

**EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS**

**A PROSZTATARÁK KORSZERŐ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA**

**DR. TÓTH GYÖRGY**



**TÉMAVEZETŐ: PROF.DR.TÓTH CSABA**

**DEBRECENI EGYETEM, ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI  
CENTRUM, UROLÓGIAI KLINIKA  
DEBRECEN**

**2005.**

## Tartalomjegyzék

Rövidítések listája	3. oldal
1. Bevezetés	4. oldal
2. Célkitűzések	13. oldal
3. Betegek és módszer	14. oldal
4. Eredmények	29. oldal
5. Megbeszélés	51. oldal
6. Megállapítások	90. oldal
Irodalom	93. oldal
Köszönetnyilvánítás	112. oldal
A munkában felhasznált publikációk listája	113. oldal
Egyéb publikációk listája	115. oldal

## Rövidítések listája

CT	Komputertomographia
DJ	Dupla J uréter katéter
EMR	Endorectális mágneses rezonancia vizsgálat
IARC	International Agency on Research for Cancer
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LAPRP	Laparoszkópos radkális prostatectomia
MET-PET	[C <sup>11</sup> ]-metionin pozitronemissziós tomographia
MRI	Mágnesesrezonancia vizsgálat
PET	Pozitronemissziós tomographia
PSA	Prosztata specifikus antigén
RDV	Rectális digitális vizsgálat
RPP	Radikális perineális prostatectomia
TRUH	Transrectalis ultrahang vizsgálat
TURP	Transurethrális prosztata reszekció
UH	Ultrahang vizsgálat
WHO	World Health Organisation

# 1. Bevezetés

## Epidemiológia

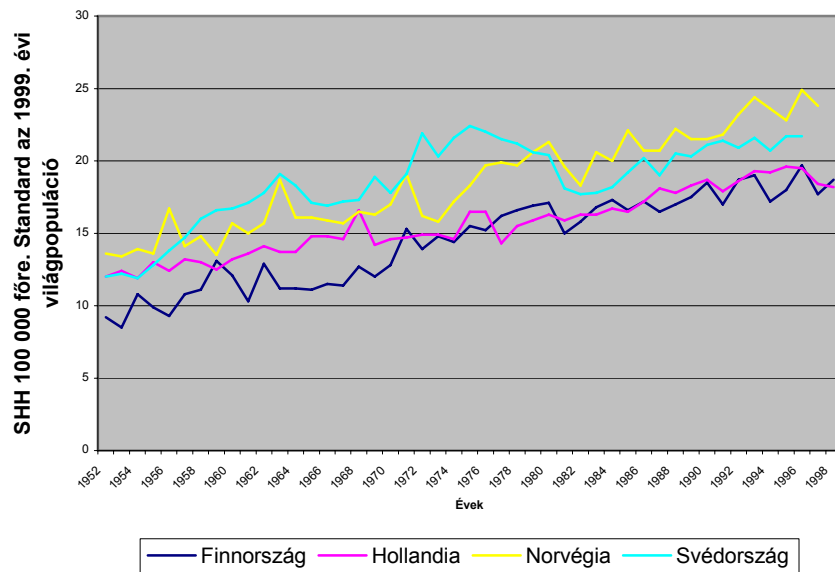
Az 50 éven felüli férfi lakosság körében világszerte- így hazánkban is- nagyon sok beteg szenved prosztatatarákban. Legnagyobb részük kezdetben tünet és panaszmentes, azonban gyógykezelés nélkül a betegség néhány év elteltével gyógyíthatatlan állapothoz vezet. A gazdaságilag és egészségügyileg fejlettebb országokban kiemelt figyelmet fordítva a betegség korai felkutatására elérték, hogy a prosztatatarákos betegeket még gyógyítható állapotban kiszűrjék és eredményesen kezeljék.

A prosztatatarák világszerte vezető helyen áll a rosszindulatú daganatos betegségek okozta halálozásban. A betegség incidenciája és mortalitása területileg nagy különbségeket mutat. A változatosság részben környezeti, részben genetikai hatásokkal magyarázható.

Az incidencia és a mortalitás magasabb az iparilag fejlettebb államokban, mint a fejlődő országokban. Észak-Amerikában valamint Nyugat- és Észak-Európában szembevetve a betegség gyakori előfordulása és halálozása, különösen, ha összevetjük ezeket az adatokat az ázsiai, dél-európai országok, vagy Japán hasonló epidemilógiai mérőszámaival (1).

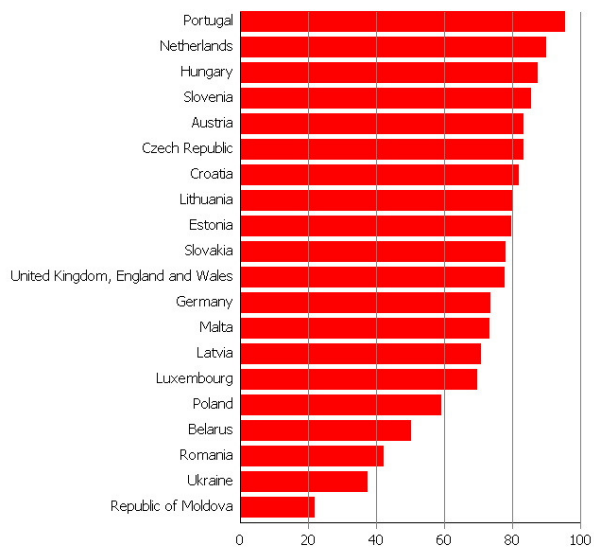
Az incidencia emelkedését az 1980-as évek végétől figyelhetjük meg leginkább. A gyors emelkedés hátterében a PSA meghatározásának széleskörű elterjedése és az egyes régiókban, országokban elindított szűrőprogramok állnak. Ugyanakkor, ha a PSA elterjedése előtti időszakot vizsgáljuk, megállapíthatjuk, hogy lassú, de folyamatos emelkedés ezt megelőzően is észlelhető volt. Nem tulajdoníthatjuk tehát önmagában a friss esetek számának emelkedését a megnövekedett figyelemnek és ennek megfelelően csak önmagában a diagnosztikai fejlődésnek (2).

A szűrővizsgálatok adatainak elemzése több országban hasonló tendenciákat mutat a prosztatatarák epidemiológiájában. Európában elsősorban a skandináv országokban jellemző a betegség magas incidenciája és a mortalitás lassúbb, de folyamatos emelkedése. Finnország, Hollandia, Norvégia és Svédország halálozási adataiban 1,9-szeres növekedés figyelhető meg az 1950-1999. közötti időszakban (1.ábra) (3).



**1. ábra. A mortalitás változása a vizsgált országokban 1952-1998**

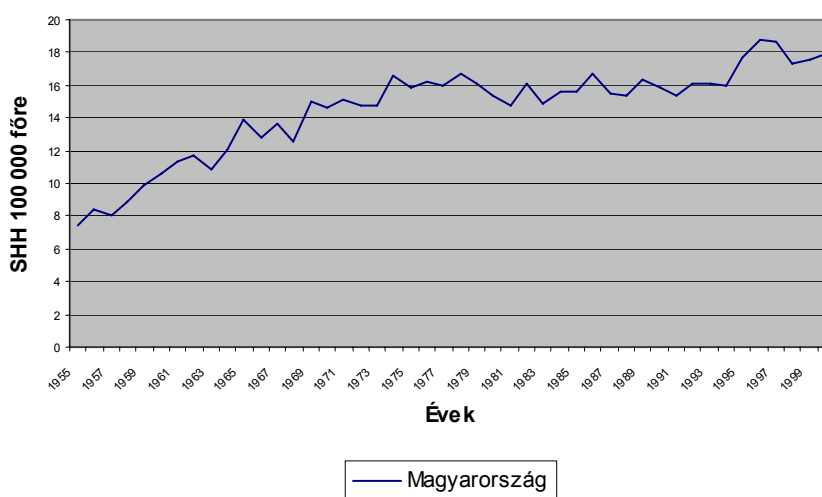
WHO Halálozási adatbázis, Globocan 2002. IARC, SHH: standardizált halálozási hányados



**2. ábra. A prosztatatarák mortalitása 1999-ben.**

Standard világpopuláció( eset/100 000), Kor 50-85+, WHO halálozási adatbázis, Globocan 2002., IARC.

Magyarország 1999. évben a prosztatatarák mortalitását tekintve Európában a harmadik helyet foglalta el (2.ábra). A férfiak daganatos halálozásában hazánkban a prosztatatarák a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat okozta halálok (4). A mortalitás aránya az összes daganatos halálozáson belül 1991 és 1997 között ugyan nem emelkedett, de az egyes korcsoportokon belül, és különösen a 80 év feletti populációban az emelkedés meghaladta a 20%-ot (3.ábra).



### 3. ábra. Prosztatárak mortalitás változása Magyarországon 1955-1999

A KSH Demográfiai Évkönyv adatai, SHH: standardizált halálozási hányados

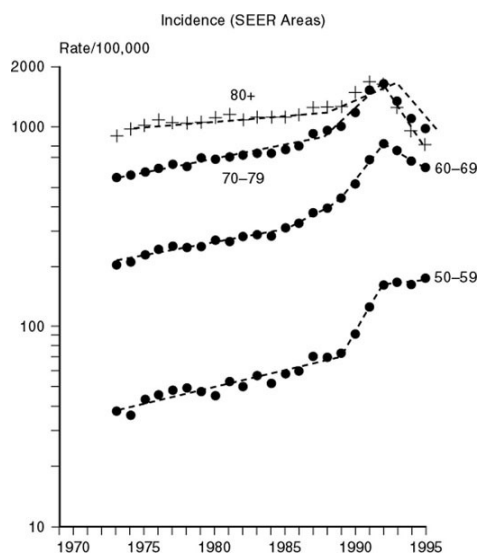
Magyarországon az incidencia változásáról nem állnak rendelkezésre pontos adatok. A mortalitási adatokból számítva azonban hazánkban is a nyugat-európai országokhoz hasonló emelkedés becsülhető. A halálozási adatokban 1955-2000 között Magyarországon 2,38-szoros növekedés figyelhető meg. Ebben a periódusban az emelkedés üteme meredekebb volt, mint a Skandináv országokban. Az incidenciában és a mortalitásban az 1950-es évektől vizsgálva a kezdeti különbségek egyre inkább csökkennek hazánk és a fentebb említett országok között

(4.ábra). Az epidemiológiai adatok ilyen irányú változásában azonban sajnos elsősorban a hazai epidemilógiai mérőszámok romlása és csak másodsorban a nyugat- és észak európai országokban tapasztalt mortalitás csökkenése áll (5).



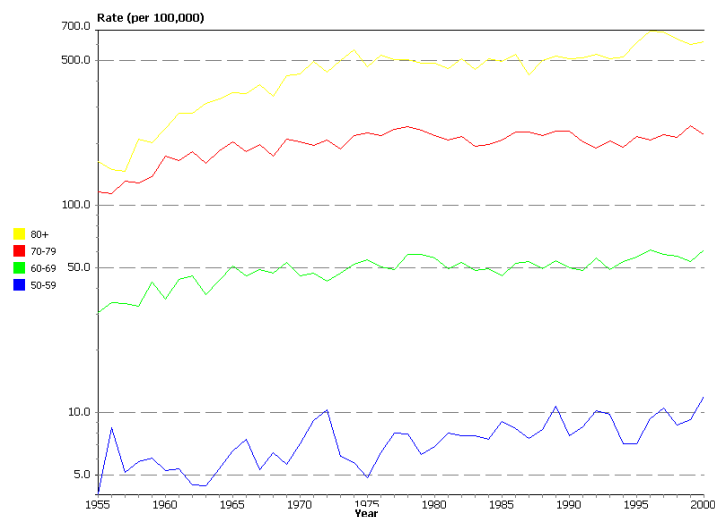
**4. ábra. A prosztatatarák mortalitásának változása Magyarországon és a vizsgált európai országokban 1950-2000.** WHO halálozási adatbázis, Globocan 2002., IARC

A prosztatatarák elsősorban az idősebb korosztály betegsége. Az újonnan diagnosztizált prosztatatarákok 75%-a 65 év feletti populációban fordul elő. Az amerikai epidemiológiai vizsgálatok mindezek mellett azt mutatják, hogy a szűrőprogramoknak köszönhetően a prosztatatarák egyre inkább a középkornak betegsége is (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program). A magasabb életkorban megfigyelhető incidencia csökkenéssel szemben az 50-59 éves korosztályban lassú, de folyamatos emelkedés tapasztalható (5.ábra).



**5. ábra Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Forrás: Cambell's Urology. (8.) 2002.**

A magyarországi korcsoportonkénti mortalitás változását mutatja a 6. ábra. Az 50-59 éves korcsoportban 2,9 szeres, a 60-69 éves korcsoportban 1,9 szeres, a 70-79 éves korcsoportban 1,89, míg a 80 év feletti korcsoportban 3,77 szeres mortalitás emelkedés figyelhető meg az 1955-2000 időintervallumban.



**6. ábra. A mortalitás változása korcsoportok szerint.**

WHO halálozási adatbázis 2002., IARC

A szűrőprogramok másik fontos hatása a daganat felfedezésekor tapasztalt stádiummigráció. Az előrehaladott daganatok aránya a felfedezés pillanatában csökkent, ugyanakkor a szervre lokalizált prosztatatarákok aránya és ezzel együtt a radikális prostatectomiák aránya növekedett (6).

A szűrőprogramok eredményességének, hasznosságának le mérésére a mortalitási adatok változásából lehet következtetni. Több vizsgálat -főként Amerikában - a mortalitás csökkenését mutatta ki az 1990-es évek közepétől. Az előrehaladott esetek arányának csökkenése és a korai stádiumban felfedezett esetek agresszív kezelése nagy valószínűséggel valóban szerepet játszott a mortalitásban bekövetkezett kedvező változásokban. Kanadában Québec City területén végzett vizsgálatban a szűrt népességben 67%-kal javult a prosztatatarák mortalitása. Az USA-ban 1993 óta 17,6%-kal mérséklődött a prosztatatarák halálozása azokon a területeken, ahol általános szűrés történt (7-9).

Ennek ellenére a prosztatatarák szűrés több problémát vetett fel. Az álpozitív esetek magas aránya, a kezelések következtében létrejövő életminőség változások, a költséghatékonyság fontos szerepet játszanak ma is a szűrés hasznosságának megítélésében. A jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikai eszközök nem teszik lehetővé annak eldöntését, hogy ki az, akinek betegségét agresszívan kell kezelnünk a betegség felfedezésétől kezdve és ki az, akinek betegsége nem okoz klinikai tüneteket, azaz a beteg számára a korai felfedezés és kezelés nem jelent előnyt. Számos országban ennek megfelelően nem elfogadott a lakosság széleskörű szűrése, ugyanakkor az ajánlások nagy hangsúlyt helyeznek a beteg felvilágosítására, valamint a szűrővizsgálat lehetőségének biztosítására.

További kétségeket vet fel az irodalom a szűrés ellen akkor, amikor az Angliában és az Amerikai Egyesült Államokban vizsgálja az utóbbi években a mortalitás csökkenését, illetve ennek okait. Angliában nem támogatottak az úgynevezett PSA alapú szűrőprogramok,

ennek ellenére az utóbbi években hasonló, bár enyhébb csökkenés figyelhető meg a mortalitásban, mint az USA-ban (10).

A szűrés hasznosságának bizonyítására, e fenti ellentmondások tisztázására Európában (ERSPC, European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) és Amerikában (USA National Cancer Institute) jelenleg is folyó randomizált vizsgálatok csak évek múlva adnak majd választ.

Világszerte elfogadott álláspont, hogy a szűrés lehetőségét nem szabad megtagadni azoktól a férfiktól, akik azt kérik, tisztában vannak a betegség természetével és vállalják a kezeléssel járó kockázatot a teljes gyógyulás reményében.

Magyarországon a kor szerint érintett férfilakosság széleskörű PSA alapú szűrése szintén nem támogatott. Ennek ellenére konszenzus alapján az 50. életkort betöltött férfiakban - bármilyen urológiai panasz esetén - az urológus elvégzi a betegek prosztatatarák szűrését is, amely a beteg felvilágosítását követően a beteg szérum PSA szintjének meghatározásából és rectális digitális vizsgálatból áll. Az urológiai panasszal orvoshoz forduló páciensek adataiból természetesen nem következtethetünk egy adott terület epidemiológiai helyzetére, de a vizsgált évek alatt megfigyelt tendenciák hazánkban és szűkebb környezetünkben is az új esetek számának emelkedését mutatják.

Mivel a prosztatatarák megelőzése, a prevencióban szerepet játszó anyagok vizsgálata szintén folyamatban van, a prosztatatarák gyógyítására ma még rendkívül szűk lehetőség kínálkozik, melynek legfontosabb eszköze a daganat minél korábbi felkutatása, eredményes kezelése. Ennek érdekében elsődleges fontosságú, hogy a rendelkezésre álló technikai lehetőségeket kihasználva minél korábbi stádiumban tudjuk felkutatni a prosztatatarákos betegeket és a betegek kezelése radikálisan történjen (11).

Értekezésemben a prosztatatarák korai felfedezéséhez bevezetett, valamint a betegek nyomon követésében alkalmazott módszerek létjogosultságát és a minél kíméletesebb

radikális műtéti módszerek előnyét bizonyítom. A klinikánkon folyó, országosan is kiemelkedő diagnosztikai és műtéti tevékenység során megszerzett tapasztalat nagymértékben hozzájárult a betegek biztonságos és eredményes kezeléséhez.

## 2. Célkitűzések

1. Célul tűztem ki, hogy hazánk keleti régiójának klinikánkhoz tartozó részében felkutassuk a prosztatatarákos betegeket.
2. A diagnózis felállításában célul tűztem ki új radiológiai, valamint funkcionális képalkotó eljárások bevezetését.
3. Céлом volt a pozitronemissziós tomographia alkalmazása a korai prosztatatarák diagnosztikájában, vizsgálni a PET szerepét az álnegatív esetek arányának csökkentésében, a prostata biopsziák találati arányának növelésében.
4. Célul tűztem ki a minél pontosabb staging érdekében új módszerként bevezetni a rectális tekerccsel végzett mágneses rezonancia vizsgálatot a prosztatatarák preoperatív kivizsgálásában.
5. Céлом volt vizsgálni a prosztatatarák jellegzetességeit negatív PSA szinttel rendelkező prosztatatarákos betegeinkben, bizonyítani az urológiai kivizsgálás nélkülözhetetlen szerepét a prosztatatarák kiszűrésében.
6. Alkalmazni a minimálisan invazív laparoszkópia nyújtotta előnyöket a betegség stádiumának meghatározásában, a prosztatatarák nyirokcsomó-érintettségének kimutatásában.
7. A kezelési stratégia fő irányvonalát szervre lokalizált prosztatatarák esetében a radikális műtét jelentette. Célul tűztem ki megvizsgálni a radikális műtéttel kezelt betegeink korai eredményeit a prognosztikai tényezők függvényében
8. Bizonyítom a prosztatatarák szerepét immunológiai kórkép kiváltásában, valamint a radikális gyógykezelés jelentőségét az életminőség javításában.

### **3. Betegek és módszer**

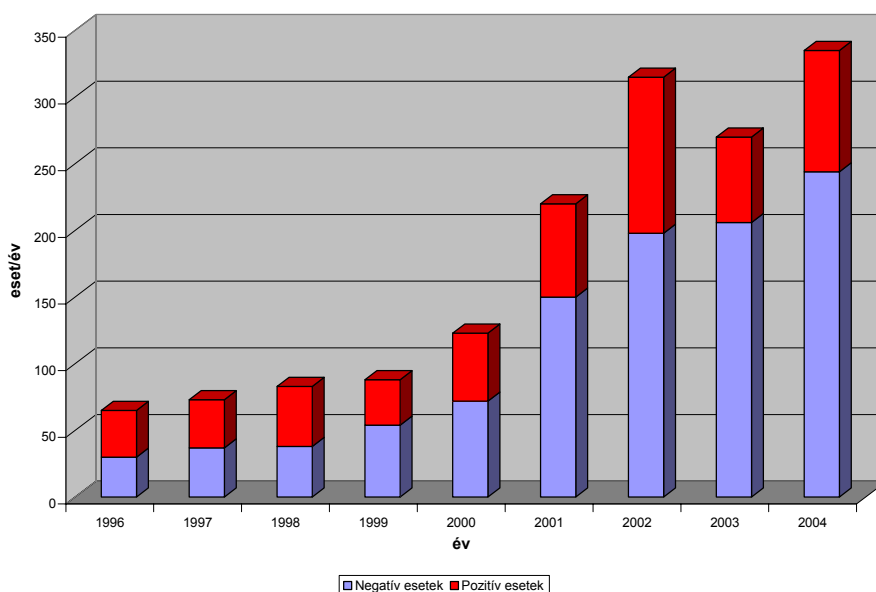
#### **3.1. A prosztatatarákos betegek felkutatása, prosztatata biopszia**

Klinikánk járó- és fekvőbeteg osztályának adatait feldolgozva, az utóbbi évtizedben jelentős növekedés figyelhető meg az ellátott prosztatatarákos betegek számát illetően. A betegek kivizsgálásában mérföldkőnek tekinthető a PSA megjelenése. Rutinszerű alkalmazásával jól nyomon követhető a kiszűrt és kezelt betegek számának markáns növekedése. A prosztatatarákos esetek számának ilyen irányú változása egyrészt a betegek felkutatása érdekében vállalt aktív háziorvosi-szakorvosi együttműködés, másrészt a betegek érdeklődésének, a betegség iránti egyre fokozódó figyelemnek köszönhető.

1996. január és 2004. decembere között 1572 prosztatata biopsziát végeztünk 1348 betegben prosztatatarák gyanúja miatt. A betegek átlagéletkora 68 év (32-98), a PSA átlagos értéke 32 ng/ml (0,02-5169 ng/ml) volt. Összesen 224 esetben ismételt mintavétel történt, előzetesen negatív biopsziás lelet és továbbra is fennálló prosztatatarák gyanúja miatt. 141 betegből kétszer, 27 betegből háromszor, 5 betegből négyszer, 3 betegből ötször, míg egy betegből 6 alkalommal történt mintavétel.

A biopsziák indikációja 1248 betegben az emelkedett, azaz 4 ng/ml feletti szérums PSA szint volt. A mintavétel indikációját 4 ng/ml alatti szérums PSA esetében a pozitív tapintási lelet, a korszpecifikus értékek alapján pozitív szérums PSA érték, a gyanús tartományban lévő szabad/kötött PSA arány, a PSA emelkedés gyorsasága, valamint a pozitív családi anamnézis képezte. Vizeleti panaszok miatt végzett transzurethrális reszekció során észlelt tumorra gyanús szövettani lelet esetén is elvégeztük az ultrahangcélzású biopsziát.

A mintavételek számának változása és a pozitív, valamint negatív esetek megoszlása évek szerint a 7. ábrán látható. 1996. január és 2004. decembere között a mintavételek száma ötszörösére emelkedett, míg a felfedezett daganatos esetek száma több mint két és félszeresére nőtt (7.ábra).



**7. ábra. A biopsziák száma, a pozitív és negatív esetek megoszlása**

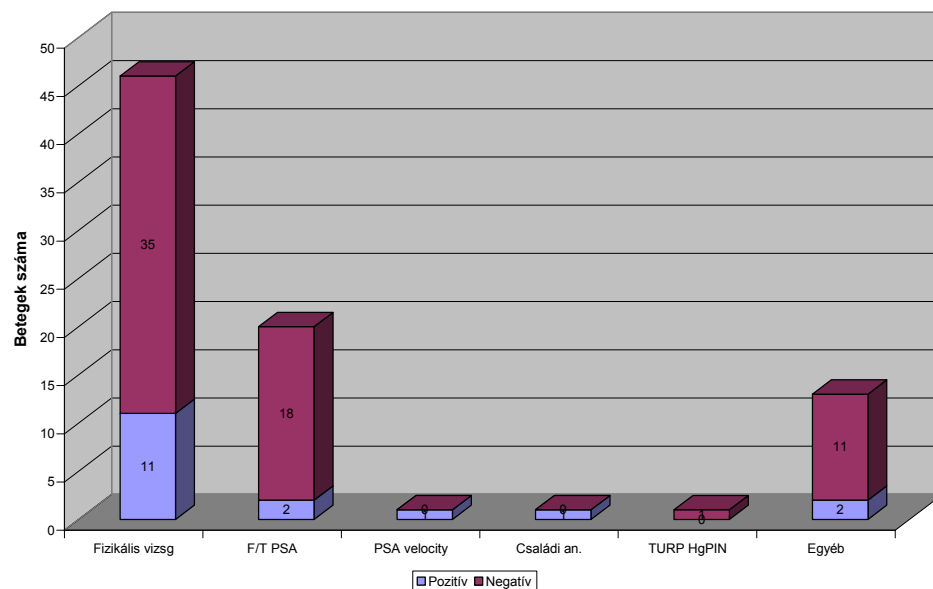
A betegek szérum PSA értéke fontos prognosztikai tényező. A negatív biopsziás csoportban a szérum PSA átlagos értéke 14,95 ng/ml, míg a pozitív biopsziák esetében 67,96 ng/ml volt. A pozitív mintavételi esetekben a PSA értékek alapján a betegeket 3 csoportba soroltuk. Az I. csoportba a 10 ng/ml alatti (145 beteg), a II. csoportba a 10 -20 ng/ml közötti (115 beteg), a III. csoportba a 20 ng/ml-t meghaladó (188 beteg) szérum PSA értékkel rendelkező betegek kerültek. 94 esetben a kiindulási PSA érték ismeretlen volt.

### **3.2. Prostatarák felfedezése normál ( $\leq 4$ ng/ml) szérum PSA szint mellett**

Külön csoportba soroltuk és vizsgáltuk a 4 ng/ml szérumszintnél kisebb PSA érték mellett felfedezett daganatokat. Elemeztük a biopsziák és a radikális prostatectomia során eltávolított preparátumok szöveti jellegzetességeit.

1996. január 1. és 2003. december 31. között 82 betegben végeztünk transrectális vékonytű prosztatata biopsziát  $<4$  ng/ml PSA érték esetén. A betegek átlagos életkora 63 év (43-82 év), az PSA átlagos értéke 2,57 ng/ml (0,02-4ng/ml) volt. A mintavétel indikációja 46

(56%) esetben a prosztatata fizikális vizsgálata során észlelt eltérés volt. A negatív tapintási lelettel és 4 ng/ml alatti PSA szinttel rendelkező betegek között egy esetben a PSA emelkedés gyorsasága (PSA velocity), 20 esetben az alacsony szabad/kötött PSA (F/T PSA) arány, egy esetben a megelőző transurethrális reszekció során, a szövettani vizsgálatban jelzett high grade prosztatata intraepitheliális neoplasia (PIN), szintén egy esetben a családban előforduló prosztatatarák, míg 13 esetben (16%) egyéb ok képezte a mintavétel indikációját (8. ábra). A hisztológiai vizsgálat 17 esetben malignus, 65 esetben prosztatatarákra nézve negatív eredményt igazolt.



### 8. ábra A biopsziák indikáció szerinti megoszlása

Vizelési panaszok miatt végzett transurethrális reszekció során további 5 betegben igazolódott prosztatatarák alacsony PSA (0,02-1,88ng/ml) és negatív fizikális vizsgálat mellett.

A fenti 87 beteg közül 16 esetben történt radikális perineális prostatectomia. Egy esetben, más intézetben végzett biopszia során igazolódott prostatocarcinoma 4 ng/ml alatti szérum PSA szint mellett. Ebben az esetben szintén RPP-t végeztünk.

