként jó eredményt adó kezelés alapvetően palliatív célzatú lehet. Ezek közül, a rendelkezésre álló ismereteink szerint várhatóan jobbindulatúnak tekinthető formák esetében, megengedhető a monoterápiás is. Ez jelentheti pl. antiandrogén egyedüli adását, egyéb kezeléssel nem kísért antiandrogén, vagy régebben és újabb is alkalmazott ösztrogén alkalmazását stb. (10).

Klinikai tanulmányok azt mutatják, hogy jobb eredmény érhető el a kombinált androgén blokád alkalmazásával, legalábbis a tünetmentesen eltelt idő meghosszabbításával. A kombinált vagy maximált androgén blokád az egyébként igen effektív antiandrogén és LHRH analóg egyidejű alkalmazását jelenti, de hasonlóan jó eredményt adhat az orchiectomia végzése antiandrogén adásával kiegészítve (11, 12).

A kétoldali orchiectomia, bár technikailag sebészi beavatkozás, a prosztatarák kezelése szempontjából a hormon terápiai

egy fajtájának tekintendő, amely egyébként az ún. arany standard a metasztatikus daganat terápiájában, és egy lehetséges alternatíva az androgén deprivációt igénylő betegekben. A beavatkozás olcsó és biztonságos, sebészi komplikációk ritkák, esetleges mellékhatásai azonosak a GnRH terápiával. A szubkapszulárisan végzett műtét egyenlő értékű a teljes hereeltávolítással.

Az ösztrogének adása ma is hatásos, de ismernünk kell a kardiovaszkuláris szövődményeket. A kezelés előtt alkalmazott emlőbesugárzással kivédhető a gynaekomastia.

Az antiandrogének lényegesen drágábbak, jól tolerálható készítmények, steroid és non-steroid típusúak lehetnek, adhatók monoterápia vagy kombinált kezelés formájában. A non-steroid antiandrogének adásával megőrizhetjük a beteg potenciáját. Az LHRH agonisták előállítása szintén drága, adásuk a sebészi kasztrációval egyenértékű. Depot készítményeik általában 1 hónapra, újabb 2-3 hónapra elegendő adagot tartalmaznak. A kombinált androgén blokád számos klinikai tanulmányban előnyösebbnek bizonyult a sebészi vagy gyógyszeres kasztrációnál, bár a túlélésben nem volt különbség.

Újabb felvetik az intermittáló hormonkezelés lehetőségét is, amely javíthatja az életminőséget, csökkenti a kezelési költségeket és szerepe lehet a hormonrezisztencia kifejlődésének késleltetésében is. Differenciálatlan vagy hormonrezisztens karcinóma esetében a kemoterápiás beavatkozások különböző formái jöhetnek számításba.

*Irodalom: 1. Fehér J.M., Nagy A., Flaskó T.: A prosztatarák epidemiológiája. Magy. Urol. VI, 229-232, 1994. – 2. Fehér J.M., Szokoly V., Nagy A.: Etiológiai tényezők a prosztatarák kialakulásában. Magy. Urol. VI, 223-227, 1994. – 3. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P.: Incidence of Prostate Cancer Will Double by the Year 2030: The Argument For. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 3-9, 1996. – 4. Brawer M.K.: Screening and Early Detection of Prostate Cancer Will Decrease Morbidity and Mortality from Prostate Cancer: The Argument For. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 19-23, 1996. – 5. Hall R.R.: Screening and Early Detection of Prostate Cancer Will Decrease Morbidity and Mortality from Prostate Cancer: The Argument Against. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 24-26, 1996. – 6. Varga J.: A prostata carcinoma diagnózisa. Magy. Urol. VI, 239-249, 1994. – 7. Nagy A., Fehér J.M.: Tények és nyitott kérdések a prosztatarák kezelésében. Magy. Urol. VI, 251-254, 1994. – 8. Abrahamsen P.A.: The Risks Outweigh the Benefits of Radical Prostatectomy in Localised Prostate Cancer: The Argument For. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 27-30, 1996. – 9. Huland H.: The Risks Outweigh the Benefits of Radical Prostatectomy in Localised Prostate Cancer: The Argument Against. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 31-33, 1996. – 10. Nagy A.: A prosztatarák gyógyszeres kezelése. Gyógyszereink 43, 168-172, 1993. – 11. Debruyne F.M.J.: Combined Androgen Blockade Is the Treatment of Choice for Patients with Advanced Prostate Cancer: The Argument For. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 34-36, 1996. – 12. Fitzpatrick J.M.: Combined Androgen Blockade Is the Treatment of Choice for Patients with Advanced Prostate Cancer: The Argument Against. Eur. Urol. 29 (suppl. 2), 37-39, 1996.*