A 17 RPP-s beteg átlagos életkora 60 év (46-74 év), a PSA átlagos értéke 2,6 ng/ml (1,07-4 ng/ml) volt. A szövettani vizsgálat 10 esetben szervben belüli, 6 esetben a szerv

határain túl terjedő daganatot igazolt, míg 1 esetben pontos stádium meghatározás nem történt.

A preoperatív staging vizsgálatok (rectális ultrahang, kismedencei CT, csontscintigraphia, cystoscopia) egy esetben sem igazoltak extraprostatikus terjedést.

A PSA vizsgálatok "Roche Elecsys 2010 for free and total PSA" reagenssel történtek. A szövettani feldolgozás során rutinszerűen haematoxyilin-eosin festést és immunhisztokémiai módszereket alkalmaztak.

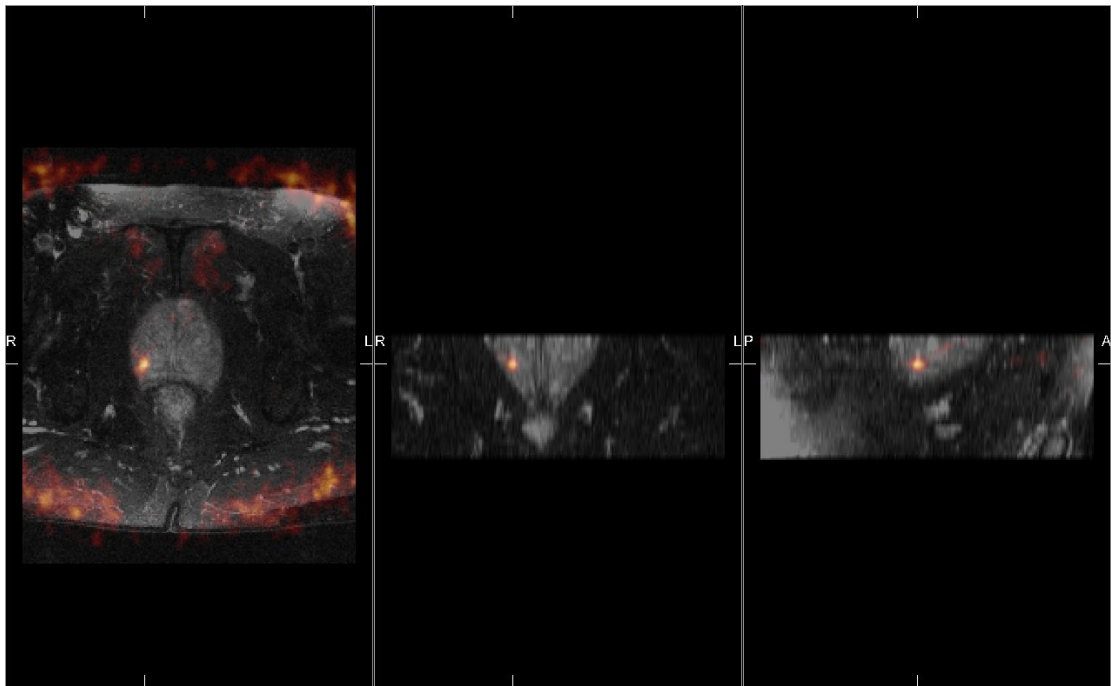
### **3.3. A biopsziák találati arányának növelése, PET vizsgálat a korai prosztaták felfedezésében**

A biopsziák találati arányának növelésére számos módszert dolgoztak ki, melyek célja az álnegatív esetek elkerülése, valamint a kivizsgálás okozta megterhelés csökkentése. Az utóbbi években megfigyelhető fejlődés egyik iránya a képalkotó eljárások érzékenységének javítása, illetve új, eddig nem használt technikák bevezetése.

Ezek közé tartozik a pozitronemissziós tomographia is, mely egy relatíve új vizsgálati eljárás. A vizsgálat során a beteg szervezetébe pozitron bomló anyagokkal jelzett molekulákat juttatunk be intravénásan. A radiopharmakon az egyensúlyi eloszlást követően a szervezetben zajló biokémiai folyamatokról ad információt. Az eloszlás térbeli képe jellegzetes, az adott szervben zajló folyamatra jellemző, melynek változásából következtethetünk fiziológiás, vagy patológias folyamatokra.

Vizsgálatainkban [<sup>11</sup>C]-methioninnal végzett pozitronemissziós tomographia (MET-PET) szerepét vizsgáltuk korai prosztaták kimutatásában. A betegekben a MET-PET vizsgálattal tumorra gyanús területet kerestünk. A vizsgálatok által jelezett úgynevezett meleg fókák térbeli analizisét a MET-PET képek MR képekkel történő fúziója segítségével

végeztük el. Az ilyen módon lokalizált területeket többszörös mintavételnek vetettük alá. A megismételt biopsziák találati aránya az eljárással javítható volt.



**9. ábra. MET-PET-MRI képfúzió: meleg góc a prosztatata jobb lebenyében perifériásan.**

2001. decembere és 2003. áprilisa között 20 beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegekben a szérums PSA szint alapján felmerült prosztatata daganat lehetősége, mely miatt már egy, vagy több alkalommal transrectális vékonytű biopszián estek át. A szérums PSA értékek 4-30 ng/ml közöttiek voltak, az elvégzett hagyományos képalkotó eljárások a prosztatán belül valamint a távoli áttétek tekintetében nem mutattak eltérést.

A betegek átlagos életkora 65 év ( 52-75 év), a szérums átlagos PSA értéke 9,36 ng/ml (3,49-28,6 ng/ml) volt. Minden betegben kismedencei MR vizsgálat és dinamikus MET-PET vizsgálat történt.

Az MR vizsgálatok Siemens Magnetom 1 T készülékkel történtek. A betegeket háton fekvő helyzetben, felületi és test tekercsek használatával vizsgáltuk.

A [ $^{11}\text{C}$ ]-jelzett metionin szintézise Sarkadi és munkatárai módszere szerint történt (12). A dinamikus leképezés indításával egyidőben 0,25 mCi/testtömeg kg methionin intravénás injekciója történt izotóniás sóoldatban a kubitális vénába helyezett kanülön keresztül.

A dinamikus módú adatgyűjtés 10, egyenként 5 perc hosszúságú, időszeltekből ("frame"-ből) állt. Az alkalmazott PET-kamera típusa GE 4096 plus, amelynek látótere axiális irányban 97 mm. Ezen távolságon belül 15 primer axiális szeletet lehet rekonstruálni a tracer eloszlásáról. A látótér alapsíkja a tapintható ligamentum arcuatum pubisra volt állítva a kamera beépített lézeres pozicionáló berendezése segítségével. A beteget megkértük, hogy ne mozogjon a leképezés ideje alatt. Az emissziós leképezést megelőzően minden beteg esetén 10 perces transzmissziós adatgyűjtés is történt  $^{68}\text{Ge}$  vonalforrás segítségével, a szöveti gyengítésre vett későbbi korrekció érdekében.

Valamennyi gyűjtött időszeltekből rekonstruált PET-képet vizuálisan elemeztünk a környező prosztatata-szövet halmozásától megkülönböztethető, gyanús MET-halmozás felismerése céljából. Abban az esetben tekintettünk egy halmozást "gyanúsnak", amennyiben az az első időszellettől kezdődően valamennyi további időszeleten is felismerhető volt. Ezek a halmozások lehettek forró pontok, vagy akár nagyobb kiterjedésű területek egyaránt, mely utóbbiak több köbcentiméter prosztatata-szövetet is magukban foglaltak.

A dinamikus leképezés lehetővé tette ezen területek elkülönítését a prosztatata többi részétől a prosztatata egészének radiopharmakon-halmozás-változását időben követve, mely halmozás jelentős mértékű volt a leképezés elején, majd 5-20 perccel később - az esetek túlnyomó részében - igen alacsony szintre csökkent. Húsz perccel az injekció után a nyerhető képek egyre inkább "zajosabbá" váltak a  $^{11}\text{C}$  bomlásából adódóan.

Azt az időszeletet, illetve a hozzá tartozó képeket használtuk fel az MR-rel való fúzióra, amelyben a gyanús lézió a legnagyobb kontraszttal volt azonosítható. A képfúziót (PET az MR-hez) a Register (Montreal Neurological Institute) szoftver segítségével végeztük,

legalább 12 belső landmark (a MET-PET és az MRI képeken egyaránt azonosítható pont) kijelölésével és csak merev test transzformációk használatával (13).

A csontos struktúrák azonosítása a bennük elhelyezkedő csontvelő magas MET-halmozása alapján történt. A regisztráció hibája 0,5 cm-en belül volt a közös képtérfogat valamennyi pontjában ( 9. ábra).

A szöveti gyengítésre korrigált PET-képeket használtuk fel standard felvételi hányados (SUV) értékek meghatározására pixelről-pixelre. A használt képlet:  $SUV = \text{egységnyi tömegű szövet aktivitása} / \text{injektált aktivitás} / \text{testtömeg}$ .

A biopszia irányítása érdekében a Hodge által bevezetett szextáns-rendszert használtuk a gyanús halmozás anatómiai helyének azonosítására (14).

A biopsziás mintavételekhez, Brüel&Kjær gyártmányú ultrahang készüléket és 7,5 MHz rectális ultrahang vizsgálófejet használtunk. Első lépésként meghatároztuk a prosztatata térfogatát ( $\text{Térfogat} = \pi / 6 \times \text{transzversális átmérő} \times \text{AP átmérő} \times \text{longitudinális átmérő}$ ), majd az MR-MET-PET képek előzetes tanulmányozása után a gyanúsnak jelzett területekből többszörös mintavétel történt (15). A mintavételekhez 18G biopsziás tűket és Biopty Gun mintavételi eszközt használtunk. Átlagosan 8 mintát vettünk a MET-PET által jelzett területekből. A betegek előkészítést a beavatkozások előtt nem kaptak. A mintavételek standard körülmények között, oldalfekvő helyzetben történtek. Egy nappal a beavatkozások előtt a betegeknek antibiotikum profilaxisként fluoroquinolon antibiotikum szedését rendeltük el.

Azokban a betegekben, akikben a PET vizsgálatok nem mutattak eltérést, szisztémás random biopszia történt, átlagosan szintén 8 mintavétellel.

A biopsziás minták szövettani vizsgálata a hagyományos haematoxylin-eosin festés mellett kiegészítő immunhisztokémiai módszerekkel történt.

### **3.4. A prosztatarák stádium meghatározásában alkalmazott CT szenzitivitása és specificitása betegeinkben**

A kuratív, valamint palliatív kezelési eljárások közötti döntést nagymértékben befolyásolja a daganat klinikai stádiuma. A daganat kiterjedtségének megítélésére a transrectális ultrahangvizsgálatot, a komputertomographiát, a mágnesesrezonancia-vizsgálatot és az endorectális fejjel végzett mágnesesrezonancia-vizsgálatot alkalmazzuk leggyakrabban.

Betegeinkben végzett CT vizsgálatok eredményeit, a vizsgálat szenzitivitását és specificitását elemeztük a daganat kiterjedtségének megítélésében. Vizsgáltuk továbbá, hogy milyen összefüggés mutatható ki a CT vizsgálat eredménye, a műtét előtti szérum PSA érték, a daganat Gleason pontértéke és patológiai stádiuma között.

2000. január 1. és 2003. szeptember 30. között 160 betegen végeztünk kismedencei CT vizsgálatot a tumor stádiumának preoperatív meghatározása céljából, perineális radikális prostatectomia előtt. A betegek átlagéletkora 64 (45-77) év volt. A műtét előtti diagnosztika részeként minden esetben elvégeztük a rectális digitális vizsgálatot és meghatároztuk a beteg szérum PSA szintjét, valamint F/T PSA arányát. Hét beteg esetében a prostatacarcinomát a transurethrális reszekcióval eltávolított anyag szövettani vizsgálata mutatta ki, míg a többi esetben sextáns prosztata biopszia igazolta. A tervezett prostatectomia előtt a betegeknél kismedencei CT-vizsgálatot ( Toshiba X Vision, Japán) végeztünk. A távoli áttétek kimutatására mellkas röntgen, hasi ultrahang vizsgálat és csont-izotóp vizsgálat történt.

Azokban a betegeknél, akiknél a preoperatív CT-vizsgálat nyirokcsomó áttétek gyanúját vetette fel (n=2), a prostatectomia előtt laparoszkópos kismedencei lymphadenectomiát végeztünk. Amikor az intraoperatív szövettani vizsgálat a nyirokcsomókban nem mutatott daganatot, a műtétet radikális perineális prostatectomiával folytattuk.

Azokban a betegekben, akikben a CT-vizsgálat a daganat hólyagra való terjedését vetette fel (n=5), a radikális műtét előtt urethrocystoscopiát végeztünk. Ha a végleges szövettani vizsgálat tokon kívüli terjedést igazolt, hormonelvonásos kezelést indítottunk. A műtétet követően háromhavonta ellenőriztük a betegek szérum PSA szintjét. A marker szérumszintjének emelkedésekor mellkas röntgen, hasi ultrahang és csont-izotóp vizsgálatot végeztünk, a betegek ebben az esetben szintén hormonelvonásos kezelést kaptak. Kimutatott csontmetasztázisok esetén sugár- és kemoterápiás kezelést alkalmaztunk.

A PSA-eredmények átlagértékei mellett a standard deviációt adtuk meg. A statisztikai vizsgálatokat kétmintás t-próbával és Mann-Witney-féle U-teszttel értékeltük. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A korreláció vizsgálata során a Pearson-féle korrelációs koefficiens határoztuk meg.

### **3.5. Rectális tekerccsel végzett MR vizsgálat a prosztatatarák kiterjedtségének megítélésében**

2004. május és 2005. február között 23 betegben történt EMR szövettanilag igazolt prosztata tumor stádium meghatározása céljából. A rectális tekerccsel végzett MR vizsgálatokkal egy időben a kismedencei nyirokcsomók státuszának ellenőrzésére hagyományos technikával végzett kismedencei MR vizsgálatot végeztünk.

A betegek átlagos életkora 67 év ( 51-76 ), a szérum PSA átlagos értéke 19,9 ng/ml (3,95-122 ng/ml), a szabad/kötött PSA arány 0,096 (0,036-0,17) volt. 18 esetben klinikánkon, míg 5 esetben más intézetben végzett mintavétel igazolta a daganatot. A biopsziás minták feldolgozása során 6 esetben jobb oldali, 8 esetben bal oldali, 5 esetben mindkét oldalt érintő folyamat igazolódott. Négy esetben a minták feldolgozása alapján oldaliság megadására nem volt lehetőség. 10 esetben alacsony grádusú, jól differenciált ( Gleason 2-4), ugyancsak 10 esetben közepesen differenciált (Gleason 5-7) daganatot észleltünk. Három esetben a

szövetteni feldolgozás nem adott meg pontos Gleason pontértéket. A preoperatív kivizsgálás részeként minden betegben történt csont-izotóp vizsgálat a távoli áttétek kimutatása céljából. Két esetben a vizsgálat gyanús halmozódást talált a csontrendszerben, azonban célzott radiológiai vizsgálat patológiás elváltozást egyik esetben sem mutatott.

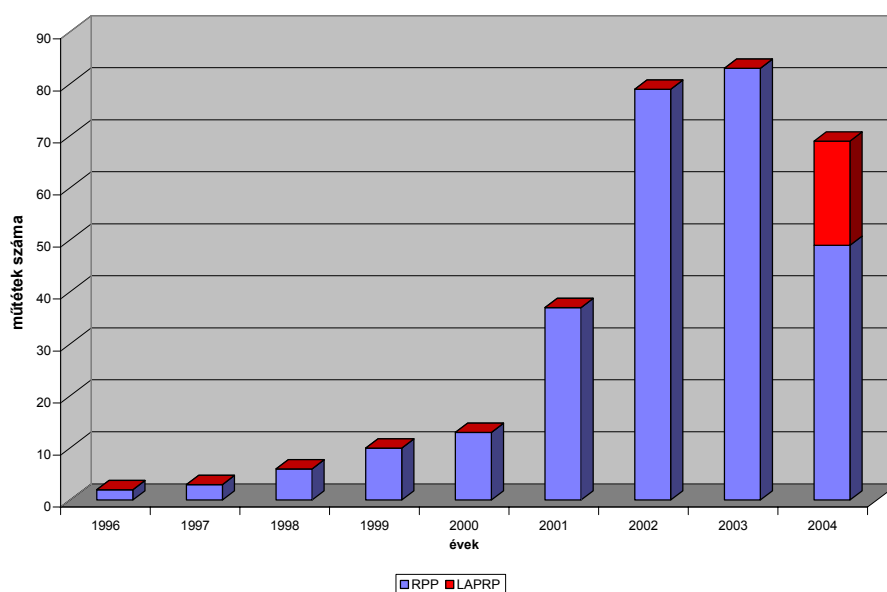
Öt esetben végeztünk kismedencei lymphadenectomiát a tervezett radikális műtét előtt. Négy betegben laparoszkópos, egy betegben nyílt műtéttel történt az obturatorikus nyirokcsomók eltávolítása. Három esetben igazolt a szövettani vizsgálat metasztázist a nyirokcsomókban, mely miatt a tervezett radikális műtéttől elálltunk. A betegek irradiációs és hormonelvonásos kezelést kaptak. További 6 esetben társbetegség okozta fokozott rizikó miatt szintén nem történt radikális műtéti beavatkozás. Ezekben az esetekben szintén irradiáció és hormonelvonásos kezelés indult, valamint egy betegben obstruktív jellegű vizeleti panaszok miatt transurethrális prosztata reszekciót végeztünk. A szövettani feldolgozás során a reszekátum 40%-ában igazolódott daganat.

Összesen 14 betegben végeztünk radikális prostatectomiát a betegcsoporton belül. 12 esetben laparoszkópos, 2 betegben perineális radikális prostatectomia történt. A szövettani preparátumok feldolgozása során elemeztük a daganatok lokalizációját. Vizsgáltuk, hogy az elvégzett rectális tekercs MR vizsgálat milyen arányban mutatta a daganat szerve lokalizáltságát, mennyiben segítette a pontos staginget a tok, a vesicula seminalis, valamint a környezet infiltráltságának előrejelzésében.

### 3.6. A prosztatatarák műtéti kezelése, a radikális prostatectomiák korai eredményei

A vizsgált években (1996-2004) a mintavételek számának emelkedése mellett jól nyomon követhető a kezelési stratégiában végbement szemléletváltás. A konzervatív kezelések mellett egyre nagyobb számban figyelhető meg a radikális prostatectomiák számának emelkedése is, mely a fiatalabb korcsoportokban szerepelt legnagyobb arányban. A radikális műtéttel kezelt betegcsoportban az átlagéletkor 64 év volt, szemben a konzervatív kezelésben részesült betegcsoport 69 éves átlagéletkorával. Biopsziázott betegeink között 158 esetben végeztünk radikális prostatectomiát. Szövettanilag igazolt prosztatatarák esetén további 153 esetben történt radikális műtét olyan betegeken, akikben a diagnózis felállítása más intézetben történt.

1996. decembere és 2004. decembere között 311 esetben végeztünk radikális prostatectomiát szövettanilag igazolt prostatacarcinoma miatt. 291 esetben perineális behatolásból, míg 20 esetben, Magyarországon elsőként laparoszópos módszerrel történt a prosztata, valamint függelékeinek eltávolítása (10.ábra). A laparoszópos technika segítségével extraperitoneális behatolásból távolítottuk el daganatos szervet.



10. ábra. A radikális prostatectomiák száma 1996-2004.

A betegek átlagos életkora az RPP-s betegcsoportban és a LAPRP-s betegcsoportban egyaránt 64 év volt (45-80). Az RPP-s betegcsoportban a szövettani diagnózis felállítása 269 esetben transrectális biopsziával, 22 betegben transurethrális prosztata reszekcióval történt. A LAPRP-s betegek között 19 esetben transrectális biopszia, 1 esetben vizelési panaszok miatt végzett transurethrális reszekció során igazolódott a daganat.

A mintavétel, valamint TURP előtti prosztata specifikus antigén 294 esetben volt ismert. A PSA átlagos értéke 19,99 ng/ml volt (1,07-444 ng/ml) az RPP-s betegekben, míg 11,75 ng/ml (0,96-68 ng/ml) a LAPRP-s betegcsoportban. A daganat lokális kiterjedtségének vizsgálatára 248 esetben történt kismedencei CT, valamint a csontmetasztázisok kimutatására 236 esetben végeztünk csont-izotóp vizsgálatot. A betegekben preoperatív vizsgálatként minden esetben hasi ultrahang, mellkas röntgen vizsgálatok, valamint extraprostatikus terjedés gyanúja esetén urethrocystoscopia történt.

A radikális prostatectomia előtt 64 beteg kapott hormonelvonásos kezelést. 53 betegben teljes androgén blokádnak, 11 betegben anti-androgén monoterápiának történt. A kezelések átlagos időtartama 7,8 hónap a TAB illetve 11,5 hónap volt a monoterápia esetében.

A radikális prostatectomia előtt 28 betegben történt transurethralis prostata reszekció. 20 betegben a TURP a radikális prostatectomiát megelőzően egy éven belül, míg 3 betegben több évvel korábban történt. A prosztatarák ezekben az esetekben a resectum szövettani feldolgozása során igazolódott. További 5 betegben évekkorábban végzett TURP szövettana nem igazolta rák jelenlétét. A daganat kimutatása ezekben az esetekben biopsziával történt az emelkedett PSA, vagy gyanús rectalis tapintási lelet miatt.

Tizenhat betegben történt lymphadenectomia a tervezett radikális műtét előtt. Tizenkét betegben laparoszkópos, 4 betegben nyílt műtéti beavatkozással történt az obturatorikus nyirokcsomók eltávolítása.

Négy betegben egy ülésben végeztük a laparoszkópos lymphadenectomiát és radikális perineális prostatectomiát. Amennyiben a laparoszkóppal eltávolított nyirokcsomók gyorsfagyasztott szövettani vizsgálata tumorra negatív volt, a műtétet ezekben az esetekben perineális prostatectomiával folytattuk. A fenti 4 beteg életkora 52-72 év, preoperatív PSA értéke 29-45ng/ml közötti volt. A szövettani diagnózis felállítása minden esetben transrectális tűbiopsziával történt. A műtét előtti staging vizsgálatok egy betegben sem igazoltak tokon kívüli terjedést, avagy távoli metasztázist. A műtét első lépéseként standard laparoszkópos eszközökkel a kétoldali obturatórikus nyirokcsomókat távolítottuk el. A gyorsfagyasztott hisztológiai vizsgálat eredményének ismeretében a műtétet radikális perineális prostatectomiával folytatattuk, mely során eltávolításra került a prosztata és a kétoldali ondóhólyagok.

A betegek nyomon követése során háromhavonta fizikális vizsgálat, hasi ultrahang vizsgálat, vizeletvizsgálat és szérum PSA szint ellenőrzése történik.

A műtéten átesett 311 beteg közül 224 betegről végeztünk rendszeres adatfelvételt, amely érintette a betegek fizikális állapotát, vizelési panaszait valamint a prosztatarák miatt szükségessé váló további kezeléseket. PSA progressziónak tekintettük, ha a beteg postoperatív szérum PSA értéke meghaladta a 0,2 ng/ml-t és az egymást követő mérések során a PSA érték duplázódása kevesebb volt mint 6 hónap.

### **3.7. Myositis. Paraneopláziás tüneteket okozó prosztatarák felfedezése és kezelése.**

Az autoimmun betegségek egy részének hátterében malignus tumorok lehetnek jelen, amelyek pontosan még nem tisztázott úton vezetnek a betegség kialakulásához (16). Az acut polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) esetében számos szerv neoplasticus elváltozását ismertették, amelyek az összes betegség mintegy 7-66%-ában lehetnek jelen (17-19). Ezen

betegek a terápiára rosszabbul reagálnak, magasabb gyógyszerdózist igényelnek, gyakrabban lehet szükség immunszuppresszív kezelésre. Amennyiben a betegséget előidéző daganat eltávolításra kerül, úgy a tünetek gyógyszeresen könnyebben befolyásolható, sőt teljes gyógyulás is elérhető (20).

A hazai irodalomban prostatacarcinoma indukálta PM/DM még nem került leírásra. Az általunk áttekintett nemzetközi irodalomban is csak néhány esetet ismertettek, amelyek előrehaladott prosztatatarákos betegek eseteiről számoltak be, ezért kuratív terápiát már nem lehetett alkalmazni (21-23).

Ötvenhét éves férfi betegünk anamnézisében nagyobb betegség, műtét nem szerepelt. A myositis diagnózisának megállapítása előtt 4 hónappal kezdődtek panaszai. Proximális izomcsoportjai fokozatosan nehezebben működtek, mozgása beszűkült. Fáradékonnyá vált, gyengesége fokozódott, nyelési nehezítettség alakult ki, rövid idő alatt több mint 10 kg-t fogyott, cachexiássá vált. Végül teljes ágyhoz kötöttség következtében felülni, járni, önmagát ellátni képtelen volt (11. ábra).



**11. ábra. A műtét előtt készült felvételen mozgásképtelen állapotban, tolószékben**

Előbb bőrgyógyászati osztályra került a kezén valamint az arcán megjelent livid elszíneződés miatt. Laboratóriumi értékeiből emelkedett szérumban májenzimek és laktát dehidrogenáz (LDH) szint, gyorsult vörösvértest-süllyedés, enyhe anaemia emelendő ki. Immunológiai vizsgálatok, C-reaktív protein (CRP), fehérvérsejt-szám élettani értéket mutattak. Vírus szerológiai vizsgálatok közül a HbsAg és HCV negatív, az EBV valamint a CMV IgG pozitív eredményt adtak. Szérumban elektroforesis során alfa-1 globulin frakció emelkedés volt. Később ideggyógyászati osztályra került, ahol kifejezetten extrém (26000 U/l) szérumban creatin-kinase (CK) értéket észleltek. Electromyographia során heveny myogen laesio-t, fibrillációs jeleket, azaz acut myositis képét látták. Nyelőcső-passage vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Kiterjedt góckutatás indult, amelynek során urológiai vizsgálat is történt. RDV során a prosztata jobb lebenyében ujjbegynyi területen tömörség igazolódott. Szérumban PSA normál értéket (1 ng/ml) mutatott. A tapintási lelet alapján prosztata biopszia történt, amely a prosztata jobb lebenyéből jól differenciált adenocarcinomát igazolt. A beteget totális androgén blokád (TAB) kezelésben részesítették, állapota azonban nem javult. Nagydózisú szteroid (125-100-80 mg methylprednisolone iv.) alkalmazása mellett általános állapota javult, CK értéke 10000U/l értékre csökkent, azonban kifejezett végtaggyengesége miatt továbbra is ágyhoz kötött maradt, teljes ellátást igényelt. A deltaizomból vett izombiopszia perivascularisan CD 68 pozitív macrophagokat és lymphocytáknak infiltrációt mutatott, amely szintén az acut myositis diagnózisát erősítette meg. A betegségre jellegzetes bőrelváltozások, mint a heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel és -tünet, erythema az arcon szintén megfigyelhetők voltak. A kép prosztata tumorhoz társuló dermatomyositisnek felelt meg. Kismedencei CT nem mutatott extraprostatikus terjedést, megnagyobbodott nyirokcsomót. Radikális perineális prostatectomiát végeztünk, amelynek során eltávolításra került a prosztata valamint az ondóhólyagok. A beavatkozás 72 percig tartott, szövődeményt nem észleltünk, transzfúzióra nem volt szükség.

## 4. Eredmények

### 4.1. A prosztatatarákos betegek felkutatása, prosztatata biopszia

1996. január és 2004. decembere között 1572 esetben végeztünk prosztatata biopsziát prosztatatarák gyanúja miatt. A mintavételek száma ötszörösére emelkedett, míg a felfedezett daganatos esetek száma több mint két és félszeresére nőtt a fenti időszak alatt. A mintavételek 34%-ában (1572/542) igazolódott rákos elváltozás. A betegeket kor szerint 5 csoportba osztottuk.

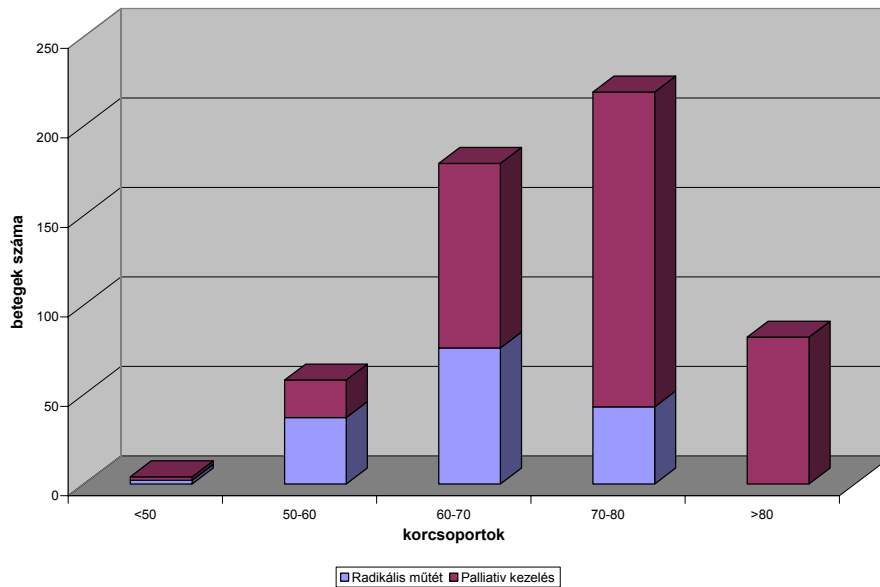
Az 50 év alatti korcsoportba 29 beteg tartozott. A betegek átlagos PSA értéke 7,37 ng/ml (0,69-46 ng/ml) volt. Négy betegben igazolódott prosztatatarák (542/4, 0,7%). Két betegben történt radikális perineális prostatectomia, 2 betegben hormonelvonásos kezelés indult.

Az 50-60 év közötti korcsoportba 245 beteg tartozott. A betegek átlagos PSA értéke 24,5 ng/ml (0,26-3000ng/ml) volt. A mintavétel 58 betegben (542/58, 10,7%) igazolta daganat jelenlétét. 37 betegben végeztünk radikális prostatectomiát. 21 betegben konzervatív, palliatív kezelés indult.

A 60-70 év közötti korcsoportba 539 beteg tartozott. A betegek átlagos PSA értéke 31,3 ng/ml (0,02-5169 ng/ml) volt. 179 betegben igazolódott prosztatatarák (542/179, 33%). 76 esetben végeztünk radikális műtétet, míg 103 esetben palliatív kezelés indult.

A 70-80 év közötti korcsoportba 593 beteg tartozott. A betegek átlagos PSA értéke 30,7 ng/ml volt (0,49-1400 ng/ml). A szövettani vizsgálat 219 esetben (542/219, 40 %) igazolta daganat jelenlétét. 43 esetben történt radikális prostatectomia. 176 beteg palliatív kezelést kapott.

A 80 év feletti korcsoportba 166 beteg tartozott. A betegek átlagos PSA értéke 56,9 ng/ml (1,7-2112 ng/ml) volt. A biopszia 82 betegben (542/82, 15%) igazolta daganat jelenlétét. A betegek palliatív kezelésben részesültek.



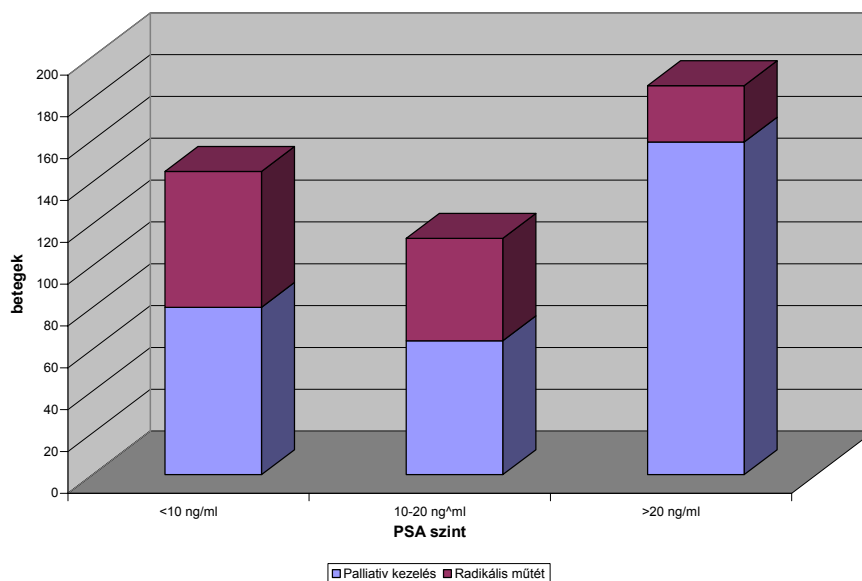
**12. ábra A prosztatarákos betegek megoszlása korcsoportok szerint: a radikális műtéttel kezelt és a palliatív kezelésben részesültek megoszlása az egyes korcsoportokban 1996-2004.**

A pozitív mintavételi eredménnyel rendelkező betegeket, a kiindulási szérum PSA alapján osztottuk csoportokba.

Az I. csoportba a 10 ng/ml alatti szérum PSA értékkel rendelkező betegek kerültek. A betegek 32%-a tartozott ebbe a csoportba. A betegek 45%-ában történt radikális műtét.

Betegeink 26%-ában (II. csoport) a szérum PSA érték 10 -20 ng/ml közötti volt. Ebben a csoportban 43%-ban történt radikális prostatectomia.

Eseteink 42% -ában (III. csoport) a szérum PSA érték meghaladta a 20 ng/ml értéket. Ebben a betegcsoportban az előrehaladott esetek aránya és egyben a konzervatív, illetve palliatív módon kezelt betegek aránya a legmagasabb. 14%-ban történt radikális műtét.



**13. ábra A radikális prostatectomiával kezelt, valamint palliatív kezelésben részesült betegek megoszlása a szérum PSA függvényében**

#### **4.2. prosztaták felfedezése $\leq 4$ ng/ml szérum PSA szint mellett**

Intézetünkben 82 biopszia történt  $<4$  ng alatti szérum PSA szint esetében. A fizikális vizsgálat 15 esetben talált tumorra jellegzetes elváltozást a prosztatában, míg 31 esetben a vizsgáló tumorra gyanús tapintási leletet írt le. A 15 tumorra jellegzetes tapintási lelettel rendelkező eset között a mintavétel csak egy betegben igazolt malignus tumort. A 31 tapintással gyanúsnak ítélt esetben végzett biopszia 10 betegben mutatott daganatos elváltozást. Összesen a tapintás miatt végzett mintavételek 24%-ában (46/11) igazolódott daganat.

A negatív tapintási lelettel biopsziázott 35 beteg közül 6 esetben sikerült daganatot kimutatni. A pozitív családi anamnézis miatt indikált és a PSA emelkedés üteme miatt végzett biopszia mindkét esetben igazolta a daganatot.

A 82 biopsziás esetből 33 alkalommal volt ismert az F/T PSA ráta. 30 esetben az F/T PSA arány a pozitívnek tekintett 0,19 érték alatti volt. A tapintási lelet ezekben a betegekben 8 esetben (30/8) volt pozitív vagy gyanús, míg 22 esetben (30/22) negatív. Pozitív fizikális

vizsgálat és F/T PSA ráta esetén 2 (8/2) betegben igazolódott a tumor. Negatív fizikális lelet és pozitív F/T PSA ráta esetén 4 (22/4) betegben találtunk daganatot. Pozitív vagy gyanús tapintás és negatív F/T PSA ráta mellett egy betegben találtunk daganatot, míg negatív fizikális lelet és negatív F/T PSA ráta mellett a mintavétel 2 betegben igazolt malignus tumort.

A biopsziás esetek szövettani vizsgálata során 65 esetben prosztatata tumorra negatív volt a lelet. 41 esetben (65/41) benignus prosztatata hyperplasia (BPH), a BPH mellett 3 esetben (65/3) atrophia, 15 esetben (65/15) gyulladásos komponensek, 2 esetben (65/2) intraepithelis neoplasia (PIN) igazolódott. Egy esetben (65/1) a prosztatára terjedő G3 hólyagdaganatot, míg egy esetben (65/1) kóros elváltozást nem mutató szöveti szerkezetű prosztatát találtunk. Két esetben a szövettani vizsgálat prosztatata tumorra gyanús szöveti elváltozásokat igazolt, egyértelmű malignitás jelei nélkül. (I. táblázat).

#### **I. táblázat. A carcinomára negatív biopsziák szövettani megoszlása**

<b>Szövettani lelet</b>	<b>Betegek száma</b>
<b>BPH</b>	<b>41</b>
<b>BPH+Gyulladás</b>	<b>15</b>
<b>BPH+Atrophia</b>	<b>3</b>
<b>BPH+PIN</b>	<b>2</b>
<b>Tumorra gyanús szövettani lelet</b>	<b>2</b>
<b>Hólyag daganat propag.</b>	<b>1</b>
<b>Sine morbo</b>	<b>1</b>

A biopsziák 17 esetben igazoltak prostatacarcinomát. Egy esetben találtunk differenciálatlan, magas grádusú daganatot (Gleason score>7). Hat esetben közepes (Gleason score 5-7), 8 esetben jól differenciált daganatot (Gleason score 2-4) észleltünk. Két esetben

pontos grádus meghatározást a patológiai vizsgálat nem adott meg (Gx) (II. táblázat). A biopsziás mintákban a becsült tumor térfogat 8 esetben haladta meg a 0,5 ml-t.

Az RPP-n átesett betegek között 10 esetben a szövettani vizsgálat szerven belüli daganatot talált. Öt esetben jól (Gleason 2-4), 3 esetben közepes (Gleason 5-7), 2 esetben alacsony differenciáltságú (Gleason 8-10) daganatot észleltünk.

A szerv határain túlterjedő daganatos esetek között (n=6) egy esetben alacsony grádusú (Gleason score 3), 3 esetben közepesen differenciált (Gleason score 5-7), míg 2 esetben alacsonyan differenciált rákot találtunk. Egy esetben pontos patológiai stádium meghatározására nem volt lehetőség. A daganat ebben az esetben alacsony grádusúnak bizonyult (Gleason score 4).

A preparátumok szövettani vizsgálata során a tumor térfogat 10 esetben haladta meg a 0,5 ml-t.

## **II. táblázat. A tumorra pozitív biopsziák megoszlása differenciáltság szerint**

<b>Gleason Score</b>	<b>N= betegek száma</b>
Gleason 2-4	8
Gleason 5-7	6
Gleason 8-10	1
Gleason X	2

### III. táblázat. A RPP esetek stádium és differenciáltság szerint

Patológiai stádium	Betegek száma	Gleason 2-4	Gleason 5-7	Gleason 8-10	HgPIN
pT1	5	4	0	1	3
pT2	5	2	2	1	1
pT3	4	1	2	1	1
pT4	2	0	1	1	0
pTX	1	1	0	0	0

A radikális prostatectomiás anyagokban 5 esetben észleltünk a daganat mellett high grade PIN-t (III. táblázat).

#### 4.3. A biopsziák találati arányának növelése, a PET szerepe a korai prosztaták diagnosztikájában.

A biopsziás esetek (1572 eset) között - összesen 177 betegben - 224 esetben történt úgynevezett ismételt mintavétel, előzetesen negatív hisztológiai lelet, valamint továbbra is fennálló prosztaták gyanúja miatt.

Egy betegben 6 alkalommal végeztünk random sextáns illetve kiterjesztett biopsziát. A mintavétel a 6. alkalommal igazolta a rosszindulatú daganat jelenlétét.

Három betegben 5 alkalommal történt biopszia. A mintavétel minden esetben negatívnak bizonyult a malignus daganatra nézve.

Öt betegben 4 alkalommal végeztünk mintavételt. A megismételt mintavételek során két alkalommal igazolódott prosztaták.

Huszonhét betegben 3 alkalommal végeztünk biopsziát. Összesen 8 esetben igazolódott rosszindulatú daganat. 3 beteg esetében a 3. mintavételt megelőző biopsziák a vizsgált időszak (1996 ) előtt történtek.

141 betegben 2 alkalommal történt biopszia. Az ismételt mintavételek 42 esetben igazolták carcinoma jelenlétét. Összesen a 224 ismételt mintavétel 53 betegben igazolta a malignus daganatot (24%).

Az ismételt biopsziák találati arányának növelésére alkalmazott új módszerként vizsgáltuk a pozitron emissziós tomographia szerepét a prosztatatarák diagnosztikájában. Vizsgálatainkban elsőként alkalmaztunk C11-Methioninnal jelzett radiopharmakont a korai prosztatatarák kimutatására. 20 beteg bevonására került sor, akikben a kivizsgálás során emelkedett PSA szint igazolódott és a prosztatatarák gyanúja miatt legalább egy alkalommal transrectális vékonytűbiopszia történt.

A vizsgált 20 betegből a MET-PET vizsgálat 15 betegben jelzett pozitivitást. A 15 gyanúsak jelzett betegben a mintavétel 7 esetben igazolta a rosszindulatú daganat jelenlétét (46,7%). A rákos elváltozást nem mutató 8 eset között 2 betegben benignus prostata hyperplasia, 6 esetben a hyperplasia mellett krónikus prostatitis igazolódott. A MET-PET negatív betegekben elvégzett random biopszia mind az 5 esetben benignus hyperplasiát és krónikus gyulladást mutatott.

Azokban a betegekben, akikben a MET-PET gyanús gócot irt le, a kismedencei MR vizsgálat két betegben vetette fel tumoros elváltozás lehetőségét. A betegek között pozitív hisztológia és negatív MET-PET vizsgálattal rendelkező beteg nem fordult elő.

A pozitív biopszia aránya 35% (20/7) volt az összes beteget figyelembe véve, és 46,7% (15/7) a MET-PET pozitív betegcsoportban (IV.táblázat)

**IV. táblázat. A betegek adatai és a biopsziák eredményei**

		<b>Betegek n=20</b>		
Biopszia poz. n=7, SUV=5,3-9,8		<b>Átlagos PSA 9,36 ng/ml</b>		Biopszia poz. n=0
	MET SA poz. n=15	<b>Átlagéletkor 65 év</b>	MET SA neg. n=5	
Biopszia neg. n=8, SUV=4,8-7,3		<b>Átlagos Pr. térfogat 59,7 ml</b>		Biopszia neg. n=5
		<b>Átlagos F/T PSA 0,13</b>		

Pr. = prosztatata, MET SA = gyanús metionin accumuláció, Biopszia = biopszia eredménye, poz = pozitív, vagy daganatot igazolt, neg = negatív, vagy benignus elváltozás, n= betegek száma, SUV=standard felvételi hányados

**4.4. A preoperatív CT vizsgálat szenzitivitása és specificitása betegeinkben**

A preoperatív staging-vizsgálatok között a kismedencei CT szenzitivitását és specificitását vizsgáltuk 160 beteg esetében, akikben radikális perineális prostatectomiát végeztünk (V.táblázat).

A preoperatív PSA-vizsgálatok átlagértéke  $15,8 \pm 14,3$  ng/ml volt. A műtét előtti kismedencei CT vizsgálat 14 betegben mutatta a daganat tokon túli terjedését. A CT leírása szerint a tumor hat betegben propagált a periprosztatikus zsírszövetbe, három esetben ráterjedt egyik vagy mindkét oldali vesicula seminalisra, öt alkalommal beszűrte a hólyagot és két beteg kismedencéjében megnagyobbodott nyirokcsomók ábrázolódtak.

A radikális perineális prostatectomia során 21 betegben igazolódott a daganat tokon kívüli terjedése. Kilenc alkalommal észleltük a hólyagalap beszűrtségét és 16 beteg esetében a műtéti alapján a vesicula seminalisokat is érintette a tumor.

A prostatectomiát megelőző laparoszópos lymphadenectomiák (n=2) során eltávolított nyirokcsomók egyikében sem mutattak ki malignitást. A műtét előtti cystoscopiák alkalmával nem észleltük a hólyag daganatos infiltrációját.

A végleges szövettani vizsgálat 35 betegben mutatta a daganatnak a prosztataton kívülre terjedését és 125 alkalommal a carcinoma a prosztatára lokalizált volt. A szövettani eredmény öt betegben mutatta a hólyag infiltrációját és 25 alkalommal a daganat áttérjedését a vesicula seminalisokra is.

**V. táblázat. A radikális perineális prostatectomiák szövettani eredménye a daganat kiterjedtsége szempontjából (n=160)**

<b>Patológiai tumorstádium</b>	<b>CT negatív</b>	<b>CT pozitív</b>	<b>Összesen</b>
<b>pT<sub>1</sub></b>	7	2	9
<b>pT<sub>2</sub></b>	110	7	117
<b>pT<sub>3</sub></b>	25	4	29
<b>pT<sub>4</sub></b>	4	1	5

CT negatív: a CT-vizsgálat nem mutatta a daganat prosztatán kívülre terjedését  
 CT pozitív: a CT-vizsgálat a daganat prosztatán kívülre terjedését mutatta

A CT vizsgálat eredményét akkor tartottuk pontosnak, ha azt a szövettani vizsgálat is megerősítette. Valódi pozitívnak tekintettük azokat az eseteket, amelyekben a CT helyesen mutatta a daganat tokon kívülre terjedését. Valódi negatívnak tekintettük azokat az eseteket, amelyekben sem a CT, sem a szövettani vizsgálat nem mutatott extraprostatikus terjedést. Álpozitívnak értelmeztük az eredményt, ha a CT alapján extraprostatikus folyamatot írtak le, de ezt sem a műtéti lelet, sem a szövettani vizsgálat nem erősítette meg. Álnegativitásról

akkor beszéltünk, ha a szövettani vizsgálattal ellentétben a CT vizsgálattal nem észlelték a tokon kívüli terjedést.

A CT szenzitivitása és specificitása a prosztatatumok infiltrációjának megítélése szempontjából 14% és 98%, a vesicula seminalis érintettségének kimutatására 12% és 100%, valamint a hólyag beszűrtségének megítélésében 20% és 97% volt (VI.táblázat).

**VI.táblázat. A CT szenzitivitása és specificitása a prostatacarcinomak extraprostatikus terjedésének vizsgálatában**

A daganat kiterjedtsége	Szenzitivitás%	Specificitás%	Pozitív prediktív érték%	Negatív prediktív érték%
<b>Prosztatatumok</b>	14	98	71	80
<b>Vesicula seminalis</b>	12	100	100	86
<b>Hólyag</b>	20	97	20	97

Abban a betegcsoportban, amelyben a CT vizsgálat nem mutatott periprostatikus terjedést, a műtét előtti PSA átlagos értéke  $15,8 \pm 4,5$  ng/ml, míg a másik csoportban, amelyben a CT felvetette periprostatikus invázió lehetőségét  $16,0 \pm 12,0$  ng/ml volt. A két csoport PSA értékei között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,94$ )(VII.táblázat).

**VII. táblázat. A PSA műtét előtti értékei**

PSA szint	CT negatív	CT pozitív	Összesen
<b>10 ng/ml alatt</b>	73	7	80
<b>11-20 ng/ml között</b>	43	4	47
<b>21-40 ng/ml között</b>	18	2	20
<b>41 ng/ml felett</b>	12	1	13

CT negatív: a CT-vizsgálat nem mutatta a daganat prostatán kívülre terjedését  
 CT pozitív: a CT-vizsgálat a daganat prostatán kívülre terjedését mutatta

A prosztata biopsziák szövettani vizsgálata során az átlagos Gleason pontérték 3,19 volt. A biopsziák Gleason-pontérték átlaga a CT szerint a prosztatára lokalizált daganatos csoportban  $3,4 \pm 1,8$ , míg a CT által előrehaladottnak mutatott esetekben  $2,6 \pm 0,7$  volt. A két csoport Gleason-pontértékei közötti eltérés szignifikáns volt ( $p=0,008$ )(VIII.táblázat).

**VIII. táblázat. A prosztata biopsziák és a radikális műtét során eltávolított prosztata Gleason-pontértéke.**

Gleason pontérték	Biopszia			Prostatectomia		
	CT negatív	CT pozitív	Összesen	CT negatív	CT pozitív	Összesen
<b>G 2-4</b>	87	10	97	92	9	101
<b>G 5-7</b>	21	0	21	32	1	33
<b>G 8-10</b>	27	0	27	12	2	14
<b>Gx</b>	11	4	15	10	2	12
<b>p</b>		0,008			0,8	

G: Gleason-pontérték, Gx : Gleason pontérték ismeretlen

Az eltávolított prosztaták szövettani vizsgálata során az átlagos Gleason-pontérték 4 volt. A szervre lokalizált carcinomák átlagos Gleason-pontértéke  $4,0 \pm 2,0$ , a prosztatatokat túlhaladó daganatoknál pedig  $4,2 \pm 2,3$  volt. A két csoport Gleason-pontértékei között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,8$ ).

A CT-vizsgálat eredménye és az alábbi paraméterek összefüggésében a következő korrelációs értékeket kaptuk: a műtét előtti PSA értékkel  $r=0,005$ , a biopszia Gleason pontértékével  $r= -0,091$ , a végleges szövettan Gleason pontértékével  $r= 0,058$ , a pT stádiummal  $r= 0,073$ .

#### **4.5. Rectális MR**

A műtét előtt elvégzett EMR vizsgálat (n=23) 6 esetben vetette fel a tok érintettségét. Egy esetben a tok áttörését, 5 esetben a tok megvastagodását írta le. A vesicula seminalisokat érintő folyamatot 3 esetben mutatott az EMR vizsgálat. Két esetben vetette fel a

neurovasculáris köteg mentén való terjedés lehetőségét. Összességében 4 esetben írta le a környezet infiltráltságát. Az egy időben elvégzett kismedencei MR egy esetben sem mutatott kóros nyirokcsomó érintettséget.

A radikális prostatectomiák szövettani feldolgoása 5 esetben mutatott szerven túlterjedő daganatot és 9 esetben szerven belüli daganat igazolódott.

A pT1 stádiumú betegek között (n=4) a rectális MR minden esetben szerven belüli daganatot mutatott. Egy esetben a tok megvastagodását írta le a környezet inváziója nélkül. Ebben a csoportban a vizsgálat 4 esetben mutatta helyesen a daganat kiterjedtségét.

A pT2 stádiumú betegek között (n=5) a rectális MR 3 betegben mutatta helyesen a szerv határain belüli daganatot. Két betegben álpozitív vesicula seminális és tok érintettséget jelzett.

A pT3 stádiumú betegek között (n=5) a rectális MR 3 esetben vetette fel helyesen a szerv határain túli terjedést, bár egy esetben csak gyanút írt le a vizsgálat, míg szintén egy esetben a szövettani vizsgálatban kimutatott vesicula seminális invázió helyett tokon túli terjedést írt le. Két esetben a vizsgálat álnegatív eredményt mutatott, azaz szerven belüli folyamatot írt le. Ebben a csoportban a vizsgálat 3 esetben igazolta a szövettani vizsgálattal megegyező stádiumot.

Összességében a szövettani vizsgálat 10 esetben támasztotta alá a rectális MR eredményét. Két esetben mutatott álpozitív és két esetben álnegatív eredményt.

#### **4.6.1. A radikális prostatectomiával kezelt betegek korai eredményei**

A vizsgált teljes időszak alatt (1996 -2004) klinikánkon 311 esetben végeztünk radikális prostatectomiát szövettanilag igazolt prosztatarák miatt. 291 esetben perineális behatolásból, míg 20 esetben, Magyarországon elsőként laparoszkoós módszerrel történt a prosztata, valamint függelékeinek eltávolítása.

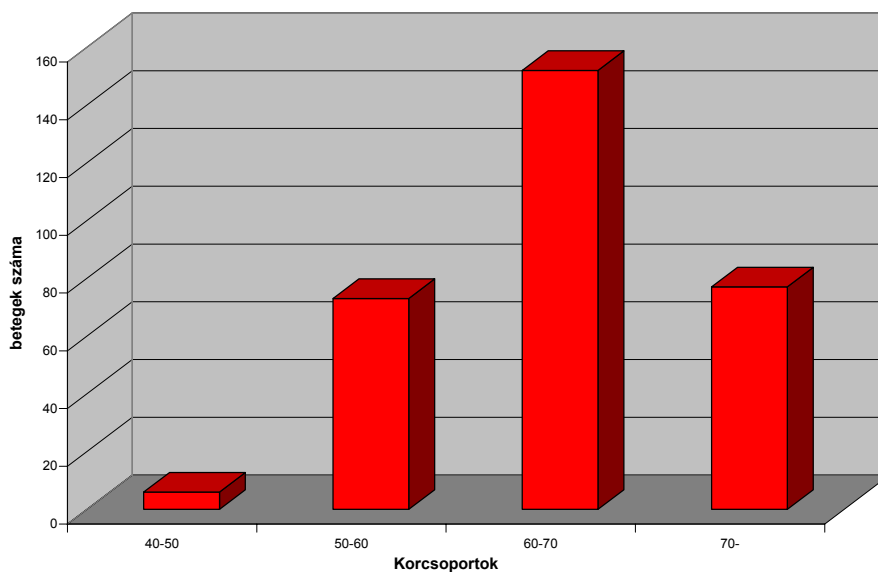
#### **4.6.2. Korcsoportok szerint**

A RP-n átesett betegek (n=311) életkor szerinti megoszlását figyelembe véve 6 betegben (1,9%) 50 éves kor előtt igazolódott a daganat. Két betegben (6/2) kifejezett retenciós panaszok miatt végzett TURP során fedezték fel a prosztatatarákat. Egy esetben (2/1) 1,22 ng/ml negatív szérumban PSA mellett igazolta a daganat jelenlétét a szövettani vizsgálat, míg a másik esetben nem volt ismert a kiindulási szérumban PSA érték. Egy betegben ismeretlen eredetű bal oldali ureterocclusio miatt történt exploratio, az elzáródás háttérében nyirokcsomó okozta külső kompresszió állt. A nyirokcsomó szövettani vizsgálata vetette fel a prosztatatarák gyanúját, melyet a transrectális tűbiopszia igazolt. Az átlagos PSA érték ebben a korcsoportban 79 ng/ml volt. Négy beteg kapott preoperatív hormonterápiát átlagosan 6 hónapig.

Az 50-60 év közötti korcsoportba 73 beteg (23%) tartozott. Az átlagos PSA érték ebben a csoportban 26,25 ng/ml volt. Két betegben negatív biopsziát követően TURP igazolta a daganat jelenlétét. 13 betegben történt hormonelvonásos kezelés, átlagosan 7 hónapig, egy beteg preoperatív irradiációt kapott a RPP előtt 5 hónappal. Három betegben végeztünk laparoskopos lymphadenectomiát a RP előtt.

A 60-70 év közötti korcsoportba 154 beteg (50%) tartozott. Az átlagos PSA 16,36 ng/ml volt. 30 beteg részesült a RP előtt hormonelvonásos kezelésben átlagosan 9 hónapig. Két betegben történt preoperatív irradiáció. 11 betegben TURP történt a RP előtt, valamint 7 betegben végeztünk kismedencei lymphadenectomiát.

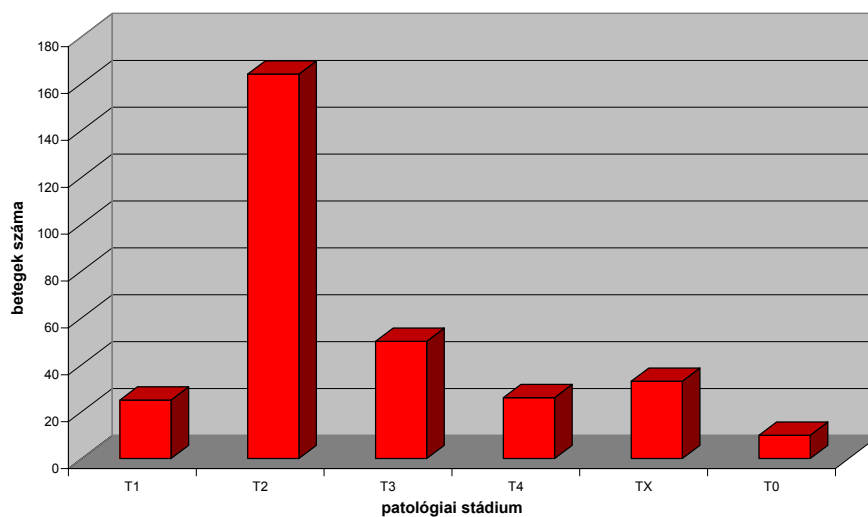
A 70 év feletti korcsoportba 78 beteg (25%) tartozott. Átlagos PSA érték 19 ng/ml volt. 14 beteg kapott hormonelvonásos kezelést átlagosan 8 hónapig a műtét előtt. Kilenc betegben történt TURP, mely a szövettani diagnózis megállapítását is jelentette, valamint 2 betegben végeztünk lymphadenectomiát a daganat kiterjedtségének megítélésére.



**14. ábra. A radikális prostatectomiával kezelt betegek megoszlása korcsoportok szerint**

#### 4.6.3. Patológiai stádium szerint

Az RPP után végzett szövettani vizsgálat szerint a patológiai stádiumok megoszlását a 15. ábra tartalmazza.

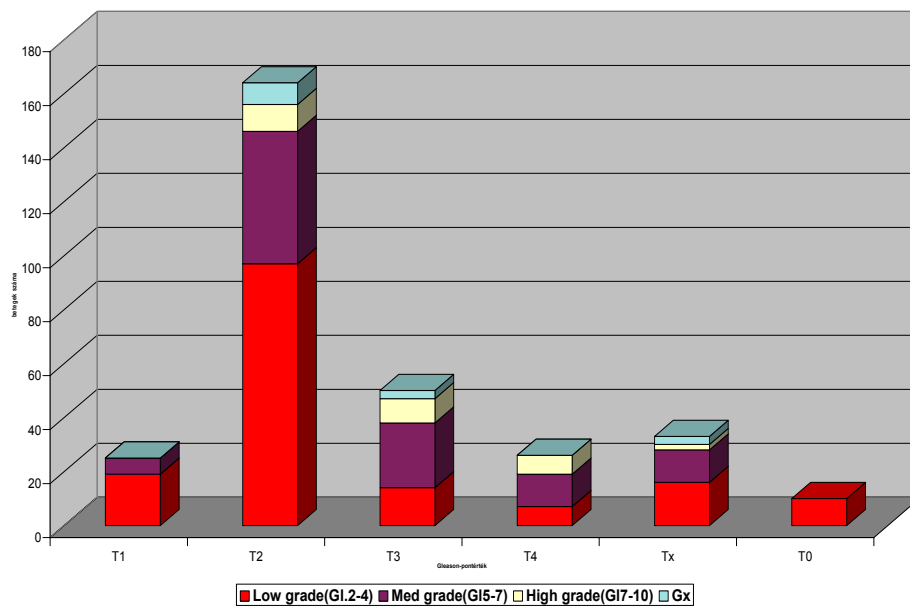


**15. ábra. A radikális prostatectomiával kezelt betegek megoszlása a patológiai stádium szerint**

A pT1 stádiumú betegcsoporthoz 25 beteg (8,0%) tartozott. Az átlagos szérums PSA érték 8,07 ng/ml (1,2-24,5 ng/ml) volt. Preoperatív CT vizsgálat 21 betegben történt. Két betegben (9%) pozitív, 2 betegben (9%) gyanús, 17 betegben (81%) negatív volt a vizsgálati eredmény az extraprostatikus terjedés és nyirokcsomó-érintettség megítélésében. Csontscan vizsgálat 19 esetben történt. 18 betegben (95%) negatív volt az eredmény, 1 esetben (5%) gyanús bordagócot írtak le, melyet röntgen vizsgálat nem erősített meg. Hat beteg kapott a RPP előtt hormonelvonásos kezelést átlagosan 11 hónapig. A daganat differenciáltsága szerint 19 betegben (76%) magas differenciáltságú (Gleason 2-4), 6 betegben (24%) közepes differenciáltságú (Gleason 5-7) tumor igazolódott (16. ábra). A 25 betegből 18 beteg utánkövetése folyamatos. Átlagos utánkövetési idő 16 hónap. Két esetben észleltünk a RPP után PSA progressziót (18/2, 11%), mely miatt a nyomon követés időszaka alatt eddig egy esetben indult adjuváns kezelés (17. ábra). A prosztataágy besugárzása és antiandrogén monoterápia történt. Két betegben (18/2, 11%) tapasztaltunk tartós vizelettartási zavart.

A pT2 stádiumú betegcsoporthoz 166 beteg (53,3%) tartozott. Az átlagos PSA érték 15,46 ng/ml (0,96-444 ng/ml) volt. Preoperatív CT vizsgálat 125 (166/125, 75%) betegben történt. Három betegben (2,4%) pozitív, 10 betegben (7,3%) gyanús tok, valamint vesicula seminalis érintettséget írtak le. 112 betegben (90,24%) a CT negatív volt. Csont-izotóp vizsgálatot 119 betegben (166/119, 72%) végeztünk. 11 betegben (12%) észleltünk gyanús radiopharmakon halmozódást a betegeknél. A 11 beteg átlagos PSA értéke 20,26 ng/ml volt (1,79-38,5). 30 betegben történt hormonelvonásos kezelés a RPP előtt átlagosan 7 hónapig. 97 esetben (166/97, 58%) magasan-, 51 esetben (166/51, 31%) közepesen-, 10 esetben (166/10, 6%) alacsonyan differenciált daganat igazolódott a szövettani feldolgozás során. Nyolc esetben (166/8, 5%) pontos grade meghatározást a patológiai lelet nem adott meg (16. ábra). A 166 betegből 107 betegről állnak rendelkezésre utánkövetési adatok (166/107, 64%). 18

betegben biokémiai progresszió miatt indult adjuváns hormonelvonásos kezelés, valamint 4 beteg részesült irradiációban (17. ábra).



**16. ábra A Gleason-pontértékek megoszlása a patológiai stádiumok szerint**

A pT3 stádiumú betegsoporthoz 51 beteg tartozott (16,3%). Az átlagos PSA érték 29,19 ng/ml (1,27-332 ng/ml) volt. Preoperatív CT vizsgálat 43 esetben (51/43, 84%) történt. A vizsgálat 8 esetben vetette fel extraprostatikus terjedés lehetőségét (43/8, 19%). Fenti 8 beteg közül a nyomonkövetés során 4 betegben indult adjuváns terápia. Három betegben hormonelvonásos kezelés, míg egy betegben irradiációs kezelés történt. A CT-vel műtét előtt negatívnak jelezett esetekben (43/35, 81%) 14 betegben (35/14, 40%) indult adjuváns kezelés. Hét betegben hormonelvonásos, két betegben irradiációs, 5 betegben kombinált kezelés történt. A nyomonkövetés időszaka alatt 4 beteg (51/4, 8%) halt meg a betegség progressziója miatt. A műtét utáni átlagos túlélés 16 hónap volt. Csontizotóp vizsgálatot 44 esetben (51/44, 86%) végeztettünk. A vizsgálat 37 esetben (44/37,84%) negatív volt, míg 7 esetben (44/7, 16%) jelezett gyanús, vagy pozitív halmozódást a csontrendszer különböző területein.

A daganat differenciáltsága szerint a 14 esetben (51/14, 27%) magasan differenciált (Gleason 2-4), 24 esetben (51/24, 47%) közepesen differenciált (Gleason 5-7), 10 esetben

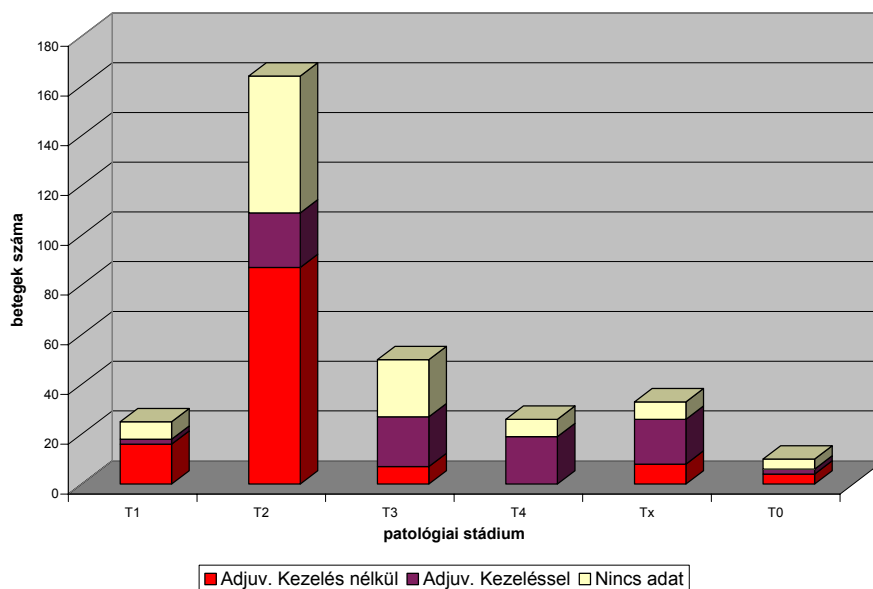
(51/10, 20%) alacsonyan differenciált daganatot igazolt a szövettani vizsgálat. Három esetben (51/3, 6%) pontos grade megadása nem történt a hisztológiai vizsgálat során (16. ábra). A műtét előtt 10 beteg kapott hormonelvonásos kezelést, átlagosan 3 hónapig. Összességében a betegcsoporton belül 21 betegben volt szükség adjuváns kezelésre az alapbetegség progressziója miatt. 12 betegben hormonelvonásos, 3 betegben irradiáció, 6 betegben kombinált kezelést indítottunk.

A pT4 stádiumú betegcsoporthoz 26 beteg tartozott (8,4%). Az átlagos PSA érték 42,2 ng/ml (1,07-241 ng/ml) volt. Preoperatív CT vizsgálat 24 esetben (26/24, 92%) történt. 16 esetben (24/15, 65%) negatív, 8 esetben (24/8, 35%) pozitív eredményt mutatott az extraprostatikus terjedés megítélésében. Csontizotóp vizsgálatot szintén 24 esetben végeztettünk. A vizsgálat 19 esetben (24/19, 79%) negatív, 5 esetben (24/5, 22%) gyanús illetve pozitív volt a távoli áttétek kimutatásában. Hét beteg kapott a RP előtt hormonelvonásos kezelést átlagosan 17 hónapig. Négy betegben történt lymphadenectomia a RP előtt. A nyirokcsomók hisztológiai vizsgálata 3 esetben mutatott pozitivitást. A RP preparátumok szövettani vizsgálata 7 esetben alacsony, 12 esetben közepes, 7 esetben magas differenciáltságú daganatot mutatott (16. ábra). A betegek nyomon követése során 19 betegben indítottunk adjuváns kezelést. 10 esetben hormonelvonásos kezelés, 9 esetben irradiációval kombinált kezelés folyik (17. ábra).

A szövettani feldolgozás 33 esetben (311/33, 10,6%) nem adott meg pontos patológiai stádiumot (Tx). A patológiai stádium adatai a preoperatív valamint a nyomonkövetés adatainak függvényében ebben a csoportban nem vizsgálhatók. A prognózis tekintetében jellemző adatok között az átlagos PSA érték ebben a csoportban 25,1 ng/ml (4,1-268 ng/ml) volt. A daganat differenciáltsága szerint 16 esetben (48%) magasan, 12 esetben (36%) közepesen, 2 esetben (6%) alacsonyan differenciált daganatot találtunk (16. ábra). Három esetben (9%) nem tudott a patológiai vizsgálat pontos Gleason értéket megadni. A csoporton

belül 8 esetben folyik folyamatos, 3 esetben intermittáló hormonelvonásos kezelés. Adjuváns kezelésként 7 esetben kombinált antiandrogén és irradiációs kezelést kaptak a betegek (17. ábra).

Tíz betegben (3,2%) a hisztológiai vizsgálata nem tudott daganatot kimutatni ( T0). A RP előtt ebben a csoportban 8 beteg kapott hormonelvonásos kezelést, átlagosan 10 hónapig. Két beteg részesült emelkedő PSA miatt adjuváns kezelésben. Egy irradiációs, valamint szintén egy betegben kombinált irradiációs és antiandrogén terápia indult (17. ábra).



**17. ábra. Az adjuváns kezelések aránya a patológiai stádiumok szerint**

#### 4.6.4. Lymphadenectomia

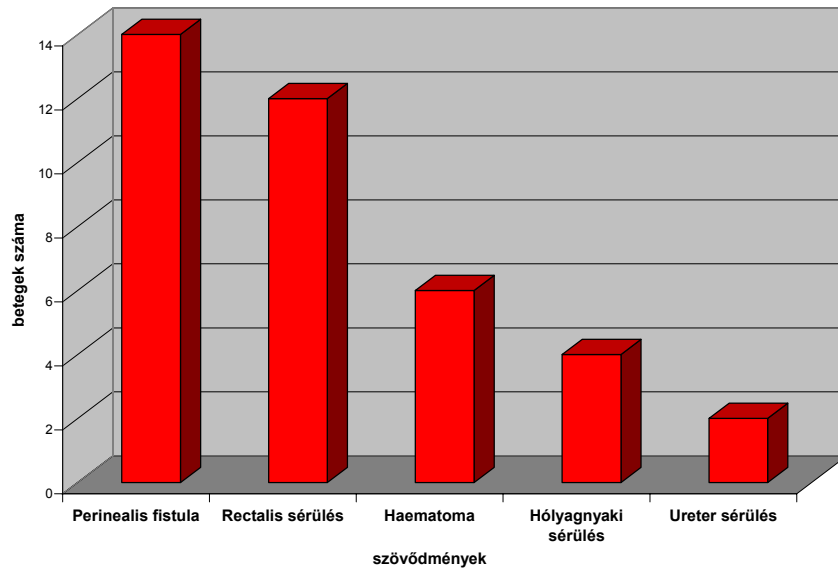
16 betegben történt a tervezett radikális műtét előtt lymphadenectomia. Az eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálata 7 esetben igazolta a prosztatatarák metasztázisát. Három betegben a nyirokcsomók érintettsége miatt a radikális prostatectomiát nem végeztük el, míg 4 betegben a lymphadenectomiát, valamint a radikális műtétet követően adjuváns hormonelvonásos és irradiációs kezelést indítottunk.

A prostatectomiás anyag szövettani feldolgozása egy esetben szervre lokalizált (pT2), míg három esetben pT3, azaz a tokot meghaladó folyamatot talált. A betegek adjuváns kezelésként ebben az esetekben irradiációs kezelést kaptak a prosztatagyra, illetve hormonelvonásos kezelést indítottunk.

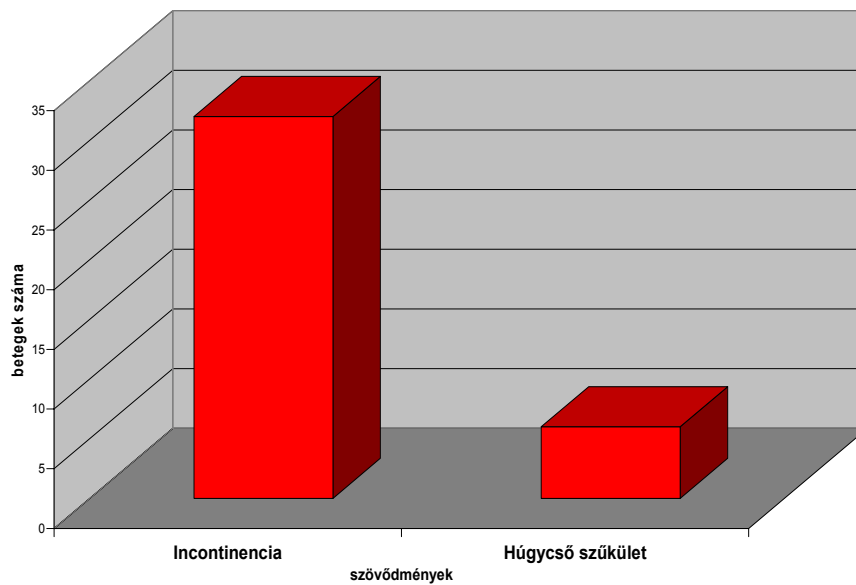
Kilenc betegben a nyirokcsomók szövettani vizsgálata nem igazolt metasztázist. Hat esetben szervre lokalizált, míg három esetben a szerv határait meghaladó daganat igazolódott a radikális prostatectomia során.

#### **4.6.5. Szövődmények**

A betegek korai és késői posztoperatív szövődményeit a 18. és 19. ábra szemlélteti. A legnagyobb számban perineális fisztula, valamint rectális sérülés fordult elő. 14 (4,5%) beteg esetében észleltünk vizeletes ázást. Állandó katéter fenntartása mellett a panasz minden esetben megszűnt. Rectális sérülés esetén intraoperatív zárás történt. Egy (0,3%) betegben volt szükség colostoma készítésére. Két betegben (0,6%) az akut gyulladásos tünetek megszűnését követően a fisztula zárását fonálátvezetéses technikával sikerült megoldani. Kilenc betegben a primer zárás elegendő volt a sérülés ellátására és a zavartalan gyógyulásához. Ezekben a betegekben fokozott figyelmet fordítottunk a korai posztoperatív szakban (5 nap) a szilárd táplálék megvonására.



**18. ábra. A műtét után előforduló főbb korai szövődmények**

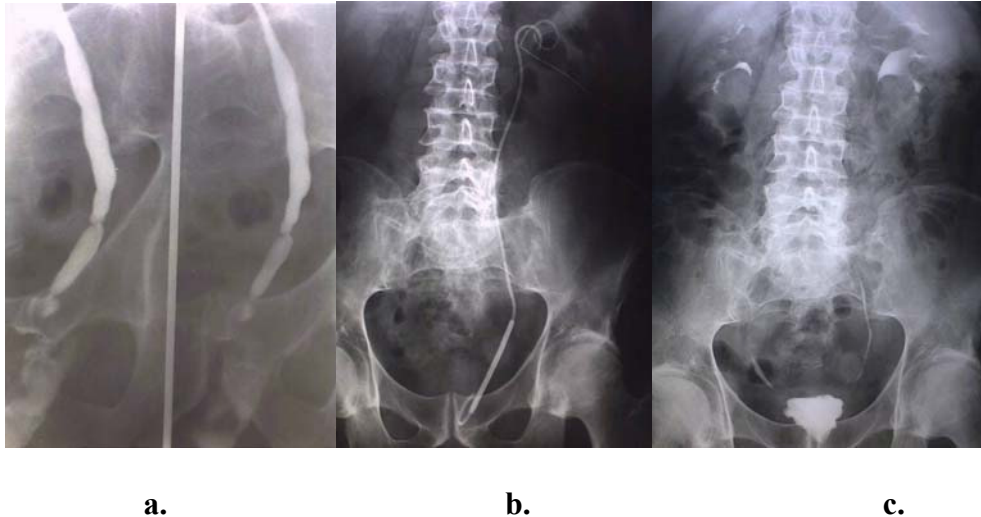


**19. ábra. A műtét után előforduló főbb késői szövődmények**

A korai posztoperatív szakban kialakult haematoma miatt két (0,6%) esetben volt szükség feltáráásra és a haematoma eltávolítására. Megjegyzendő, hogy mindkét beteg szívbetegség (műbillentyű) miatt évek óta antikoaguláns kezelésben részesült.

Hólyagnyaki sérülés 4 (1.2%) betegben fordult elő. Három betegben a patológiai vizsgálat előrehaladott folyamatot igazolt.

A vesevezeték sérülése, következményes részleges occlusio miatt, két betegben (0,6%) posztoperatív kettős J katéter felvezetése történt. Hat hetes sínezést követően a kontroll intravénás urographia mindkét betegben gyógyult állapotot igazolt (20. ábra).



**20. ábra. a. antegrad pyelographia: a bal alsó szakasz ureter sérülését jelzi a töltés során megjelenő paravasatum. b. nativ tg. vizsgálat mutatja az uréter sínezését DJ-val. c. 6 hét után készített intravénás pyelographia ép viszonyokat mutat.**

Késői szövődményként 34 betegben észleltünk közepes, vagy súlyos vizelettartási zavart 311/34, 11%). Az anasztomózis szűkületével összefüggő vizeleti képtelenség, illetve nehezítettség 8 esetben fordult elő (2,5%)(19. ábra).

#### **4.7. Myositis**

Esetünkben a szervre lokalizált prostatacarcinoma sebészi eltávolításával az addig mozgásképtelen, ágyhoz kötött beteg meggyógyult.

A posztoperatív szakban szteroid adagját fokozatosan napi 8 mg-ra csökkentettük. Tehettük ezt azért, mert a beteg napról-napra erősödött, a műtét után pár nappal a lábát

felhúzta, karját a feje fölé emelte, ami addig lehetetlen volt. A gáti seb reakciómentesen gyógyult, a 10. napon elvégzett cystographia az anasztomózis területén ép, gyógyult viszonyokat mutatott, ezért a hólyagkatétert eltávolítottuk. Ezt követően a beteg azonnal kontinens lett és maradt. Segítséggel - de már saját lábán - otthonába távozott (21. ábra). Az eltávolított preparátum szövettani vizsgálata a prosztatata jobb lebenyében igazolta a carcinomát. A bal lebeny, a tok és az ondóhólyagok daganatmentesek voltak (pT1, Gleason-grade 1).

A beteg a műtét óta rendszeres immunológiai és urológiai ellenőrzés alatt áll. Izomereje visszatért, megszokott testsúlyát visszanyerte (a prosztatata műtét után egy hónappal 8 kg-ot hízott), panasz- és tünetmentes, gyógyszert nem szed. Bőrtünetei eltűntek. A korábban végzett tevékenységét – nehéz fizikai munkát is - zavartalanul végzi. Laborleletei rendeződtek, jelenlegi szérums PSA értéke a beavatkozás után fél évvel 0,03 ng/ml.



**21. ábra** A gyógyult betegről két hónappal a műtét után készült felvétel

## 5. Megbeszélés

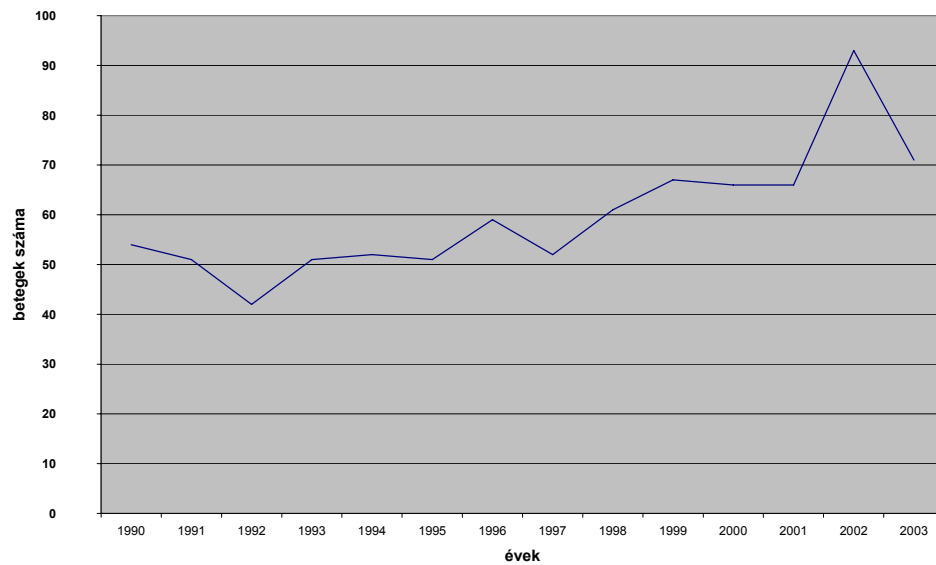
### 5.1. A megye epidemiológiai adatai

A daganatos betegségek miatt bekövetkező halálozás nemcsak országok közötti, de az egyes országokon belül is különbségeket mutathat. Hajdú-Bihar megyében 1994 és 1996 között végzett epidemiológiai felmérés adataiból kitűnik, hogy a 15-64 év közötti férfilakosság körében az országos átlaghoz képest mintegy 7%-os halálozási többlet figyelhető meg. A megyén belül, a keringési rendszer betegségei után a daganatos betegségek okozta mortalitás a leggyakoribb. Bár a daganatos halálozási többlet elsősorban a légzőszervi rosszindulatú betegségek jelentős száma miatt múlja felül az országos átlagot, minden daganatos halálok hozzájárul az epidemiológiai mérőszámok romlásához (4).

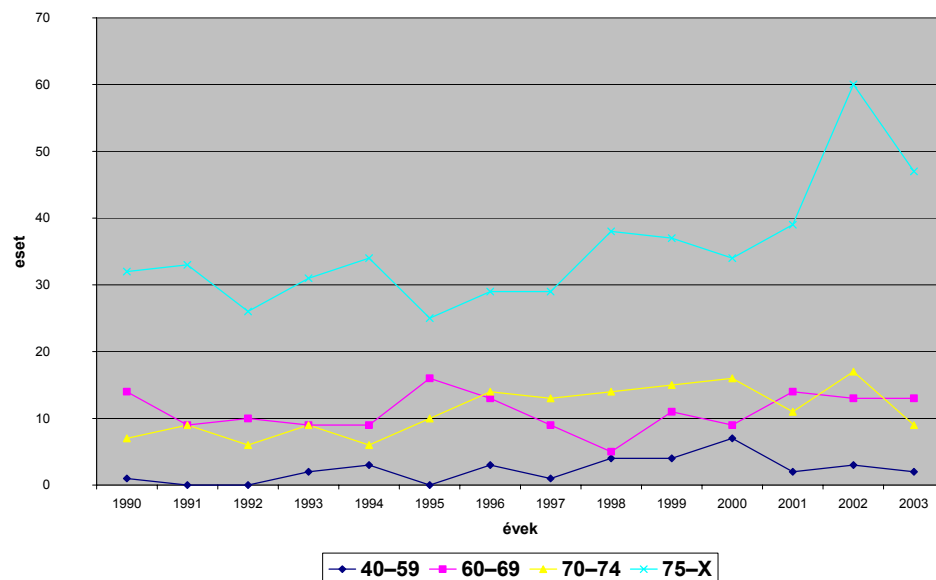
A prosztatatarák területi különbségeit vizsgáló tanulmányban Magyarországon 11 kedvezőtlen és 6 kedvező régiót mutattak ki. A kedvezőtlen területeken él az ország férfi lakosságának 25,6%-a. Hajdú-Bihar megye a prosztatatarák miatti halálozás tekintetében nem tartozik az ország kedvezőtlen területei közé, ugyanakkor a morbiditás korcsoportos elemzéséből kitűnik, hogy Heves, Hajdú-Bihar, valamint Somogy megyében, a fiatalabb korcsoportokban többlet figyelhető meg az országos átlaghoz képest (5).

A magyarországi statisztikai adatok elemzésében hibaként szokott felmerülni, hogy a halál okaként a halottvizsgálatot végző orvos nem minden esetben jelöli meg a daganatos betegséget, bár ez valószínűleg nagymértékben hozzájárult a beteg testi leromlásához és végső soron a beteg halálához. Tekintettel, hogy a prosztatatarák lassan progrediáló daganat, feltehetően ebben az esetben ez még inkább így van. A Hajdú-Bihar megyei halálozási adatokat elemezve, a prosztatatarák több esetben csak második, vagy harmadik betegségként szerepel a halottvizsgálati bizonyítványokon. A megye halálozási adatait, valamint azt, hogy a

halottvizsgálati bizonyítványokon milyen egyéb okok szerepelnek prosztatatarákos betegek esetében a 22./a és 22./b ábrák és a IX. táblázat mutatja.



**22./a. ábra** Prostatata rosszindulatú daganatában meghaltak száma Hajdú-Bihar megyében



**22./b. ábra** Prostatata rosszindulatú daganatában meghaltak száma korcsoportok szerint Hajdú-Bihar megyében

**IX.táblázat. Az elsődleges halálökként feltüntetett betegségek prosztatatarákos betegekben, Hajdú-Bihar megyében. 1990-2003.**

Évek	Elsődleges halálok						Összesen
	daganatok	keringési rendszer betegségei	légzőrendszer betegségei	emésztőrendszer betegségei	erőszakos okok	Egyéb halálok	
1990	-	1	-	-	-	-	1
1991	-	-	-	-	-	-	-
1992	-	-	-	-	-	-	-
1993	-	1	-	-	-	-	1
1994	-	2	-	-	1	-	3
1995	1	5	-	1	-	-	7
1996	2	2	-	-	1	-	5
1997	2	-	-	-	1	-	3
1998	-	-	-	-	1	-	1
1999	-	2	-	-	-	-	2
2000	-	2	-	-	-	-	2
2001	6	4	-	-	-	-	10
2002	6	6	-	-	1	2	15
2003	6	8	1	-	2	-	17
A halottvizsgálati bizonyítványon szerepelt a prosztatata daganat de nem az lett kiválasztva elsődleges haláloknak.							

A prosztatatarák relatíve tünetszegényen alakul ki. Nincsenek specifikus tünetek, melyek korán felhívhatnák a figyelmet a daganat kifejlődésére. A daganat rendszerint csak későn okoz panaszokat, melyek a lokálisan előrehaladott vagy távoli metasztázisok okozta folyamat következményei. Bármely urológiai panasszal orvoshoz forduló beteg esetében kötelező a beteg teljes körű urológiai vizsgálata, mely az ötven év feletti férfiaknál magában foglalja a PSA vizsgálat, a RDV, és transzabdominális ultrahang, szükség esetén TRUH elvégzését is. A vizsgálatok számos esetben vetik fel, vagy igazolják különböző urológiai daganatos betegségek akár egyidejű előfordulását is. Prosztatárak gyanúja miatt vizsgált betegekben 9 esetben észleltük vesedaganat előfordulását. Hét esetben malignus vesesejtes carcinoma, egy esetben extrém méretű kétoldali oncocyoma, míg szintén egy esetben, 56 éves férfi betegünkben, 36 éven keresztül a vesében lévő, addig panaszt nem okozó,

idegentest igazolódott a műtéti beavatkozás során. Irodalmi ritkaságként közölt esetünkben évekkorábban végzett vesemedence-plasztika alkalmával, a vese üregrendszerében hagyott törlőkendő keltette vesedaganat gyanúját (24-26).

A korai, szervre lokalizált daganat jobban kezelhető és a kezelés eredményeképpen a prognózis is jobb. Bizonyítja ezt a radikális prostatectomiák számának folyamatos emelkedése, mellyel teljes gyógyulás is elérhető. A szűrőprogramok során több nehézség vetődött fel, melyek oka részben a diagnosztikai eszközök alacsony specificitásában és szenzitivitásában keresendő. A diagnosztika fejlesztésének, fejlődésének célja kettős. Egyrészt az álnegatív esetek számának csökkentése, másrészt a betegek felesleges megterhelésének, a kivizsgálás okozta morbiditás csökkentése. Bizonyítottá vált, hogy a leghatásosabb diagnosztikai eljárás a korai rákok kimutatására a rectális digitális vizsgálat és a PSA együttes alkalmazása, valamint ezek pozitivitása esetén végzett transrectális ultrahang vezérelt prosztatavékonytű biopszia (27-29).

## **5.2. Diagnosztika**

### **5.2.1. PSA**

A PSA rutinszerű alkalmazására az 1980-as évek végétől kezdődően került sor. A marker bár nem daganatspecifikus, mégis napjaink egyik legjobb tumormarkerének bizonyult. A PSA, mely egy Serin-proteáz a plazmában szabad és kötött formában fordul elő. Az ún. kötött alak proteáz inhibitorokhoz, alpha2-macroglobulinhoz (PSA-MG), valamint alpha1-antichymotrysinhez (PSA-ACT) kapcsolódik és mintegy 65-90% fordul elő, míg a szabad forma kb. 10-35%-ban található meg a plazmában (30).

A marker pozitív prediktív értéke 4-10 ng/ml szérumszint esetén 25-35%, míg 10 ng/ml feletti koncentráció esetén 50-80% között van (31,32). A PSA szérum küszöbszintjének csökkentésével a találati arány növelhető, ugyanakkor felvetődik, hogy hatására növekszik a

klínikailag nem jelentős daganatok aránya a felfedezett rákok között. Ma átlagosan a különböző vizsgálómódszereket és az életkort is figyelembe véve a 4 ng/ml alatti szérumszintet tekintjük negatívnak. E feletti szérumszint esetén indokolt a kivizsgálás további lépéseként a prosztatából történő mintavétel. Individuálisan a normálértéktől kisebb PSA esetében is ajánlható a biopszia. A 3-4 ng/ml közé eső PSA szint esetében ugyanis 21,5%-ban, 2-3 ng/ml közötti PSA szint esetében 14%-ban találtak daganatos elváltozást (33). Ezek az adatok is igazolják a kivizsgálásban az RDV nélkülözhetetlen szerepét. Bár a vizsgálóeljárás szubjektív, a negatív PSA melletti daganatok egyedüli felfedezési esélyét rendszerint ez adja.

Több szerző vizsgálta a PSA normál és patológiás szérumszintjét befolyásoló tényezőket. Hazánkban Romics és munkatársai közöltek vizsgálatokat a PSA szint változásáról prosztatata hyperplasiás és prosztatatarákos betegekben. A marker szérumszintjét befolyásolja az életkor, a beteg etnikuma és a prosztatata térfogata is (34,35). A szérumszint emelkedését tapasztalhatjuk benignus prosztatata hyperplasiában, a prosztatata acut gyulladása és prostatocarcinoma esetében egyaránt. Ugyanakkor a szérumszint emelkedését okozhatja a prosztatán vagy a végbélen keresztül végzett különböző eszközös beavatkozások, valamint akár a prosztatata fizikális vizsgálata is (36-40).

A fenti nehézségek ellenére a prosztatata rosszindulatú elváltozásának rizikója szoros összefüggést mutat a szérumszintjével, klinikai hasznosságát több vizsgálat igazolta (41-43). A specificitás és szenzitivitás növelése érdekében a PSA értékelésénél több szempont vehető figyelembe.

### **5.2.2. PSA denzitás**

Az un. szürke zónába tartozó PSA értékek (4-10 ng/ml) háttérében a prosztatata volumenének növekedéséből, a benignus szövetburjánzásból adódó emelkedés állhat. A prosztatata ultrahang vizsgálattal mért térfogatának és a PSA értéknek a viszonyításából nyert

érték az ún. PSA denzitás. Elsősorban nagy volumenű prosztatata esetében lehet hasznos a PSA denzitás kiszámítása (44). Amennyiben a PSA denzitás értéke meghaladja a 0,15 értéket ajánlott a biopszia elvégzése a gyanús tartományba eső PSA érték esetében. Mivel a PSA termelésében szerepet játszó prosztatata epithelium döntő része a transitionális zónában helyezkedik el BPH esetében, a mérőszám még pontosabbá tehető a transitionális zóna térfogatának figyelembe vételével (45,46).

### **5.2.3. PSA velocitás**

A PSA szint időbeni változása az egyes mérések között a PSA velocitás. Normál értéke mintegy 0,75 ng/ml/év. A fiziológiás emelkedéstől eltérő növekedés mértéke negatív tartományban lévő PSA szintek esetében is indikációja lehet a biopszia elvégzésének (47).

### **5.2.4. Szabad/Kötött PSA arány ( F/T PSA)**

A PSA különböző molekuláris formái (PSA- ACT, PSA-MG, PSA), ezek egymáshoz viszonyított aránya alacsonyabb prosztatatarák esetében, míg benignus elváltozás esetén magasabb (48,49). Betegeinkben a <0,19 értéket tartottuk pozitívnak.

A szabad/kötött PSA arány leginkább a 4-10 ng/ml közötti szérums PSA (szürke zóna) értékek esetén képes a malignus és benignus elváltozások megkülönböztetésére, ezzel a felesleges biopsziák számának csökkentésére (50).

### **5.2.5. Korspecifikus PSA**

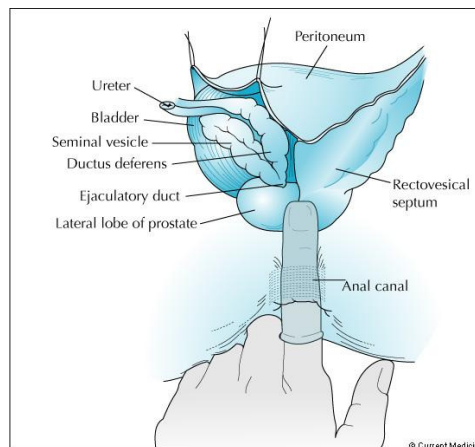
Az életkor függvényében más és más küszöbértékeket kell figyelembe vennünk. Az ún. korspecifikus PSA alkalmazásával növelhető a PSA érzékenysége és specificitása. Fiatalabb korban alacsonyabb (<4 ng/ml), míg idősebb korban magasabb szérums PSA (> 4ng/ml) tekinthető normálértéknek (51)(X.táblázat).

## X. táblázat. Alkalmazott korspecifikus normálértékek.

PSA életkor szerinti normálértékei	Roche Elecsys 2010
Életkor	Referencia tartomány
<40 év	<1,4 ng/ml
40-50 év	<2 ng/ml
50-60 év	<3,1 ng/ml
60-70 év	<4,1 ng/ml
>70 év	<4,4 ng/ml

### 5.2.6. Rectális digitális vizsgálat (RDV)

A RDV ma is nélkülözhetetlen a prosztaták diagnosztikájában. A daganatok jelentős része a perifériás zónában helyezkedik el, mely a végbélen keresztül tapintható (23. ábra). Az értékelést nagymértékben befolyásolja a vizsgáló tapasztalata, így a RDV érzékenysége, specificitása alacsony. A tapintással észlelt elváltozások kb. 50%-ában igazolódik daganat a biopszia során. Ennek ellenére minden tapintással észlelt abnormalitás esetén ajánlott a biopszia elvégzése, mivel a daganatok mintegy 25%-ában negatív PSA érték mellett találhatunk prosztatát. A RDV-tal diagnosztizált daganatok mintegy 50%-a előrehaladott stádiumú a felfedezés pillanatában (52,53).



23. ábra. Forrás: Current Medicine.

### **5.3 A 4 ng/ml alatti szérumban PSA szint mellett felfedezett prosztatarák jellegzetessége betegeinkben.**

A PSA vizsgálatával a daganat korábban fedezhető fel. A prosztatarákos betegek szérumban a PSA szint általában már a felfedezés előtt, évekkel korábban magasabb értéket mutat. A negatív PSA értékkel rendelkezők közül ma még nem tudjuk azokat a betegeket kiemelni, akikben a daganat kifejlődése megindult, különösen nehéz ez abban az esetben, ha az elváltozás fizikális vizsgálattal sem ismerhető fel.

Több tanulmány vizsgálta a 4 ng/ml alatti PSA szintnél felfedezett rákok jellegzetességeit. Felvetődik a kérdés, hogy az alacsony PSA szint mellett meglévő rákok milyen jelentőséggel bírnak. Az ún. szignifikáns és nem szignifikáns daganatok differenciálása a biopsziás minta szövettani vizsgálata alapján rendszerint nem könnyű feladat. A leggyakrabban figyelembe vett szempontok, hogy a random módon vett minták közül hány anyagban igazolódik a daganat, milyen a tumoros szövethenger hossza, valamint a daganat differenciáltsági foka. Radikális prostatectomiát követően a daganat térfogata, valamint differenciáltsága alapján szintén megkülönböztethetünk szignifikáns prosztatarákot. Rendszerint a 0,5 ml-t meghaladó térfogatú, valamint >7 Gleason pontértékű daganatok sorolandók ebbe a kategóriába (54).

Epstein és mts. vizsgálataikban a daganatok méretét és grádusát vizsgálva, a PSA alapján felfedezett rákok 80-90%-át klinikai jelentőséggel bíró elváltozásnak találták. Patológiai jellegzetességük (méret, grádus) alapján ezek a daganatok közelebb álltak a korábban rectális digitális vizsgálattal felfedezett daganatokhoz, mint a transurethrális reszekció során felfedezett, ún. incidentális rákokhoz (55).

Catalona és mts. prosztatarák szűrés során 22%-ban találtak prosztatarákot olyan betegeknél, akikben a PSA szint 2,6-4 ng/ml volt. A betegek fizikális vizsgálata nem utalt daganatra. A radikális prostatectomián átesett betegek között 81%-ban a daganat szervre

lokalizált volt. 17%-ban találtak klinikailag szignifikáns daganatot, figyelembe véve a daganat méretét és grádusát (56).

Schröder és mts. prosztatatarák- szűrés során a 4 ng/ml-nél alacsonyabb PSA szint alatt felfedezett daganatok 50%-át találtak klinikailag szignifikánsnak (Gleason grade 7 vagy nagyobb, Gleason komponens 4 vagy 5 ). Az értékelésben figyelembe vették a pozitív tapintási lelet miatt indikált mintavételeket is. Erre vezethető vissza a klinikailag jelentős daganatok magas aránya (57,58).

Carter és mts. vizsgálataikból azt a következtetést vonták le, hogy a PSA küszöbérték csökkentése, illetve a daganat kimutatására tett próbálkozás negatív tartományba eső PSA értékek esetében elsősorban a fiatalabb életkorban hozzák meg a kezeléssel járó kívánt előnyt (59,60).

A PSA szenzitivitásának javítására alkalmazott eljárás a korszpecifikus PSA értékek figyelembe vétele. A fiatalabb életkorban az alacsonyabb szérumszűrés szint növeli a klinikailag jelentőséggel bíró rákok felfedezését. A magasabb szérumszűrés alkalmazása idősebb életkorban a kivizsgálással kapcsolatos morbiditás csökkenését eredményezi (X. táblázat).

A  $\leq 4$  ng/ml PSA szint mellett, prosztatatarák gyanúja miatt vizsgált betegeinkben (n=82), a 40-50 év közötti korosztályba tartozó 9 beteg közül 2 betegben nem történt volna mintavétel, ha a X. táblázat szerinti korszpecifikus értékeket alkalmazzuk. A szövettani vizsgálat mindkét betegben tumorra negatív volt. Az 50-60 évig terjedő korcsoportba 26 beteg tartozott. Ezek között 11 betegben nem történt volna mintavétel a korszpecifikus értékeket alkalmazásával. A 11 beteg közül 2 betegben a szövettani vizsgálat daganatot igazolt. A 60-70 év közötti korosztályba 20 eset tartozott, melyek a korszpecifikus érték alapján nem kerültek volna biopsziára. Ebben a csoportban 2 betegben tudtunk prosztatatarákot kimutatni. A 70 év fölötti korcsoportba 27 beteg tartozott. Ebben a betegcsoportban 7 prosztatatarák igazolódott. A

korspecifikus értékeket figyelembe véve a 82 biopsziából 60 mintavétel nem történt volna meg, mellyel összesen 11 daganat nem került volna kimutatásra. A Gleason értékek alapján a 11 daganatból 1 volt szignifikáns (Gleason score 9), ugyanakkor a radikális prostatectomia szövettani vizsgálata további három betegben igazolta szignifikáns daganat előfordulását. Ha a Gleason pontértékek mellett a becsült tumor térfogatot is figyelembe vesszük, ebben az esetben további 7 esetben vetődött fel szignifikáns daganat a biopsziászott betegek között (17/8, 47%). Az RPP-val kezelt 17 betegben a patológiai stádiumot, a tumor térfogatot és a Gleason pontértéket figyelembe véve 10 esetben találtunk jelentős, azaz szignifikáns daganatot.

A PSA specificitásának növelésére alkalmazott teszt a szérumban szabad és kötött PSA arányának meghatározása. Betegeinkben (n=82) a 0,19 F/T PSA ráta alatti érték volt pozitív. Bár az F/T PSA ráta alkalmazása elsősorban az úgynevezett szürke zónában lévő PSA érték (4-10ng/ml) esetén informatív, alkalmazására alacsonyabb szérumszintű esetekben is történtek vizsgálatok (61,62).

Betegeinkben 33 esetben (82/33) volt ismert az F/T PSA arány a biopszia előtt. 30 esetben 0,19ng/ml alatti értéket találtunk. A mintavétel 6 esetben (30/6) igazolt daganatot. Abban a 3 esetben, amelyben az F/T PSA arány negatív volt 1 esetben (3/1) igazolódott prosztatarák.

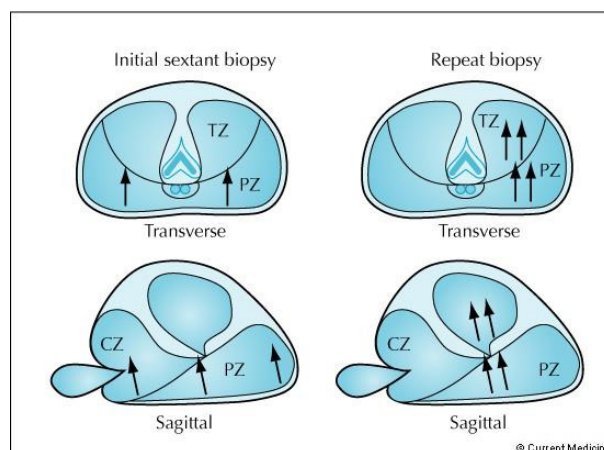
A rutinszerűen alkalmazott 4 ng/ml szérumban PSA szint a marker szenzitivitását és specificitását figyelembe véve megfelelő küszöbérték. A korspecifikus PSA értékek alkalmazása segít a mintavétel indikációjának felállításában szérumban 4 ng/ml- alatti PSA esetében. A felfedezett és megoperált esetek között a klinikailag jelentős daganatok előfordulása magas. A biopszia alapján vélt kedvezőbb prognózis ellenére, a radikális prostatectomia során gyakori a rosszabb prognózisú, akár a szerv határait is túllépő daganat előfordulása. Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy 4 ng/ml alatti szérumban PSA esetében

több szempontot kell figyelembe vennünk a betegek kivizsgálásában, a prosztata biopsziák, valamint a radikális prostatectomiák indikációjának felállításában (63).

## 5.4. Transrectális Ultrahang, Képképző eljárások

### 5.4.1. A prosztata zonális anatómiája

TRUH alapján régebben egy belső és egy külső, un. perifériás területet különítettek el. A TRUH felbontóképességének javulásával alakult ki az új zonális anatómia. Megkülönböztethetünk un. centrális (CZ) és perifériás (PZ) zónákat, valamint egy anterior elhelyezkedő un. tranzicionális(TZ) zónát mely a prosztata húgycsőközeli részét képezi. A CZ és a PZ rendszerint homogén echogenitású, míg a TZ gyakrabban heterogén echogenitásúként jelenik meg az ultrahangképen (24 ábra).



24. ábra. Forrás: Current Medicine

A prosztatarák megjelenése bár változatosságot mutat, rendszerint echószegény gócként jelenik meg a periférián (64,65). A tapintható tumorok mintegy 80%-a, míg a nem tapintható elváltozások kb. 50%-a echószegény. A TZ zónában elhelyezkedő tumorok kb. 80%-ban izoechogének, míg a PZ zónában az izoechogen tumorok aránya kb. 30-50% (66).

Bár az echoszegény gócból történő mintavétel során a tumor jelenléte kétszer valószínűbb, ha csak az echoszegény területekből vennénk mintát, a tumorok kb. 25-50%-át nem tudnánk kimutatni (67,68).

## **5.4.2. A TRUH és prosztatata biopszia**

### **5.4.2.1. Indikáció**

A prosztatata ultrahang képe nagy változatosságot mutat. A daganatok egy része általában echoszegény területként jeleníthető meg a periférián, ugyanakkor számos esetben találkozunk homogén, echogenitásbeli különbségeket nem mutató prosztatával, melynek biopsziája a daganatot igazolja. Különösen jellemző ez a korai, kisméretű rákok esetében. Tekintettel az UH kép alacsony specificitására a direkt, echoszegény gócból biopsziája mellett egyre nagyobb számban terjedtek el az un. szisztémás mintavételek, melyek az egész prosztatata térképszerű mintavételére törekedtek.

Az un. szisztémás prosztatata biopszia Hodge és munkatársaitól ered. A leírt technika módosítását a későbbiekben több szerző javasolta (64). Ezek célja az álnegatív esetek számának csökkentése volt. A biopszia elvégzésekor törekedni kell a mintavétel okozta morbiditás csökkentésére, ugyanakkor a minél optimálisabb, a patológus számára megfelelő mennyiségű anyag vételére. Sok esetben annak eldöntése viszonylag egyszerű, hogy mikor kell elvégezni a mintavételt. Annál nehezebb azt eldönteni, hogy mikor nem szükséges a biopszia. Az indikációt képezheti az emelkedett PSA szint, a pozitív RDV, avagy TRUH során észlelt tumorra gyanús elváltozás is.

Általában a 4 ng/ml felett PSA szintet tekintjük a normál érték felső határának. E feletti szérumszint esetén indokolt a mintavétel. Individuálisan a normálértéktől kisebb PSA esetében is ajánlható a mintavétel. 3-4 ng/ml közé eső PSA szint esetében ugyanis 21,5%-ban, 2-3 ng/ml közötti PSA szint esetében 14%-ban találtak daganatos elváltozást(57).

A biopszia indikációját képezheti továbbá a korábban negatív biopszia után is fennálló gyanú, valamint a megelőző mintavétel során a szövettani vizsgálatban észlelt daganatot megelőző állapot (pl. PIN, tumorra gyanús szövettani lelet) valamint a daganat gyanúját felvető szövettani kép jelenléte is.

#### **5.4.2.2. A beteg előkészítése**

Ma a mintavételek leginkább elfogadott módja a transrectális ultrahangcélzással végzett vékonytű biopszia. A TRUH elterjedése előtt a perineálisan végzett beavatkozás volt a gyakoribb. Az ultrahang elterjedése, valamint az ultrahangvizsgálatban szerzett jártasság megszerzése tette lehetővé, hogy a prosztatata képi megjeleníthetőségét felhasználva a transrectális mintavétel elterjedjen.

A rectumon keresztül, vagy perineálisan végzett beavatkozás egyik leggyakoribb szövődménye a prostatitis, súlyosabb esetben a bakteriális sepsis. A szövődmény előfordulása csökkenthető antibiotikum-profilaxissal (69).

Amennyiben a beteg vérzékenységre hajlamos, vagy véralvadást befolyásoló gyógyszerkészítményt szed, a mintavétellel együtt járó vérzéses szövődmények száma emelkedhet.

A betegek bélelőkészítést a beavatkozás előtt nem igényelnek. Ugyanakkor rendkívül fontos a beteg körültekintő felvilágosítása, felkészítése a beavatkozásra. A megfelelően felvilágosított, nyugodt, kooperáló betegben a mintavétel eredményesebb.

Beöntés adásával a szövődmények előfordulási esélye nem csökken, viszont az ultrahang képalkotása kitisztított bél esetén jobb, kevesebb a mintavételt zavaró artefactumok jelenléte. A beöntés adása az infekciót, ezzel a prostatitis kialakulását nem csökkenti (70,71).

A beavatkozás rutinszerűen nem igényel érzéstelenítést. A szűrés előtt adott Lidocainos infiltráció érzékenyebb betegek esetében könnyebben kivitelezhetővé teheti a szűrésokat és ezzel növelheti eredményességét (72,73).

A mintavétel elvégzése kontraindikált akut prostatitis, manifeszt, tüneteket okozó húgyúti infekció esetén.

#### **5.4.2.3. Direkt biopszia**

A mintavétel során csak és kizárólagosan a tapintással, vagy ultrahang kép alapján gyanúsnak ítélt területből veszünk mintát. Az echószegény terület mintavétele során kétszer gyakoribb a daganat jelenléte, mint a izoechogen területekben (74). Ugyanakkor a direkt biopsziával a daganatoknak csak mintegy 50%-t tudnánk kimutatni.

#### **5.4.2.4. Random biopszia**

A sextáns biopszia elterjedésével a direkt biopszia jelentősége csökkent. Sokkal inkább a szisztémás mintavételek kiegészítése esetén jön szóba, ha a prosztatán belül látott echószegény góc kívül esik a random mintavétel területeiből. Hodge és mts. által leírt un. sextáns mintavétel során parasagittálisan mindkét oldalon 3-3 mintavétel történik apicálisan, középen és bazálisan. A direkt biopsziával összehasonlítva a mintavétel előnyeit több vizsgálat is bizonyította (75,76). A sextáns mintavétel ugyanakkor mintegy 15-34%-ban fals negatív eredményt mutat (77,78). A sextáns biopszia érzékenysége a prosztatarák elhelyezkedésének függvényében széles határok között változhat (79).

## **5.5. A prosztatata biopszia találati arányának növelése. A PET szerepe a korai prosztatatarák diagnosztikájában**

A találati arány növelése érdekében az eredeti biopsziás technika több típusú változtatását javasolták és próbálták ki. A tradicionális sextáns biopszia kevésbé alkalmas a perifériás területek mintázására, különösen nagy volumenű prosztatata esetében. Mivel a rákok mintegy 70%-a a periférián foglal helyet, így nem meglepő, hogy az ismételt biopsziák találati aránya a 20%-ot is meghaladja. A standard mintavétel nem képes a transitionális zónában, valamint anterior zónában elhelyezkedő daganatok felfedezésére sem. Az újabban alkalmazott biopsziás sémák egyik vonulata volt a mintavételek, azaz a szúrások számának emelése. Nem egyértelműen bizonyított, hogy az ilyen módon elért találati arány növekedése önmagában a több mintának, vagy az addig, azaz a standard mintavételi eljárás során nem mintázott területek szúrásának köszönhető-e (80-82).

A nagyobb mintavételi szám -12-16-18 szúrás- a felfedezési arány növekedését hozta. Egyértelműen összefüggés mutatkozott a nagyobb volumenű, elsősorban 50 gramm feletti prosztaták esetében a nagyobb mintavételi szám és a találati arány között. Az Eskew és mts. által alkalmazott ún. 5 régió biopszia, 13-18 mintavétellel 40% -os találati arányt igazolt. Kimutatták, hogy a standard mintavételi eljárással a rákok kb. 35%-a nem került volna felfedezésre. A leghasznosabbnak az új mintavételi eljárás a 10 ng/ml alatti PSA szinttel rendelkező betegek esetében bizonyult. A módszer hátrányaként említik, hogy a mintavételeket minden esetben fekvőbetegként, intravénás szedációban végezték. Mivel a legtöbb komplikáció- elsősorban vérzés, illetve posztoperatív fájdalom- a húgycsőközeli rész biopsziája miatt mutatkozott, valamint, hogy a mintavételek itt igazoltak legkevesebb esetben daganatot, ennek a régióknak az elhagyását javasolták a protokollból (83).

Presti és mts. 42%-os találati arányt értek el 10 mintavételi eljárással (84). A mintavételi protokollban 4 laterálisan elhelyezett szúrást javasoltak bazálisan és a középső

harmadban, valamint ha a prosztata volumene meghaladta az 50 g-t akkor a transitionális zóna biopsziájával egészítették ki a mintavételt.

Ravery és mts. 10 mintavételt alkalmazva 7%-os növekedést észleltek a találati arányban negatív RDV, 10 ng/ml alatti PSA és 50 g feletti térfogatú prosztata esetén (85). Véleményük szerint a találati arány növelése érdekében kevésbé a mintavételek száma, mindinkább a mintázott prosztatatereület, valamint a rectális UH fej szögének változtatása a fontos.

Ma a legelfogadottabb mintavételi mód a kiegészítő szúrásokkal alkalmazott sextáns mintavétel. A kiegészítő szúrásoknak leginkább a bazális prosztatatereületet laterálisan, míg az apicális területe mediálisan kell érinteniük. A kiterjesztett biopsziák ellenére a fals negatív esetek továbbra is megoldandó problémát jelentenek a prosztatarák diagnosztikájában. Több vizsgálat igazolta, hogy a megismételt biopsziák találati aránya 20-40% között mozog (86-88). Az ismételt mintavételekkel felfedezett daganatok jellegzetességeiket figyelembe véve nem különböznek az első szúrás során felfedezett rákoktól, többségük hasonlóan szignifikáns daganatnak bizonyul (89).

Kérdés, hogy a funkcionális képalkotó eljárások mennyiben segítik a daganat felfedezését. A PET-technika az anatómiai képalkotó módszerekkel szemben a szöveti biokémiai történések leképezésével lehetőséget biztosít a kórfolyamatoknak olyan korai fázisban történő kimutatására, amikor a következményes strukturális eltérések még nem alakultak ki. A PET vizsgálat érzékenységet nagymértékben befolyásolja az alkalmazott radiopharmakon specificitása. A PET vizsgálatok széleskörű elterjedése ellenére az urológiai gyakorlatban relatíve kevés tapasztalat áll rendelkezésre, különösen a prosztatarák vonatkozásában.

A prosztatarák kiterjedtségének, valamint a terápia eredményességének vizsgálatára elsőként [<sup>18</sup>F]fluoro-dezoxi-glukóz (FDG-PET) vizsgálatok történtek. A jól differenciált

tumorerok alacsony FDG felvétele, valamint a radiopharmakon gyors kiválasztódása a vizelettel több technikai nehézséget vetett fel, mely az FDG vizsgálatokat nem tette alkalmassá a korai prosztatarák kimutatására. A rákos folyamat és az egyidejűleg jelenlévő benignus prosztata hyperplasia FDG felvétele közel azonos, mely miatt a vizsgálat specificitása nem kellően magas (90,91).

Az utóbbi években, a sejtmembrán bioszintézisében, valamint oxidatív folyamatokban szerepet játszó új molekulák alkalmazásával történtek PET vizsgálatok. A <sup>11</sup>C- Cholin (CHOL-PET) specificitása meghaladta a hagyományos anatómiai képalkotó eljárásokét és alkalmasnak bizonyult a primer daganat és a metasztázisok kimutatásában is. Jong és munkatársai a definitív kezeléseket után előforduló recidívák vizsgálatában alkalmazták a jelzett Cholint. Radioterápiát követően 78%-ban, radikális prostatectomia után 38%-ban mutatta helyesen a vizsgálat a recidíva megjelenését (92). A CHOL-PET hatásosnak bizonyult a preoperatív staging esetén is.

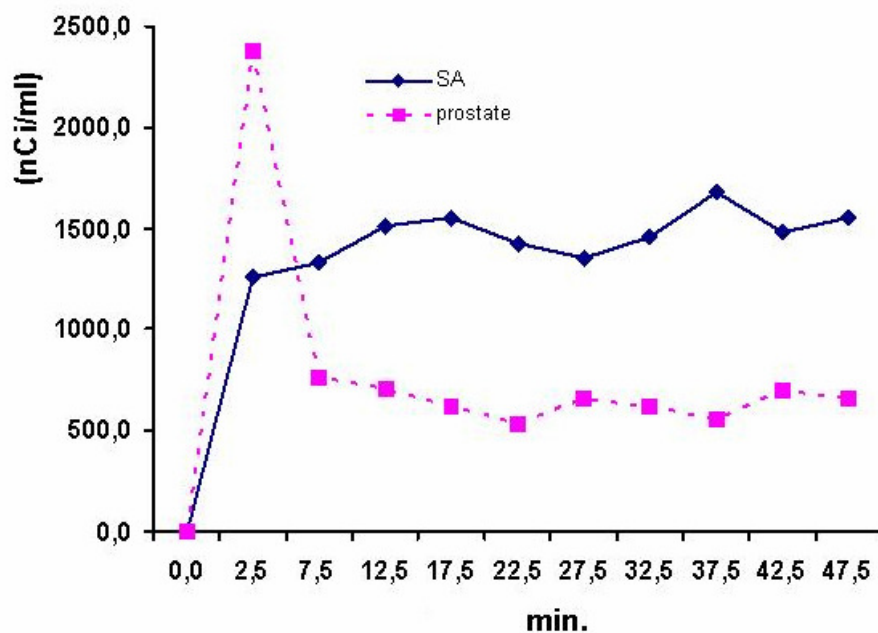
A <sup>11</sup>C-Acetát (AC-PET) PET vizsgálatok érzékenysége szintén felülmúlta a hagyományos képalkotás érzékenységét. Az FDG-PET vizsgálatokkal összehasonlítva az AC-PET magasabb érzékenységgel jelezte mind a lokális folyamatot, mind a távoli áttétek jelenlétét.

Kötzerke vizsgálataiban az AC-PET és a CHOL-PET eredményességét vizsgálta. Mindkét radiopharmakont azonos mértékben találták alkalmasnak a primer prosztatarák és metasztázisainak kimutatásában (93-95).

Az methionint elsőként Nilsson vizsgálta mint lehetséges radiotracer kimutatott prosztatarák monitorizálásában. A csont és a lágyszövet metasztázisok kimutatásában magas érzékenységűnek bizonyult a MET-PET, valamint a hormonterápiát követően a radiopharmakon felvétel szignifikáns csökkenését észlelték a kimutatott daganatos gócból (96). Nunez és munkatársai progresszív metasztatikus prosztatarákban vizsgálták és

hasonlították össze az FDG-PET és MET-PET érzékenységét. Az FDG-PET érzékenysége 48%-osnak bizonyult a MET-PET 72%-os érzékenységével szemben. A MET-PET szignifikánsan több gócot volt képes jelezni a betegekben (97).

Vizsgálatainkban elsőként alkalmaztuk a MET-PET -t primer, szervre lokalizált prosztaták kimutatásában. A methionin akkumulációja a szövetekben elsősorban a szöveti perfúziótól, valamint a sejtmembránok  $\alpha$ -típusú aminosav-transportmolekuláinak sűrűségétől függ. A BPH és a tumoros területek methionin felvétele jelentős különbséget mutat. A radiopharmakon akkumulációja magasabb a rákos gócban, mint a gócot körülvevő normál vagy hyperpláziás szövetekben (98). A prosztata methionin felvétele magas a tracer beadása utáni első percekben. A kezdeti magas koncentrációt követően a vér methionin koncentrációjának csökkenésével a prosztatában észlelt aktivitás is gyorsan csökken, kivéve a magas aktivitású daganatos területekét (25. ábra). Ez a jelenség képezi az alapját a daganatra gyanús, valamint a prosztata egyéb területei elkülönítésének (99). Vizsgálatainkban alkalmazott módszer elsősorban nagy térfogatú prosztata esetében tűnik ígéretesnek. Az átlagos prosztata térfogat a 87,5 ml volt a MET-PET pozitív és 47,3 ml a MET-PET negatív esetekben. A vizsgálatainkba bevont betegek átlagos PSA értéke alacsony volt, mely jellemzően általában kisebb tumor térfogattal jár együtt. A magasabb találati arány eléréséhez a MET-PET által jelezett prosztata szegmens többszörös mintavételét tartottuk szükségesnek. Feltételezve, hogy a képkötő eljárás magas érzékenységgel a rákos területet mutatja, a megismételt mintavételekkel magas találati arányt sikerült elérnünk (46%). Vizsgálataink alátámasztják továbbá, hogy az 50 perces dinamikus adatgyűjtés több mint elegendő a rákos gócra gyanús területek kimutatására (25. ábra).



**25. ábra. Az aktivitás-koncentráció az idő függvényében a prosztatában és a tumorra gyanús gócban (SA).**

Eredményeink alapján állíthatjuk, hogy a MET-PET vizsgálat alkalmas az 5 mm-nél nagyobb primer rákos gócok kimutatására, ha a tracer felvétele megfelelő mennyiségű a vizsgált területben. Különösen biztató, hogy betegeink között nem fordult elő negatív MET-PET és pozitív biopsziával rendelkező eset, bár az alacsony esetszám alapján ennek lehetősége nem zárható ki. A MET-PET pozitív és biopszia negatív esetek előfordulása további vizsgálatok szükségességét veti fel. Ezek háttérében a mintavételi technika hiányosságain túl a daganat jellegzetességében, nagy valószínűséggel differenciáltságában rejlő okok állhatnak.

Összességében vizsgálataink alapján kijelenthetjük, hogy a MET-PET vizsgálat és ennek segítségével végzett célzott prosztatata vékonytű biopszia hatékony módszer a primer prosztatarák kimutatásában.

## **5.6. Staging, képalkotó eljárások**

A staging kettős szerepet tölt be. Egyrészt a prognózis megítélésében, másrészt a terápiás lehetőségek közötti döntésben is fontos a daganat stádiumának meghatározása.

A kuratív jellegű beavatkozást abban az esetben célszerű indikálni, ha a műtéttel a beteg daganatmentessé tehető. Amennyiben a folyamat lokálisan előrehaladott, avagy távoli áttéteket tudunk kimutatni, a lehetséges kezelési eljárások között a sebészi kezelés háttérbe szorul és a palliatív kezelési eljárások jönnek elsődlegesen szóba.

A prosztatatarák kiterjedtségének megítélésében rendszerint több vizsgálat elvégzése után nyilatkozunk. A képalkotó eljárások mellett prognosztikai faktorok segítenek a klinikai stádium meghatározásában. Sajnos sok esetben tapasztaljuk a klinikai és a majdani patológiai stádium különbözőségét, mely az esetek többségében úgynevezett understagingben nyilvánul meg. A RDV, a szérum PSA, a prosztatata biopszia grade vagy Gleason értéke, az elvégzett regionális lymphadenectomia és a képalkotó eljárások együttesen, vagy külön-külön értékelve adhatnak információt a prognózist, valamint a kezelési módot illetően.

### **5.6.1. RDV**

A RDV a stádium meghatározás durva módszere, mely az esetek jelentős részében úgynevezett understaginget jelez. A vizsgálat a vizsgáló szubjektivitása miatt nem alkalmas módszer önmagában a pontos klinikai stádium meghatározásra (100,101).

### **5.6.2. PSA**

A PSA hasznos adat a stádium meghatározásában de tekintettel az egyes stádiumok közötti átfedésre önmagában nem alkalmas a pontos stagingre. A 4 ng/ml alatti szérum PSA szint esetében a betegek 80%-ában szervre lokalizált daganatot talál a patológiai feldolgozás.

A 4-10 ng/ml közötti PSA szint esetében 66%-ban, míg 10 ng/ml feletti szérums PSA-nál kevesebb, mint 50%-ban tudtak szervre lokalizált daganatot kimutatni. 20 ng/ml feletti szérums PSA-nál a betegek közel 20%-ban, míg 50 ng/ml feletti értéknél 75%-ban tudtak nyirokcsomó áttéteket kimutatni (102-104).

### **5.6.3. Grade**

A biopsziák grade és Gleason értéke fontos prognosztikai adat. A magasabb grade érték (anaplasticus) önmagában általában rosszabb prognózissal jár. Mivel a biopsziás mintákban sok esetben nem egy grade értékre jellegzetes eltérés figyelhető meg a mirigy struktúrában, ezért alkalmazzák az ún. Gleason score értéket, mely a mintában fellelhető két domináns grade érték összegével adja meg a daganat differenciáltsági fokát. A Gleason score 7 feletti érték esetében a prognózis nem jó (105,106).

### **5.6.4. Nomogramok**

A klinikai stádium meghatározását, valamint a prognózis megítélését nagyban segítette, az ún. nomogramok alkalmazása. Nagy számú radikális prostatectómiával kezelt beteg adatait alapul véve elsőként Partin alkalmazta a betegek preoperatív stádiumának meghatározására, valamint a prognózis megítélésére. A táblázat használata segíthet a betegnek és kezelőorvosának a döntésében a terápiai lehetőségek között (107,108).

## **5.7. Képalkotás**

A képalkotó eljárások között a leggyakrabban alkalmazott vizsgálatok a kismedencei computer tomographia és a mágneses rezonancia vizsgálat, valamint a TRUH. Saját vizsgálatunkban a preoperatív CT-vizsgálat szenzitivitását és specificitását vizsgáltuk a prostatocarcinoma extraprostatikus terjedésének megítélésében. Eredményeink alapján a CT-vizsgálat érzékenysége nagyon alacsony (nem haladta meg a 20%-ot), míg specificitása

magas (97-100%) volt. Más szerzők a CT-vizsgálat érzékenységét ennél magasabbnak (30-50%) találták (109, 110).

Az általunk végzett CT vizsgálat szenzitivitását összehasonlítva más képalkotó eljárásokéval azt mondhatjuk, hogy a CT-vizsgálat érzékenysége lényegesen alacsonyabb. Eseteinkben a CT-vizsgálattal sok esetben alábecsültük a tumor stádiumát és nem mutattuk ki a szerven kívülre terjedést. A prosztatátok beszűrtségét 30, a vesicula seminalis daganatos érintettségét 22 betegben nem észleltük CT-vel. Az irodalmi adatokat áttekintve azt tapasztaltuk, hogy a többi képalkotó eljárás esetén is hasonló a helyzet, a többi módszerrel (TRUH, MRI) is igen gyakran alábecsülik a daganat stádiumát és nem mutatják ki a prosztatán kívüli, lokális terjedést. A fentiek alapján több szerző azt az álláspontot képviseli, hogy a radiológiai képalkotó eljárások csak igen korlátozott mértékben alkalmasak a prosztatadaganat helyi kiterjedtségének megítélésére és célszerűbbnek tartják a PSA érték és a Gleason-pontérték figyelembevételét. Az eddigi vizsgálatok tapasztalatai alapján a daganat általában szervre lokalizált, ha a PSA 10 ng/ml alatt van és a prosztata biopszia Gleason-pontértéke kevesebb, mint 7 (111).

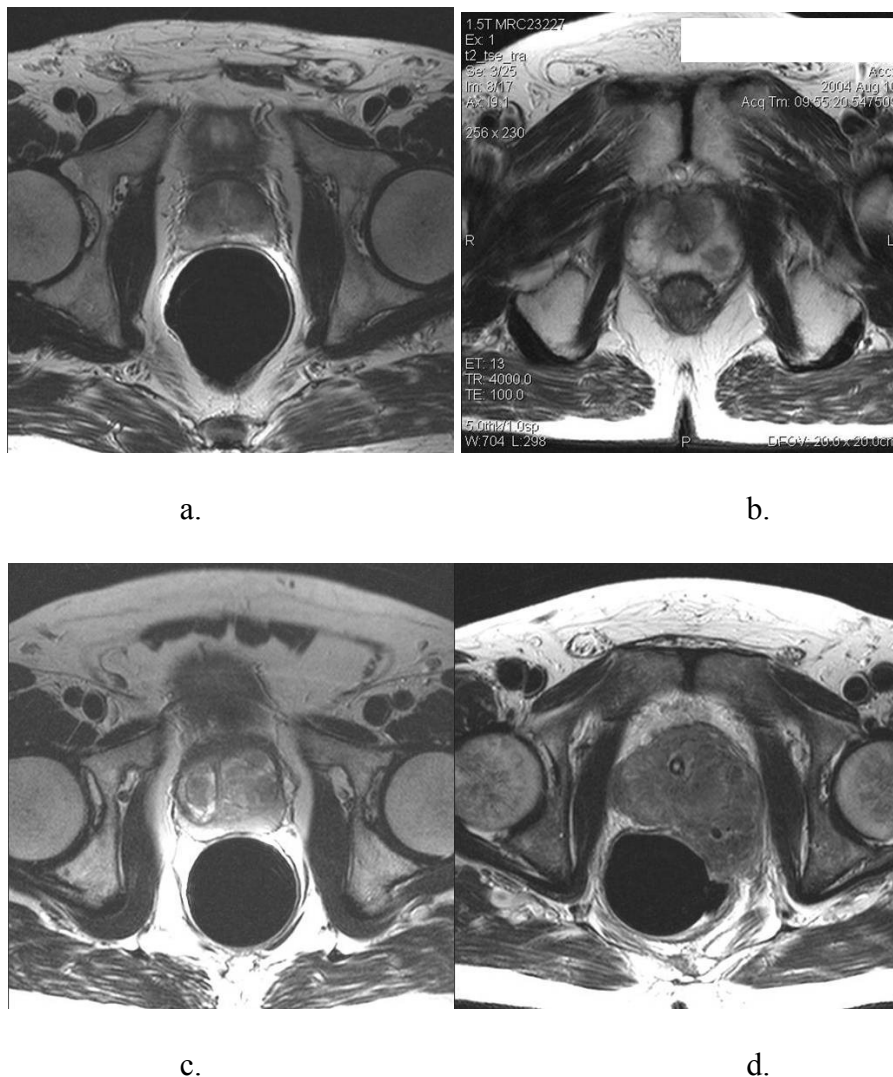
Összegzésül azt mondhatjuk, hogy a prostatacarcinoma esetén a preoperatív CT vizsgálat szenzitivitása az extraprostatikus terjedés megítélésére nagyon alacsony, bár specificitása magas. Az alacsony szenzitivitás miatt a CT nem alkalmas a daganat helyi kiterjedtségének meghatározására.

Az EMR vizsgálat népszerűsége jelentősen nőtt az utóbbi évtizedben. A prosztatarák stádiumának meghatározásában, nem tapintható elváltozások lokalizációjában, valamint a prosztata biopszia előtt a mintavétel találati arányának növelésére, illetve a pozitív biopszia valószínűségének becslésére használták az eljárást.

Az EMR vizsgálat a prosztatarák stádiumának meghatározásában eredményesebb, mint a TRUH, vagy a CT vizsgálat. Prostatacarcinoma esetén a transrectális ultrahang

szenzitivitása a prosztaták infiltrációja szempontjából 23-86% között, az MRI érzékenysége 43-67%, az EMR-é 38-88% között változik. A transrectális ultrahang szenzitivitása a vesicula seminalisok érintettségére 29-33%, EMR érzékenysége 66-100% között van. Ezeknek a vizsgálatoknak a specificitása 70-100% volt (112-115).

EMR-rel vizsgált és radikális prostatectomiával kezelt betegeinkben (n= 14) összességében a szövettani vizsgálat 10 esetben támasztotta alá a rectális MR eredményét. Két esetben mutatott álpozitív és két esetben álnegatív eredményt (26.ábra, a,b,c,d ).



**26.ábra. a. A prosztata normál képe EMR vizsgálatával, b. Bal oldali vesicula seminalis invasio képe, c. Multiplex tumoros folyamat a prosztatában, d. a rectum és a környezet felé propagáló prosztata daganat képe.**

A vizsgálatba eddig bevont betegek száma alapján statisztikai következtetéseket a rectális MR szenzitivitásáról és specificitásáról nem vonhatunk le, de a kezdeti eredmények biztatók abban a tekintetben, hogy a betegek preoperatív kivizsgálása, a betegség stádium meghatározása minél jobban közelítsen a valós patológiai stádiumhoz. Mindez segítheti a kezelőorvost, valamint a beteget a helyes kezelési mód kiválasztásában.

### **5.8. Lymphadenectomy**

A képalkotó vizsgálatok alacsony érzékenysége és specificitása miatt sok esetben találkozunk a klinikai és patológiai stádiumok különbözőségével. Amennyiben a CT, vagy MR vizsgálat negatív eredményt mutat, nem biztos, hogy a folyamat valóban a szerv határain belülnek igazolódik, ugyanakkor, ha ezek a vizsgálatok pozitív eredményt mutatnak, nagy valószínűséggel valóban előrehaladott folyamattal állunk szemben (109,110). A nyirokcsomók státuszának vizsgálatára ma is elfogadott eljárás a kismedencei lymphadenectomy. Ennek során hisztológiai bizonyíték nyerhető a prosztatatarák kiterjedtségéről (116,117).

Klinikánkon a radikális prostatectomiát legnagyobb számban perineális behatolásból végezzük. Tapasztalataink alapján ez a fajta behatolási mód kisebb megterheléssel jár a beteg számára, mint a retropubikus műtét. Megfelelő gyakorlat megszerzése után, szervre lokalizált tumor esetében a beavatkozás alig több mint egy óra alatt elvégezhető. A műtét hátránya, hogy ebből a behatolásból az obturatórikus árokban elhelyezkedő nyirokcsomók nem távolíthatók el. Ennek elvégzése elsősorban magasabb PSA értékkel rendelkező (20 ng/ml felett) betegekben válhat szükségessé, a pontos staging érdekében. Nagy számú eset vizsgálata alapján kimutatták, hogy 10 ng/ml alatti PSA és Gleason 6 alatti pontérték esetén elenyésző számban fordul elő nyirokcsomó érintettség. Egyes irodalmi adatok alapján a PSA érték alsó határa akár 20 ng/ml, szintén más szerzők tapasztalata alapján 40 ng/ml is lehet. Ez

azt jelenti, hogy –negatív eredményű képalkotó vizsgálatok esetében- ezen PSA érték alatt nem szükséges lymphadenectomiát végezni, mivel a nyirokcsomó metasztázisok valószínűsége ilyen esetekben nagyon kicsi (118-120).

A laparoszkópos, valamint a perineális műtéti technika fejlődésével, a műtéti idők lényeges csökkenése lehetővé tette, hogy a műtéteket egy ülésben végezzük el. A laparoszkópos beavatkozás a posztoperatív szakot nem befolyásolja hátrányosan és a két műtét invazivitása még mindig kisebb, mint a retropubikus beavatkozása (121). Megjegyzendő továbbá, hogy az egyre nagyobb számban végzett laparoszkópos extraperitoneális prostatectomia tovább növelte a tapasztalatunkat a lymphadenectomia tekintetében is. Míg fenti négy beteg esetében a legrövidebb laparoszkópia ideje 125 perc volt, addig az utóbbi időben a laparoszkópos radikális prostatectomia előtt elvégzett lymphadenectomia egy beteg esetében sem haladta meg a 60 percet.

Kezdeti tapasztalataink alapján elmondhatjuk, hogy a laparoszkóposan végzett kismedencei lymphadenectomia a betegek számára könnyen tolerálható minimálisan invazív eljárás. Kellő tapasztalat megszerzését követően akár egy ülésben biztonsággal alkalmazható perineális prostatectomia előtt a nyirokcsomók érintettségének kimutatásában.

## **5.9. A prosztaták kezelése, radikális prostatectomia**

A prosztaták kezelését nagymértékben befolyásolja a betegség stádiuma, a beteg általános állapota és kora. A kezelési lehetőségek a beteg szoros megfigyelésétől a radikális műtéti beavatkozásig terjednek. Alapvetően különbséget tehetünk palliatív és kuratív szándékkal végzett kezeléseik között. A kuratív kezelési módok a betegség korai, szervre lokalizált stádiumában, míg a palliatív eljárások előrehaladott állapotban jönnek szóba. A kezelés formájáról a kezelőorvos és a beteg minden esetben közösen, az adott egyénre szabottan dönt.

### 5.9.1. Radikális prostatectomia

A radikális műtéti kezelés során a prosztatata, a vesicula seminalisok, a ductus deferens végső szakasza az ampullával kerülnek eltávolításra. A beavatkozást korábban leggyakrabban perineálisan, kevesebbszer retropubicusan, az utóbbi hónapokban laparoszkóposan végezzük.

A retropubicus műtét népszerűségét elsősorban az egy időben elvégezhető lymphadenectomia adja. A perineális behatolásból végzett beavatkozásnak ugyanakkor rendszerint kisebb a morbiditása, mely elsősorban a kisebb műtéti vérvesztéséből és a rövidebb műtéti időből adódik.

Onkológiai szempontból mind a retropubicus, mind a perineális műtét egyenértékű.

A laparoszkópos radikális prostatectomia az utóbbi évtizedben vált népszerűvé több európai centrumban. A beavatkozás egyesíti a nyílt műtéti beavatkozások előnyeit, ugyanakkor hátrányaként említhető a hosszú tanulási időszak, valamint a speciális eszközigény.

A radikális prostatectomia elvégzésére szervre lokalizált daganat, vagy ritkán lokálisan előrehaladott, a tokot éppen áttörő daganat esetében kerül sor, ha a beteg PSA értéke 20 ng/ml alatti, valamint a szövettani vizsgálat jól, vagy közepesen differenciált daganatot igazolt.

Az első radikális prostatectomiát Young végezte 1904-ben perineálisan. Ezt követően Memmelaar és Millin 1949-ben számoltak be retropubicusan végzett prostato-vesiculectomiáról (122,123).

A műtéti beavatkozás jelentős szövődményeként számontartott intraoperatív vérvesztés, valamint a műtét utáni erectilis diszfunkció Walsh és munkatársai munkásságának köszönhetően jelentősen csökkent. A dorsalis vénás plexus szakszerű ellátása, a tokon futó ér és ideg plexus megóvása nagymértékben növelte a műtéti beavatkozás biztonságát és ezzel hozzájárult a műtét széles körben való elterjedéséhez. Walsh és Donker 1982-ben javasolták

és írták le az idegkímélő műtéti technikát, mellyel legalább az egyik oldali neurovasculáris köteg megóvásával a potencia a műtét után is megőrizhető (124). A beavatkozás sikerét nagymértékben befolyásolja a betegség stádiuma, a daganat kiterjedtsége.

Magyarországon Noszkay, Szüle, Wabrosch, Frang, Pajor, Romics, Hübler, és Végh számoltak be radikális retropubicus prostatectomiával szerzett tapasztalataikról. Perineális prostatectomiát elsőként Diószeghy végzett (125-132), legnagyobb esetszámmal ma klinikánk rendelkezik. A vizsgált időszakban 291 perineális és 20 laparoszkópos behatolásból végzett beavatkozás történt klinikánkon.

A radikális prostatectomiák száma a prosztatatarák szűréssel együtt emelkedett az utóbbi évtizedekben. A szűrésnek köszönhetően nőtt a szervre lokalizált daganatok aránya. Az Egyesült Államokban 1973 és 1993 között a szervre lokalizált esetek aránya 56,7%-ról 74%-ra emelkedett (133).

Az egyes kezelési eljárások közötti arány eltolódott a radikális műtétek javára. A szükséges sebészi jártasság megszerzése nagyban hozzájárult az intra- és posztoperatív szövődmények számának csökkenéséhez és ezzel a betegek életminőségének javításához.

### **5.8.2. Betegek kiválasztása, prognosztikai tényezők**

A műtét sikerében és eredményességében nagy szerepet játszik a betegek gondos kiválasztása. A műtétet követően a betegek szérum PSA értéke a kimutatható szint alá kell, hogy csökkenjen. A betegek utógondozása során ennek rendszeres, 3 havonta történő meghatározásával ellenőrizzük az esetlegesen előforduló lokális recidíva, avagy a távoli metasztázis megjelenését. A klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a műtétek után előforduló PSA progresszió háttérében az esetek többségében úgynevezett understaging áll. A klinikailag

T1-T2 stádiumúnak vélt betegség sok esetben a tokot érintő, avagy azon túl terjedő folyamatnak igazolódik.

A radikális prostatectomiák után előforduló PSA progresszió széles határok között változik (27%-53%) (134).

Van den Ouden és munkatársai 38%-ban találtak PSA progressziót a műtét utáni első 5 évben. A magas biokémiai progresszió elsősorban a pT3 stádiumú betegek magas arányára vezethető vissza (135).

A PSA progresszió előrejelzésére leginkább a beteg műtét előtti szérum PSA értéke és a biopszia Gleason score értéke használható. Ugyanakkor a biokémiai progresszió nagymértékben mutat összefüggést a beteg patológiai stádiumával, különösen a vesicula seminálisok, a nyirokcsomók érintettségével, valamint a tok illetve tokon túli terjedéssel. Catalona és munkatársai a betegek 68%-ában észleltek PSA progressziót az első 5 évben, ha a patológiai stádium vesicula seminális érintettséget mutatott és 26%-ában, ha pozitív sebészi szél igazolódott. Szervre lokalizált daganat esetében is mintegy 9%-ban észleltek PSA emelkedést a műtét után (136).

A preoperatív PSA értéket több vizsgálatban fontos prognosztikai jelnek találták. A patológiai stádium egyenes arányban növekszik a szérum PSA értékével. Ugyanakkor nem minden esetben igaz, hogy a normál érték többszörösét meghaladó PSA érték háttérben metasztatizáló folyamat áll, valamint egyes esetekben a normál érték alatti PSA esetében is lokálisan előrehaladott, vagy akár távoli áttéteket adó rákkal állunk szemben. Stamey és munkatársai számoltak be olyan betegekről, akikben a magas PSA érték (150-456 ng/ml) háttérben a transitionális zónát involváló nagy térfogatú daganat állt. Javaslatuk alapján a magas PSA érték tehát önmagában nem kontraindikációja a definitív kezelésnek (137).

A PSA progressziót követő klinikai tünetek megjelenéséig általában 5-48 hónap telik el. A PSA emelkedés háttérben ritkán nem malignus elváltozás áll. Az esetek egy részében

benignus prosztataszövet okozta lassú, esetleg stagnáló PSA szint emelkedést észlelünk ebben az esetben. A malignus folyamat valószínűbb akkor, ha az egymást követő PSA szint meghatározásokban a PSA szint duplázódása vagy a PSA emelkedés üteme (PSA velocity) gyorsabb. Lokális recidíva esetén a PSA duplázódás idejét átlagosan 11,4 hónapnak, a PSA velocity-t 0,75ng/ml/nél kisebbnek találták. Távoli metasztázis megjelenését jelzi, ha a duplázódási idő ettől rövidebb, illetve a PSA velocity nagyobb, mint 0,75 ng/ml.

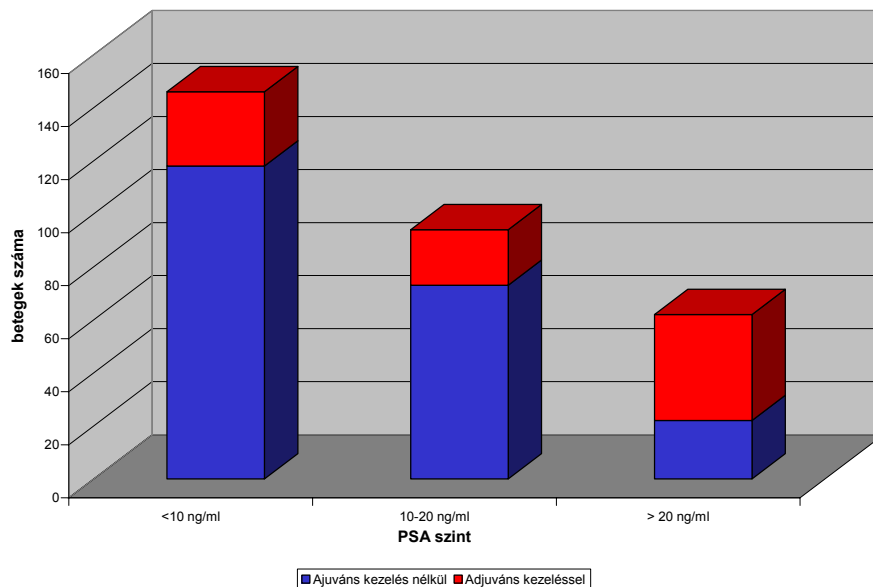
A prosztatarák daganatspecifikus túlélését figyelembe véve ma a radikális műtéti beavatkozás nyújtja a legeredményesebb kezelést korai prosztatarák esetében. A műtét után bekövetkező PSA emelkedés prognosztizálható a klinikai stádium, a biopszia Gleason értéke, a műtét előtti PSA érték, valamint a sebészi szél tumor érintettségének a tumor épben való eltávolításának figyelembevételével.

A legnagyobb arányban a klinikailag T1-T2 stádiumú betegek esetében tapasztaljuk a biokémiai progresszió elmaradását a radikális műtéteket követően. Ohori és munkatársai 1000 beteg vizsgálatát végezték el, melyben a PSA progresszió és a klinikai stádium összefüggését vizsgálták. A klinikai T1c és T2a daganatok esetében szignifikánsan jobb prognózist észleltek szemben a T2b és T2c daganatokkal. A T2 daganatok altípusai között lényeges különbséget nem sikerült kimutatniuk. A klinikai T3 stádiumú daganatok szintén szignifikánsan rosszabb prognózist jelentenek a T2 daganatok prognózisához viszonyítva (138).

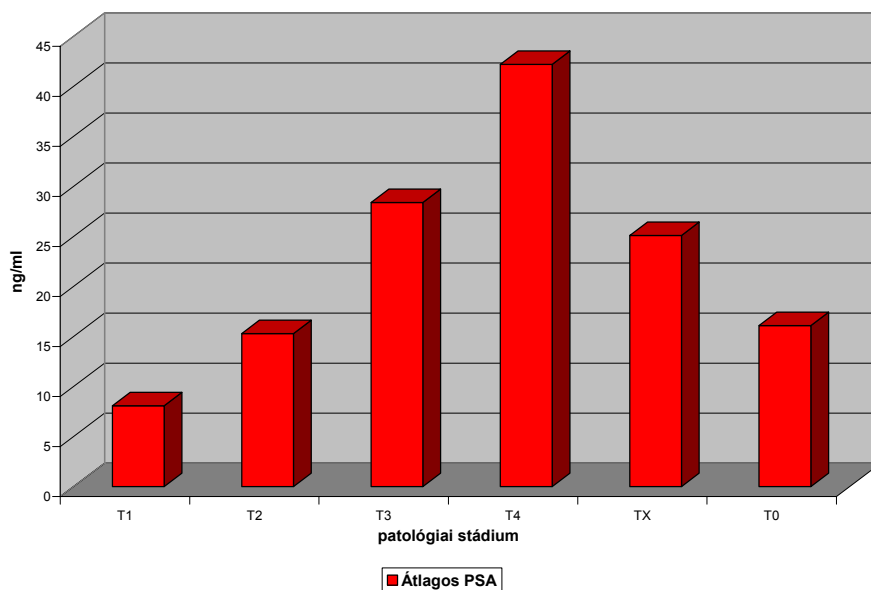
A progressziót befolyásoló tényezők közül saját betegeinkben a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal megegyező következtetések vonhatók le. A betegek szérums PSA értéke szoros összefüggést mutatott a későbbi patológiai stádiummal, valamint az adjuváns kezelések előfordulásával (27. ábra). A pT1 és pT2 stádiumú betegek átlagos PSA értéke nem haladta meg a 20 ng/ml értéket, szemben a szerv határain túl terjedő (T3, T4 ) daganatos esetek 29,19 ng/ml, valamint 42,2 ng/ml –es szérums PSA értékével (28. ábra).

Preoperatív 138 esetben a szérumszint nem haladta meg a 10 ng/ml értéket. Ebben az esetben a betegek 15%-ában igazolódott a szerv határain túl terjedő daganat. 10 és 20 ng/ml közötti PSA esetén a betegek 30%-ában, 20 ng/ml feletti PSA esetén 62%-ban észleltünk előrehaladott stádiumot.

10 ng/ml alatti PSA szérumszint esetén 19%-ban indult adjuváns kezelés. 10 és 20 ng/ml közötti értéknél 22%-ban, 20 ng/ml feletti szérumszint esetében 63%-ban volt szükség adjuváns kezelésre.



**27. ábra. A szérumszint PSA és az adjuváns kezelések összefüggése**



**28. ábra. Átlagos szérums PSA és patológiai stádium összefüggése**

A biopszia Gleason értékét tekintve a Gleason 7 alatti daganatok prognózisa szignifikánsan jobb a Gleason 8-10 értékű daganatokéhoz viszonyítva. A Gleason érték ennek ellenére nem alkalmazható önmagában a kezelés módjának meghatározására. A magas Gleason érték esetében a daganat gyakran ad áttétet már a daganat felfedezésének pillanatában, annak ellenére, hogy a rendelkezésre álló vizsgálómódszerek, képalkotó eljárások nem képesek az előrehaladott stádium kimutatására. A biopsziák és a radikális prostatectomia szövettani vizsgálatai során gyakran tapasztalunk eltéréseket a Gleason értékekben ugyanazon beteg esetében. Ennek oka, hogy a biopszia patológiai vizsgálata során sokkal kisebb anyagmennyiség áll rendelkezésre, szemben a radikális prostatectomia során eltávolított anyagmennyiséggel. Ez utóbbi vizsgálata pontosabb Gleason score meghatározást tesz lehetővé. Djavan és munkatársai vizsgálatai alapján a biopsziák Gleason értéke általában kedvezőbb, mint a végleges, a prostatectomia szövettani vizsgálata alapján megadott érték. Négy magasan differenciált daganatos esetből 3-ban a radikális prostatectomia szövettana közepes, vagy magas Gleason score értéket mutatott. A biopszia során 3 közepesen differenciált daganatból 1 esetben alacsonyan differenciált daganat igazolódott (139,140).

Betegeinkben a biopszia és a radikális műtét során eltávolított anyag Gleason pontértékeinek összehasonlítása hasonló eredményeket mutat. A mintavételek Gleason értéke nagyobb arányban mutatott kedvezőbb szövettani differenciáltságot szemben a radikális prostatectomiák Gleason pontértékeivel. Míg az alacsony Gleason pontértékű, azaz magasan differenciált esetek (Gleason score 2-4) aránya közel azonos volt, addig a közepesen differenciált daganatok között a végleges szövettani vizsgálat nagyobb arányban mutatott kedvezőtlenebb differenciáltságú daganatot (XI.táblázat).

**XI. táblázat. A biopsziák és a radikális prostatectomiák Gleason értékei**

Gleason score	RP-n átesett betegek száma	Biopsziázott betegek száma
2-4	154	155
5-7	104	79
8-10	29	15
Gx	24	62

Az egyes prognosztikai faktorok kombinációjából, több ezer radikális prostatectomiával kezelt beteg preoperatív adatainak feldolgozásával születtek meg az úgynevezett nomogramok. Partin 1997-ben, Kattan 1998-ban közölte az általa kidolgozott nomogram adatait, mellyel, jó közelítéssel becsülhető volt a patológiai stádium (141,142).

A táblázatok adatai segítenek a kezelőorvosnak és a betegnek annak eldöntésében, hogy definitív, szisztémás, avagy palliatív terápia javasolt-e. A beteg általános állapotának, várható élettartamának és a becsült patológiai stádiumnak a függvényében hozható meg a terápiás javaslat. A diagnosztika és a terápia fejlődése jól tükröződik abban, hogy a szerzők a táblázatok adatainak frissítését tartották szükségesnek már néhány év elteltével is. A prosztatatarák szűrés elterjedésével a patológiai stádiumokban észlelt eltolódás, az alacsonyabb PSA értékek mellett felfedezett daganatok magasabb aránya miatt Partin és munkatársai már 2001-ben az addig alkalmazott táblázatok átdolgozását javasolták (143).

### 5.8.3. Neoadjuváns kezelések és azok értékelése

A radikális műtét előtti neoadjuváns kezelések hatásáról és szükségességéről eltérőek a vélemények. A neoadjuváns androgén-elvonásos kezelés több elméleti megfontolás alapján vált népszerűvé. A radikális prostatectomiák után észlelt magas biokémiai progresszió, valamint a klinikai és patológiai stádiumok közötti eltérés, understaging képezte az alapját a neoadjuváns kezelési eljárások és protokollok kifejlesztéséhez. Soloway és munkatársai 1989-ben számoltak be neoadjuváns kezelés és radikális prostatectomiával kezelt betegek eredményeiről. A prosztata tréfogatának 55%-os csökkenését észlelték és a betegek 29%-ban a prostatectomiás anyag szövettani feldolgozásakor nem találtak daganatot (T0 stádium). 30-50%-os csökkenést írtak le a műteti idő, valamint az intraoperatív vérvesztés tekintetében is. Ezek az eredmények a neoadjuváns kezelés mellett szóltak. Több szerző vetette fel és javasolta vizsgálataik alapján a klinikailag T3 stádiumú betegek neoadjuváns kezelését, mellyel eredményeik alapján úgynevezett downstaging érhető el. A későbbi vizsgálatok azonban csak kevés esetben tudták igazolni a fenti eredményeket. Ezek alapján ma elmondható, hogy T3 stádiumú betegekben a neoadjuváns kezelés hatékonysága nem kívánja annak rutinszerű alkalmazását (144-146).

Klinikailag lokalizált prosztatarákos betegek neoadjuváns kezelési eredményeiről Labrie és munkatársai számoltak be elsőként (147). A kezelésben részesült betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a pozitív sebési szél, valamint a kezelt és nem kezelt csoportok összehasonlításakor a kezelt csoportban alacsonyabb volt a patológiailag T3-nak igazolódó betegek aránya is. Soloway és munkatársai szintén szignifikáns különbséget találtak a sebési szél és a prosztatatok érintettség tekintetében is a kezelt és a neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek között. Ugyanakkor ez nem jelenti egyértelműen a biokémiai progresszióig eltelt idő meghosszabbodását is. Az egyes csoportok összevetése a PSA relapszus tekintetében nem mutatott különbséget. Az újabban végzett vizsgálatok hasonlóan

hangsúlyozzák az adjuváns kezelések hatására bekövetkező patológiai változásokat, melyeket újabban nem downstagingként említenek. A hormonelvonás hatására bekövetkező változások ezek szerint félrevezethetik a patológust a pontos stádium meghatározásában (148-151).

Betegeink között 2004. december. 31.-ig 311 esetben elvégzett radikális prostatectomia során, 20%-ban szerepelt az anamnézisben műtét előtti hormonelvonásos kezelés. A kezelések átlagos időtartama 7,8 hónap volt a monoterápia, valamint 11,5 hónap a teljes androgén blokádnál. A betegek heterogenitása nem tette lehetővé az egyes csoportok összehasonlítását és értékelését. Azon túl, hogy a kezelés értéke a nemzetközi irodalom adatai alapján is egyelőre vitatott, saját tapasztalataink alapján a kezelések sok esetben kedvezőtlenül befolyásolják a beteg operálhatóságát. A hormonkezelés által előidézett szöveti változások nagymértékben megnehezítik a szöveti határok felismerését, a precíz műtéti preparálás lehetőségét.

Soloway és munkatársai 29%-ban észleltek neoadjuváns kezelést követően T0 patológiai stádiumot a műtét után. Saját betegeink között 10 esetben a végleges szövettani vizsgálat nem mutatott daganatos elváltozást, a biopsziában egyértelműen jelenlévő malignitás ellenére sem. A fenti 10 beteg közül 8 beteg kapott neoadjuváns hormonelvonásos kezelést átlagosan 4,5 hónapig a radikális műtét előtt.

#### **5.8.4. A radikális prostatectomia szövődményei és azok ellátása**

A prosztatata sebészi megközelítése szerint, a leggyakrabban végzett beavatkozások a radikális perineális, valamint retropubicus prostatectomia. Mindkét beavatkozás során alapvető cél a daganatos szerv radikális, éppen történő eltávolítása, a kontinencia, valamint a szexuális funkció megóvása.

A műtétet a biopszia valamint az esetleges transurethralis beavatkozás után 6-8 héttel illetve 2-3 hónappal célszerű elvégezni. Ez alatt az időszak alatt a beavatkozások

következményei rendszerint megszűnnek és így nem befolyásolják a radikális műtét eredményességét.

A retropubicus beavatkozás legsúlyosabb következménye az intraoperatív vérvesztés, mely leggyakrabban a dorsalis vénás plexus ellátásnak nehézségéből adódik. Ritkábban előforduló szövődmény a rectum, valamint az uréter sérülése. A Denonwillier-fascia valamint a rectum között végzett disszekció során bekövetkező rectális sérülés súlyos szövődmény. A rectum falának két rétegben történő gondos zárása, a beteg posztoperatív gondozása rendszerint elegendő a gyógyuláshoz, ritkán van szükség a széklet elterelésére, colostoma készítésére. Fichtner 412 betegben végzett perineális prostatectomiát, mely során 5,5% -ban történt rectális sérülés. A primer ellátást követően 3 betegben kényszerültek colostoma készítésére (152).

Herbert 1243 retropubicus prostatectomia eredményeit dolgozta fel az intraoperatív és perioperatív komplikációk szerint. A szövődmények között rectális sérülés 0,3%-ban fordult elő (153).

Betegeinkben a rectális sérülés előfordulása 3,8 % volt. A betegek között 4 esetben szerepelt az anamnézisben hormonelvonásos kezelés, 3 esetben TURP és két esetben előrehaladott folyamat (pT3, pT4) nehezítette a műtéti preparálást és járult hozzá a szövődmény kialakulásához.

Össességében a korai posztoperatív szövődményes eseteink között 26%-ban előrehaladott folyamatot igazolt a végleges patológiai vizsgálat. Mindez alátámasztja a preoperatív staging, valamint a betegek kiválasztásának jelentőségét.

A műtét késői komplikációi között az inkontinencia, az impotencia, valamint az anasztomózis szűkületéből adódó vizeleti panaszok a leggyakoribbak. Az inkontinencia megítélése és előfordulása más gyakoriságot mutat az urológus szemszögéből és más a betegek által kitöltött kérdőívek alapján. Átlagos előfordulása általában 5-10% közötti. A

betegek kérdőíves felmérése során az arány rendszerint magasabb, 19-31%-ot mutat. Vernon és munkatársainak vizsgálatai az egyik legfontosabb rizikófaktorként a kort jelölték meg. E mellett szintén hatása van a kontinencia megőrzésére az idegkímélő technikának is. Az idegkímélő műtéteket követően a teljes kontinencia visszatérése általában rövidebb idő alatt következik be és a végleges aránya a vizelettartási zavarok nélküli betegeknek nagyobb (154,155). Az operált és nyomon követett betegeink között 34 esetben tapasztaltunk közepes, vagy súlyos vizelettartási zavart. A betegek átlagos életkora 66 év volt. Az inkontinencia megőrzésében, az irodalomban említett életkor, mint befolyásoló tényezőt túl fontos szerepe van a kíméletes, precíz műtéti technikának, valamint a betegek kiválasztásának is.

Az inkontinencia, mint szövődmény arányát a megelőzéssel (finom műtéti technika) csökkenthetjük legnagyobb mértékben. Ugyanakkor fontos szerep jut a vizelettartás javításában konzervatív kezelési eljárásoknak is. A gyógyszeres kezelés elsősorban a műtét után kialakuló urge jellegű vizeletvesztés esetén, míg a fizioterápiás, a gáti izomzat tónusának helyreállítására alkalmazott módszereknek stressz-incontinencia esetében van jelentős szerepe.

Az erectilis funkció magtartása szintén széles határok között mozog. A kezdetben közölt kedvező adatok ellenére jelenlegi friss adatok szerint egyoldali ér-ideg köteg megóvása esetén 20-25%-ban őrizhető meg a potencia. Kétoldali idegkímélő beavatkozás esetében az eredmények kedvezőbbek. Walsh és munkatársai kétoldali idegkímélő beavatkozás esetén 72%-ban észleltek megfelelő erekciót. A betegek 33%-a azonban a közösüléskor a megfelelő erekció eléréséhez sildenafilt is használt. Gyógyszeres rásegítés nélkül az egyes vizsgálatok ettől alacsonyabb, 30-60% közötti eredményeket mutatnak. Az inkontinenciához hasonlóan az erectilis panaszok a műtét idejétől távolodva általában 1-2 évig javulnak (156,157).

Az irodalmi adatok alapján jellemző tendencia a radikális prostatectomiák összes szövődményének folyamatos csökkenése. Egyre több szerző közölt összehasonlító elemzést a

kezdeti, majd későbbi szakban végzett radikális műtétek eredményességéről és a szövödmények előfordulásáról. Egyöntetű vélemény, hogy az indikációk letisztulása, a szükséges sebészi jártasság megszerzése az előforduló komplikációk arányát nagymértékben csökkentette (158).

### **5.9. Paraneoplasias tüneteket okozó prosztatarák felfedezése és gyógyítása**

A dermatomyositis a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó kórkép, amelyre szimmetrikus, elsősorban a proximális vázizomzatra lokalizálódó izomgyengeség, valamint jellegzetes bőrelváltozások jellemzők. Először Stertz közölte 1916-ban gyomorcarcinoma jelenlétét izombiopsziával igazolt myositisben (159). Azóta számos közlemény jelent meg, amelyek a PM/DM és a malignus betegségek közötti összefüggéseket tárgyalják. Felnőttekben ovariumcarcinoma, gyomor- és tüdődaganat, pancreastumor, colorectalis daganatok, lymphoma, gyermekekben hematológiai kórképek fordulnak elő gyakrabban (160-162). A daganat megjelenhet a myositis előtt, vele egyidőben, illetve évekkkel a dermatomyositis kimutatása után is (163). Még nem ismert, hogy a rosszindulatú daganat milyen módon indukálja a PM/DM tüneteinek kialakulását. Számos tényezőt valószínűsítünk, melyek felelősek lehetnek az autoimmun folyamat beindításáért (164,165). A betegségben myositis specifikus antitestek (MSA) mutathatók ki, amelyek között az anti-Jo-1 a leggyakoribb (166,167). A daganat indukálta betegségben az autoantitestek – mint esetünkben is – gyakran hiányoznak.

1985. óta 238 dermatomyositisben szenvedő beteget gondoztak a DE OEC III. Belgyógyászati Klinikáján, melyek 15%-ában igazolódott malignus tumor jelenléte (168). A diagnózist minden esetben Bohan és Peter 1975-ben kidolgozott kritériumrendszere alapján állítjuk fel, amely öt fő kritériumot határoz meg (169):

1. proximalis végtagizmok szimmetrikus gyengesége.
2. pozitív izombiopszia: mononuclearis sejtes infiltráció, fagocytosis, necrosis, az izomrostok de- és regenerációja, kapilláris-elzáródás, a kötőszövet felszaporodása.
3. izoenzimiek (CK, aldolase, GOT, GPT, LDH) szérumszintjének emelkedése.
4. elektromyogramon (EMG) a myopathiára jellegzetes triász jelenléte: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, magas frekvenciájú tüskék, spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok.
5. karakterisztikus bőrtünetek.

Esetünkben mind az 5 kritérium észlelhető volt.

A PM/DM gyógyszeres kezelésére szteroid, valamint – szükség esetén – immunsuppresszív szerek, intravénás immunglobulin terápia alkalmazható. Amennyiben malignus tumor igazolódik, úgy annak gyógyítása (sebészi eltávolítás, sugárkezelés, citosztatikus kezelés) nagymértékben hozzájárul a betegség tüneteinek enyhüléséhez. Így a korábban alkalmazott gyógyszer dózis csökkenthető, sőt – amennyiben a beteg daganatmentessé tehető- teljes gyógyulás is lehetséges. Ennek megállapításához második izombiopszia elvégzése nem szükséges. Az általunk ismertetett esetben a myositis paraneoplasticus szindrómaként jelentkezett, ilyenkor a kórlefolyás a malignus betegséggel korrelált.

Staging vizsgálatokkal lokális terjedésre, távoli metasztázisra utaló jel nem volt, így ebben az esetben is elvégeztük a radikális perineális prostatectomiát. A műtét és a posztoperatív szak szövődménymentesen zajlott, a dermatomyositis tünetei gyorsan javultak. Végül a műtét eredményeképpen teljes gyógyulás következett be (25. ábra). Fél évvel a beavatkozás után a beteg jelenleg a korábban megszokott tevékenységét végzi, az eddigi kontroll vizsgálatok alapján tumormentes, myositisre utaló jel nincs.

Esetismertetésünkkel felhívjuk a figyelmet arra, hogy 50 év feletti férfiban kialakuló dermatomyositis esetén fontos a tumorkutatás, amelyből a prosztatata vizsgálata sem maradhat ki. További raritást jelent, hogy esetünkben a prosztatata tumor nem járt PSA-szint emelkedéssel. A beteg sikeres gyógyításához hozzájárult a közvetlen, harmonikus interdiszciplináris együttműködés.

## Megállapítások

1. Munkám alapján megállapítom, hogy a prosztatatarák felfedezésében, a betegek kezelésében a nemzetközi tendenciáknak megfelelő növekedés tapasztalható klinikánkon is. A prosztatatarák felfedezésére tett aktív háziorvosi-szakorvosi együttműködés feltétlenül szükséges a betegek korai kiszűrésében és eredményes kezelésében. A mintavételek száma ötszörösére, a felfedezett daganatok száma két és félszeresére emelkedett a vizsgált időszak alatt. A szűrési módszerek között a PSA rutinszerű meghatározása alapfeltétele, de nem elégséges eszköze a betegség korai felfedezésének.
2. Megállapítom, hogy  $\leq 4$  ng/ml szérums PSA szint esetén, a prosztatatarák felfedezésében kiemelkedő jelentőségű a pozitív családi anamnézis, fizikális vizsgálat, valamint a PSA szenzitivitását növelő tényezők (korspecifikus PSA, PSA velocity, F/T PSA arány) figyelembe vétele. Munkámmal bizonyítom, hogy az ilyen módon kiszűrt daganatok, a betegek jelentős részében szignifikánsnak minősülnek. Biopsziás eseteink között 47%-ban, míg RPP-s eseteink között 59%-ban észleltünk szignifikáns daganatot  $\leq 4$  ng/ml PSA szint esetében.
3. Munkámmal bizonyítom a negatív biopsziás betegek nyomon követésének szükségességét, az ismételt mintavételek létjogosultságát a prosztatatarák kimutatásában. Összesen a 224 megismételt biopszia 53 betegben igazolt malignus daganatot (24%) olyan betegekben, akikben a megelőző hisztológiai vizsgálat negatív eredményt mutatott.

4. Elsőként vizsgálatuk a [ $C^{11}$ ]- MET- PET vizsgálat szerepét korai, szervre lokalizált prosztaták kimutatásában. Eredményeink alapján állíthatjuk, hogy a MET-PET vizsgálat alkalmas a 0,5 cm-nél nagyobb primer rákos gócek kimutatására, ha a tracer felvétele megfelelő mennyiségű a vizsgált területben. Betegeink között nem fordult elő negatív MET-PET és pozitív biopsziával rendelkező eset. A MET-PET pozitív és biopszia negatív esetek előfordulása további vizsgálatok szükségességét veti fel.
5. Az álnegatív mintavételek számának csökkentésére, a prostata biopsziák találati arányának növelésére, új módszerként dolgoztuk ki és vizsgálatuk a pozitron emissziós tomográfia szerepét a korai, operábilis prosztaták kimutatásában. A módszer segítségével az ismételt biopsziák során magas találati arányt (46%) értünk el.
6. Hazánkban először vezettük be és alkalmazzuk a rectális MR vizsgálatot a prosztaták preoperatív kivizsgálásában, a daganat stádium meghatározásában. A metszet-képpalkotó eljárások között ezzel az eljárással magas érzékenységgel határozható meg a tok, vesicula seminalis, valamint a környezeti infiltráció valószínűsége.
7. Magyarországon elsőként dolgoztam fel - a hazánkban legnagyobb esetszámban végzett- radikális perineális prostatectomiával kezelt betegek klinikai adatait. A betegek korai posztoperatív eredményeivel bizonyítom a műtét létjogosultságát. A prognosztikai tényezők függvényében (PSA, Gleason pontérték), a műtét korai és késői posztoperatív eredményeinek vizsgálatával alátámasztom a betegek korai stádiumban való felfedezésének szükségességét.

8. Paraneopláziás tüneteket okozó prosztaták műtéti kezelésének ismertetésével bizonyítom a daganat radikális eltávolításának jelentőségét. Felhívom a figyelmet a prosztaták ritka klinikai tünetekben való megnyilvánulásának lehetőségére, valamint arra, hogy a szervre lokalizált daganat esetében nem csak a túlélésben várható előny igazolja a daganat radikális eltávolításának szükségességét, de a műtét rövidtávon is drámai életminőség javulást biztosít a beteg számára.

## Irodalom

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-12.
2. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-1021.
3. IARC-International Agency for Research on Cancer, Cancer Mondial, Globocan 2002 database.
4. Ottó Sz., Kásler M.: Rákmortalitás és –incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Oncológia* 2002;46.(2) 111-117.
5. Siller G, Páldy A, Nádor G, Vincze I, Zsámboki-Bakacs M, Rajcsányi Á, Pintér A. A prosztata rosszindulatú daganata miatti mortalitás és morbiditás területi megoszlása Magyarországon. *Magyar Oncológia* 2002; 46:131-137.
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Thum M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
7. Boer R, Schroder FH.. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate*. 1999; 40:130-4.
8. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1276-99.
9. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1033-1037.

10. Oliver SE, Gunell D, Donovan JL. Comparison of trends on prostate-cancer mortality in England and Wels and the USA. *Lancet* 2000; 355: 1788-9.
11. Romics I, Szűcs M: A prosztaták kezelése és gondozása. *Medicina Kiadó, Orvostudományok, 2001; 76 :173-177.*
12. Sarkadi, É., Kovács, Z., Andó, L., Szelecsényi, F., Szádai, J., Emri, M. and Molnár Zs.: Production of <sup>11</sup>C-labelled methionine for diagnostic purposes with Positron Emission Tomograph (PET). *Hungarian Journal of Chemistry*, 1997;.103: 511-513.
13. Evans, A.C., Collins, D.L., Neelin, P., MacDonald, D., Kamber, M., Marrett, T. S.: Three-dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. In: *Functional Neuroimaging, Technical Foundations*. Edited by R.W. Thatcher, M. Hallett, T. Zeffiro. San Diego, New York: Academic Press, pp. 1994;145-162.
14. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., Stamey, T.A.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.*, 1989;142:71-75.
15. Brawer, M.K., Chetner, M.P.: Ultrasonography of the prostate and biopsy. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Woughan, E.D. Jr.: *Cambell's Urology*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; vol.3, p.2509.
16. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
17. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1997;36:904-907.
18. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:498-500.

19. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
20. Hitoshi M, Masayasu U, Kazunori K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:1084.
21. Joseph JV, Turner KJ, Bramwell SP. Dermatomyositis: a rare initial presentation of the adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;168:637-641.
22. Subramoniam K, Sundaram SK, Mac Donald Hull SP. Carcinoma of the prostate associated with dermatomyositis. *BJU Int.* 2000;86:401-402.
23. Park Y, Oster MW, Olarte MR. Prostatic cancer with an unusual presentation: polymyositis and mediastinal adenopathy. *Cancer* 1981;48:1262-1264.
24. Varga A., Salah M., Toth G., Toth C.: Renal tumor-like pyonephrosis with foreign body. *J Urol* 2001;165:891-892.
25. Dudak SD, Gosalbez R.: Retroperitoneal foreign body presenting as sarcomatous bladder tumor. *J Urol* 1995;154:1894.
26. Tóth Gy., Varga A., Flaskó T., Morshed A.S., Tóth Cs.: A vékonytűbiopszia jelentősége a bizonytalan eredetű vesedaganat kórismézésében. *Endoscopia* 2003; 1: 6.
27. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994b;151:1283-1287.
28. Romics I., Kaldenbach R., Bach D.: Különböző vizsgálati módszerek jelentősége a prosztaták kórismézésében. *Orv. Hetil.* 1994;135: 1191-1195.
29. Romics I.: A prosztaták diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. *MOTESZ Magazin* 2001; 3: 27-30.

30. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha1-antichymotrypsin. *ClinChem* 1991;37:1618.
31. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 52:1520.
32. Haas GP, Montie JE, Pontes JE: The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993; 23: 337-347
33. Schroder FH. Diagnosis. Characterisation and potential clinical relevance of prostate cancer detected at low PSA ranges. *Eur Urol* 2001; 39(Suppl 2):49-53.
34. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992b; 267:2215.
35. Cheli CD, Levine RL, Cambetas DR, Kolker JD, Roberts SB. Age-related reference ranges for complexed prostate-specific antigen and complexed/total prostate-specific antigen ratio: results from East Texas Medical Center Cancer Institute screening campaign. *Urology*. 2002; 60(4 Suppl 1):53-9.
36. Romics I., Bodrogi I, Frang D.: Eredményeink prostata specifikus antigén és prostata specifikus antigén denzitás vizsgálatával prostata hyperplasias és prostatarákos betegekben. *Orv. Hetil.* 1995;136: 1599-1603.
37. Romics I., Galamb L.: Changes in prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase concentration following prostatic examination in benigne prostatic hypertrophy and prostate cancer patients. *Eur. Urol.* 1992;21 (Suppl. 1): 83-86.
38. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407.

39. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, et al: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *B J Urol* 1988;62:584.
40. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810.
41. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147:846.
42. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817.
43. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156.
44. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653.
45. Kalish J, Cooner WH, Graham SD: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601.
46. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, et al: Total and transition zone prostate volume and age: How do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999b;54:846.
47. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995b;45:591.

48. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100.
49. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA; the free, non-complexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993;20:681.
50. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542.
51. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860-864
52. Thompson I, Rounder JB, Teague JL, et al: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137:424.
53. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994b;271:368.
54. Ceng L, Poulos CK, Pan CX, Jones TD, Daggy JK, Eble JN, Koch MO: Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0,5 ml) in radical prostatectomy specimens. *J.Urol.* 2005;174(3): 898-902.
55. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (Stages T1a and T1b) and on needle biopsy (Stage T1c). *J Urol* 1994a;152:1721.
56. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452.

57. Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806.
58. Schroder FH, Bangma CH: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997;79:68.
59. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. The influence of age and prostate specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with non-palpable disease. *Urology* 1999a;53:126.
60. Stamey TA, Raimonda M, Yemoto C, et al. Effect of aging on morphological and clinical predictors of prostate cancer progression. *J Urol* 2000a;163(suppl 4):58.
61. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range.. *J Urol.* 2002;168(2):504-8.
62. Hammerer P, Graefen M, Henke RP, Haese A, Huland E, Huland H. Ratio free/total PSA (%f-PSA) in men with total PSA 0.5-3 ng/ml: improvement for prostate cancer detection? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;3(S1):S19.
63. Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED: Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: Results of prostate cancer awareness week, 1989–1992. *Urology* 1994;44:18.
64. Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Verdu Tartajo F, Castano Gonzalez I, Moralejo Garate M, Martinez Salamanca JI, Cabello Benavente R, Monzo JI. Evolution of the clinical, echographic and pathological characteristics of patients with indication of transrectal ultrasound and prostate biopsy between 1994 and 2003 *Actas Urol Esp.* 2005;29(1):55-63.
65. Romics I. A prosztata ultrahang vizsgálata Magy. *Urol.* 1991;Suppl. 23-28.

66. Ellis WJ, Brawer MK: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:2304–2307.
67. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146.
68. Hammerer P, Huland H: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994;151:99.
69. Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999;31:491-5.
70. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164:76-80.
71. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001;166:82-5.
72. Seymour H, Perry MJ, Lee-Elliott C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anaesthesia. *BJU Int.* 2001;88(6):540-4.
73. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 1996;155(2):607-9.
74. Melchior SW, Brawer MK. Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. *J Clin Ultrasound* 1996;24:463-71.
75. Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2–12.

76. Littrup PJ, Bailey SE: Prostate cancer: The role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. *Radiol Clin North Am* 2000;38:87–113.
77. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571–1574.
78. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al: Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 1997;158:2168–2175.
79. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: Preliminary report. *Urology* 1999c;54:486–489
80. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-7.
81. Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology* 2000;55:453-6.
82. Toi A, Chen ME, Kamoi K, Troncoso PT, Babaian J. New biopsy strategy detects prostate cancers missed by conventional sextant biopsies. *J Urol* 1999;161(Suppl):322.
83. Eskew LA, Bare BL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-202.
84. Presti, J.C.J., Chang, J.J., Bhargava, V., Shinohara, K.: The optimal systemic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* 2000;163:163,
85. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(2):393-6.
86. Ellis, W.J., Brawer, M.K.: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. Urol.* 1995;153:1496.

87. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, Etemad M, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol.* 2000;38(2):218-24.
88. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol.* 2000;163(4):1144-8.
89. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M, Susani M, Borkowski A, Hruby S, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate.* 2001;47(2):111-7.
90. Sung, J., Espiritu, J.I., Segall, G.M., Terris, M.K.: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003;92:24.
91. Effert, P.J., Bares, R., Handt, S., Wolff, J.M., Bull, U., Jakse, G.: Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18-fluorine-labeled deoxyglucose. *J. Urol.* 1996;155:994.
92. de Jong, I.J., Pruijm, J., Elsinga, P.H., Vaalburg, W., Mensink, H.J.: 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur.Urol.* 2003;44:32.
93. Oyama, N., Miller, T.R., Dehdashti, F., Siegel, B.A., Fischer, K.C., Michalski, J.M., Kibel, A.S., Andriole, G.L., Picus, J., Welch, M.J.: 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J. Nucl. Med.* 2003;44:549.

94. Oyama N, Hironobu A, Kanamaru H, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J. Nucl. Med.*2002;43:181.
95. Kotzerke, J., Volkmer, B.G., Glatting, G., van den Hoff, J., Gschwend, J.E., Messer, P., Reske, S.N., Neumaier, B.: Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin*, 2003;42:25.
96. Nilsson, S., Kälkner, K.M., Ginman, C., Hakan, A., Norlén, B.J., Letocha, H., Westlin, J.E.: C11-methionine Positron Emission Tomography in the management of prostate carcinoma. *Antibody Immunoconj. Raadiopharm.*1995;8:23.
97. Nunez, R., Macapinlac, H.A., Yeung, H.W., Akhurst, T., Cai, S., Osman, I., Gonen, M., Riedel, E., Scher, H.I., Larson, S.M.: Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2002;43:46.
98. Sugawara, Y., Gutowski, D.T., Fisher, S.J.: Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, 67Ga-citrate, and 125I-HAS. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:333.
99. Homer,A.M., John, L.H., Timothy, A., Iman, O., Keith, P., Cai, S., Henry, W.D.Y., Olivia Squire, R.N., Ronald, D.F., Howard, I.S., Steven, M.L.: Differential metabolism and pharmacokinetics of L-[1-<sup>11</sup> C]-Methionine and 2-[<sup>18</sup> F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose in androgen independent prostate cancer. *Clin. Positron Imaging.* 1999;2: 173.
100. Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostate cancer. *Am J Med* 1956;21:697
101. Walsh PC, Jewett HJ: Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer Suppl* 1980;45:1906.

102. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al: The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999;161:1192.
103. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747.
104. Ercole CJ, Lange PH, Mathiesen M, et al: Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181.
105. Miller GJ, Cygan JM: Morphology of prostate cancer: The effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsular penetration. *J Urol* 1994;152:1709.
106. Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC: Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. *J Urol* 1998;160:97.
107. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993c;150:110.
108. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zinke H, Oesterling JE: Ability of pre-operative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. *Urology* 1993a;41:207.
109. Hricak H, Doms GC, Jeffery RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging, *Radiology* 1987; 162:331-6.
110. Quintens H, Chevallier D, Padovani B, Michels JF, Amiel J, Toubol J, Cancer of the prostate. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of extracapsular extension. *J Urol* 1990; 96:207-9.

111. Bukhard FC, Bader P, Schneider E, Markwalder R, Studer UE. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous node dissection. *Eur Urol* 2002; 42: 84-92.
112. Bates TS, Gillatt DA, Cavanagh PM, Speakman M. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *Br J Urol*. 1997;79:927-32.
113. Cornud F, Oyen R. Role of imaging in the diagnosis and staging of prostatic adenocarcinomas. *J Radiol*. 2002;83:863-80,
114. Tarcan T, Turkeri L, Biren T, Kullu S, Gurmen N, Akdas A. The effectiveness of imaging modalities in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 1996;28(6):773-9.
115. Ohori M, Egawa S, Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. Detection of microscopic extracapsular extension prior to radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol*. 1994;74(1):72-9.
116. Parra RO, Andrus C, Boullier J: Staging laparoscopic pelvic lymph node dissection: Comparison of results with open pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1992a;147:875–878.
117. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: A reassessment. *Urology* 1995;46:352–355.
118. Hoenig DM et al. Risk of nodal metastases at laparoscopic pelvic lymphadenectomy using PSA, Gleason score, and clinical stage in men with localized prostate cancer. *J Endourol*. 1997;11(4):263-5.
119. Jakse G et al. Radical perineal prostatectomy without lymphadenectomy. Patients with cT1 + 2, G1 +2, PSA < or = 10 ng/ml prostate carcinoma *Urologe A*. 1999;38(2):43-9.

120. Salomon L et al. Nondissection of pelvic lymph nodes does not influence the results of perineal radical prostatectomy in selected patients. *Eur Urol.* 2000;37(3):297-300.
121. Ruiez- Deya G. et al. Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome. *J Urol.* 2001;166:581-586.
122. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-321.
123. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340-348.
124. Walsh PC: Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160:2418–2424.
125. Noszkay A. A prosztatárak. *Magyar Sebészet* 1953;6:281.
126. Szüle E, Törzsük F, Koór S. A hólyagnyak-húgycsőcsont egyesítésének húzatásos módszere, Millin szerinti radikális prostatectomiában. *Urol Nephrol Szle* 1985;12:121.
127. Wabrosch G, Szabó J, A retropubicus prostatectomia jelentősége a prosztatárak kezelésében *Urol Nephrol Szle* 1980;8:229.
128. Frang D, Pajor L Radical prostatectomy and complications. *Int Urol Nephrol* 1990;22:349.
129. Romics I, Bach D, Widmann T. Harmincöt radikális prostatectomiával nyert tapasztalatok. Preop. Staging és korai szövődmények. *Magy Urol* 1992;1 (3):283.
130. Hübler J. Sikerek és balsikerek a prostata carcinoma gyógykezelésében. *Magy Urol* 1997;9(1):1-8.
131. Végh A, Enger Z, Radikális prostatectomia T1-T2 stadium prosztatárak kezelésében. *Honvéddorvos* 1995;(47)3:227-231.
132. Diószeghy Gy. A perineális prostatectomia. *Prostata Hyperplasia* 1980. 36. 118-124.

133. Mettlin. CJ Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: results of American College of Surgeons Commission on Cancer studies, 1974-1993. *Prostate*. 1997;32(3):221-6.
134. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7.
135. van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, Schroder FH. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol*. 1997;79(2):203-11
136. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1994;152:1837-42.
137. Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM: Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: Association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1993;149:510–515.
138. Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT: The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. *Cancer* 1994c;73:104–114.

139. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 1998;33(3):261-70.
140. Koksai IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000;37(6):670-4.
141. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445–1451.
142. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–771.
143. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843-8.
144. Soloway M.: Treatment of early prostate cancer. *Horm Res.* 1989;32(suppl):59-61.
145. Fair WR: Why not neo-adjuvant therapy for prostatic carcinoma? *EORTC Genitourinary Monograph 10- Urologic Oncology: Reconstructive Surgery, Organ conservation, and Restoration of Function* 1991;305-312.
146. Kennedy TJ, Sonneland AM, Marlet MM. et al.: Luteinizing hormone releasing hormone downstaging of clinical stage C prostate cancer, *J Urol* 1992;147: 891-893.
147. Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al.: Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamid and luproin: The first controlled and randomized study. *Clin Invest Med* 1993; 16:499-509.

148. Soloway M, Sharifi R, Wajzman Z, et al.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical B2( T2bNxM0) prostate cancer J Urol 1996;154:424-428.
149. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M et al.: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36 month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. Urology 1999;53:757-63.
150. Civantos F, Sadek S, Obek C, Lai S, Soloway M. Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy. Mol Urol 1999;3:201-4.
151. Schulman CC, Debruyne FMJ, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WPJ. 4 year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3 N0M0 prostate cancer Eur Urol 2000;38:706-13.
152. Fichtner J, Gillitzer R, Melchior SW, Hohenfellner M, Thuroff JW. Perineal complications following radical perineal prostatectomy. Aktuelle Urol. 2003;34(4):223-5.
153. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol. 2003;43:113-8.
154. Vernon E, Frank R, Harry N. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. J Urol. 1999;158:1470-1475.
155. Estham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1996;156:1707-13.
156. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL, Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology. 2000;55:58-61.

157. Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erection after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000;164:1929-34.
158. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DA, Smith DS,. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-8.
159. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenshr* 1916;53:489.
160. Whitmore, SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994;73:153-160.
161. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo, S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int* 2001;20:81-84.
162. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:619-655.
163. Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet* 2001;357:85-86.
164. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:1300-1303.
165. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol, J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990;180:212-216.
166. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas MC, Plotz PH et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient group. *Medicine* 1991;70:360-374.
167. Miller FW. Myositis-specific autoantibodies. *JAMA* 1993;270:1846-1849.

168. András Cs, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Illés Á, Szegedi Gy, Dankó K. Myositisek tumorraal történő társulása. Magyar Onkológia 2002;46:253-259.
169. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). N Eng J Med 1975;292:344-347, 403-407.

## Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetet mondok témavezetőmnek, Tóth Csaba professzor Úrnak, aki megteremtette számomra a lehetőséget e dolgozat megírásához. Köszönöm kitartó bátorítását, tanácsait és bizalmát, mellyel mindvégig segítette munkámat. Fáradhatatlan, baráti egyéniségével példaként szolgált és erőt adott.

Köszönetet mondok munkatársaimnak, kollégáimnak, a klinika nővéreinek, a műtő, a radiológiai osztály valamennyi dolgozójának, adminisztrátorainknak a mindennapi munka során nyújtott segítségükért.

Köszönöm a Debreceni PET Centrum minden munkatársának, elsősorban Trón Lajos professzor Úrnak, hogy lehetőséget biztosított a közös tudományos munka elvégzésére.

Külön szeretném megköszönni Lengyel Zsolt dr., Varga Attila dr., Morshed Ali Salah dr. és Tállai Béla dr. önzetlen, baráti segítségét.

Hálával tartozom feleségemnek és gyermekeimnek, akik szeretetükkel, támogatásukkal és türelmükkel megteremtették számomra azt a nyugodt családi hátteret, melyben mindvégig elvégzendő feladataimra tudtam koncentrálni.

Végül de nem utolsó sorban köszönetet mondok szüleimnek és nővéremnek, akik kezdettől fogva támogattak, megteremtették a feltételeket tanulmányaimhoz és az orvosi pályán való elindulásomhoz.

## A munkában felhasznált publikációk listája

1. **Tóth Gy.**, Tállai B., Tóth Cs.: A prostata carcinoma korai diagnosztizálásának aktualitásáról. *Endoscopia*, 1999; 2. 89-91.
2. A. Varga., Morshed S. **Gy. Tóth.**, Cs. Tóth.: Renal tumor-like pyonephrosis with foreign body. *J Urol*, 2001;165: 891-892. **IF.: 3,19**
3. **Tóth Gy.**, Morshed A. S., Dezső B., Flaskó T., Berczi Cs., Tóth Cs.: A 4 ng/ml alatti szérumszint prosztataspecifikus antigénszint mellett felfedezett prosztatatarák jellegzetességei klinikánk betegeiben. *Magy Urol*, 2005 ; 17. 5-11.
4. Berczi Cs., **Tóth Gy.**, Flaskó T., Muszbek L., Nemes Z., Tóth Cs.: A prosztata specifikus antigén és a biopszia Gleason-értékének jelentősége a prosztatatarák helyi kiterjedtségének megítélésében, saját tapasztalataink alapján. *Magy Urol*. 2004;16. 137-143.
5. Berczi Cs., **Tóth Gy.**, Varga A., Flaskó T., Kollár J., Tóth Cs.: A kismedencei CT-vizsgálat jelentősége a prostatacarcinomák preoperatív stádiumának meghatározásában. *Magyar Radiológia* 2004;78:230-235.
6. **Tóth Gy.**, Lengyel Zs., Flaskó T., Varga A., Dezső B., Berényi E., Trón L., Tóth Cs.: Pozitron emissziós tomographia a korai prosztatatarák diagnosztikájában. *Magy Urol*, 2002; 14. 371-379.
7. **Toth G**, Lengyel Z, Balkay L, Salah MA, Tron L, Toth C.: Detection of prostate cancer with <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography. *J Urol*. 2005;173:66-9. **IF.: 3,713**
8. Tállai B., Flaskó T., **Tóth Gy.**, Orosz L., Tóth Cs.: Együlésben végzett laparoszko­pos kismedencei lymphadenectomia és radikális perinealis prostatectomia- kezdeti tapasztalataink 4 eset kapcsán. *Endoscopia*, 2003; 6. 27-29.

9. Béla Tállai, Tibor Flaskó, **György Tóth** , Andrea Ponyi, Csilla András, Csaba Tóth and Katalin Dankó: Prostate cancer underlying acute, definitive dermatomyositis: successful treatment with radical perineal prostatectomy. Clin. Rheumatol.2005  
10.1007/s10067-005-1130-9. **IF.: 1,154**
10. Flaskó T., **Tóth Gy.**, Morshed A. Salah, Lőrincz L., Berczi Cs., Csanády G., Tóth Cs.:  
Laparoszkópos radikális prostatectomiával szerzett kezdeti tapasztalataink Magy Urol  
2005; 2: 75-78.
11. **Tóth Gy.**, Lengyel Zs., Balkay L., Morshed A. Salah, Trón L., Tóth Cs.: A [ $C^{11}$ ]-  
metionin pozitron emissziós tomográfia alkalmazása korai prosztatatarák  
diagnosztikájában. Magy Urol 2005; 2: 79-86.

## Egyéb publikációk listája

1. Böszörményi-Nagy G., Varga A., Berényi P., **Tóth Gy.**: A dupla-J katéter alkalmazásának kérdése ESWL kezelésnél. *Magy Urol*, 1994;6: 387-390
2. Szluha K., Böszörményi-Nagy G., **Tóth Gy.**, Péter M.: Urológiai elváltozások nőgyógyászati tumoros betegeknél. *Magy Urol*, 1994; 6:61-67.
3. Mikó, I., Kovács, J., Varga, A., **Tóth, Gy.**, Pető, K., Furka, I.: A veseartéria leszorítás következményei kísérletes veseműtételnél. Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok. *Magy Urol*1997;9: 127-130.
4. Mikó, I., Csabina, S., Hauck, M., Kovács, J., Schmidt, E., Pető, K., Furka, I., Varga, A., **Tóth, Gy.**, Furka, A.: Kísérletes adatok az arteria renalis leszorítását követő érkontraktilitási változásokhoz. *Magy Urol*, 1997;9: 131-135.
5. Mikó, I., Kovács, J., Schmidt, E., Pető, K., Varga, A., Furka, I., **Tóth, Gy.**: Protection of the renal artery in nephron-sparing surgery. I. Pathomorphological study. *Acta Chir Hung*, 1997;36: 233-235.
6. Mikó, I., Csabina, S., Hauck, M., Kovács, J., Schmidt, E., Pető, K., Furka, I., Varga, A., **Tóth, Gy.**: Protection of the renal artery in nephron-sparing surgery. II. Arterial contractility investigations. *Acta Chir Hung*, 1997;36: 236-239.
7. Cs. Tóth, **Gy. Tóth**, T. Flaskó, A. Nagy, E. Holman: Percutaneous Nephroscopic Ureterolithotomy *J Endourol* 1998; Suppl.12: 201.
8. Lőrincz L., **Tóth Gy.**, Flaskó T., Tóth Cs.: Konzervatív terápia szerepe a húgysavkövek kezelésében. *Endoscopia*, 1999; 2: 3-5.
9. Tóth Cs., Varga A., **Tóth Gy.**, Flaskó T., Tállai B.: A prosztatáról. *Magyar Alapellátási Archívum*, 2000;3: 107-110.
10. **Tóth Gy.**, Varga A., Tóth Cs.: Terhesség alatt előforduló urológiai szövődmények kezelési lehetőségei. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2001;64:471-475.

11. **Tóth Gy.**, Varga A., Flaskó T., Morshed A.S., Tóth Cs.: A vékonytűbiopszia jelentősége a bizonytalan eredetű vesedaganat kórismézésében. *Endoscopy*, 2003;1: 6.
12. Cs. Tóth, **Gy. Tóth**, A. Varga, T. Flaskó, M.A. Salah: Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *Int. Urol Nephrol*,2004; 00 1-3. **IF.:1,339**
13. Flaskó Tibor dr., Varga Attila dr., Tállai Béla dr., Morshed A. Salah dr., Szűcs Miklós dr., **Tóth György dr.**, Tóth Csaba dr.: Laparoszko­pos műtét­einkkel szerzett kezdeti tapasztalataink. *Magy Urol*, 2003; 3:195-202.
14. Morshed A. Salah, Béla Tállai, Endre Holman, MUnim A. Khan, **György Tóth** and Csaba Tóth.: Simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotomy in children *BJU International* 2005;95: 137-139. **IF.: 2,089**
15. Varga Attila dr., Flaskó Tibor dr., Lőrincz László dr., **Tóth György dr.**, Salah Ali Morshed dr., Drabik Gyula dr., Tóth Csaba dr.: A jóindulatú vesedaganatok és kezelésük. *Magy Urol*,2004;16: 212-218.
16. Tállai B., Flaskó T., Varga A., **Tóth Gy.**, Orosz L., Tóth Cs.: Kezdeti tapasztalataink gyermekekben végzett retroperitoneoszkópos nephrectomiával. *Endoscopy*, 2004;7: 27-31.

## **Könyvrészletek ill. közreműködés**

1. Tóth Cs.: Az urológia színes atlasza. Medicina. 2001.
2. Tóth Csaba, Varga Attila: Sürgősségi betegellátás az urológiában. Medicina. 2003.
3. Mentőöv. Támasz a daganatellenes küzdelemben. Szerk. Szluha Kornélia. 2004.
4. Az urológia tankönyve. Szerk.: Tóth Cs. Medicina. 2005.