

DEOEC, Urológiai Klinika, Debrecen (Igazgató: Dr. Flaskó Tibor)

Biokémiai relapszusok különböző típusú radikális prosztatatektómiák után

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők vizsgálták a különböző típusú radikális prosztatatektómiák után a biokémiai relapszusok előfordulási gyakoriságát saját anyagukban. 2004.01.01. és 2011.04.01. között összesen 1039 betegben végeztek radikális prosztatatektómiát. A prosztatata eltávolítása 680 betegben laparoszkóppal, 107 alkalommal retropubikus és 252 esetben perineális behatolásból történt. Közülük 681 beteg utánkövetése történt intézetükben. A laparoszkópos radikális prosztatatektómia után a követett esetek 8%-ában, míg nyílt műtéteket követően 16%-ában jelentkezett biokémia relapszus. Azokban a betegekben, akikben biokémiai relapszus alakult ki, a laparoszkópos beavatkozások esetében 17%-ban, míg a nyílt műtéteket követően 26%-ban mutattak ki sebészi szél pozitivitást. A biokémiai relapszusos esetekben, a laparoszkópos csoportban 56%, míg a nyílt műtétes csoportban 57% volt a pT2 stádiumú daganatok aránya. PSA-emelkedés esetén a laparoszkópos csoportban a tumor Gleason score-ja 65%-ban volt 5-7 között és 18%-ban 8-10 között. PSA-növekedés fennállásakor, a nyílt műtéten átesett betegekben a Gleason score 60%-ban volt 5-7 között és 17%-ban 8-10 között. A biokémiai relapszusos betegekben, a preoperatív PSA-érték az esetek 56%-ában volt 10 ng/ml alatt a laparoszkópos csoportban és 50%-ban a nyílt műtétes csoportban. A PSA-emelkedés a betegek többségében az első 2 évben jelentkezett (82% és 79%). Az emelkedett PSA háttérében a laparoszkópos csoportban az esetek 20%-ában, míg a nyílt műtétes csoportban az esetek 33%-ában volt lokális recidíva vagy távoli áttét kimutatható. Összegzésül elmondható, hogy a radikális prosztatatektómiák után a betegek jelentős részében (11%) PSA-emelkedés észlelhető. A biokémia relapszus sokszor a patológiailag is szervre lokalizált daganatos, jó prognózisú esetekben jelentkezett.

BIOCHEMICAL RELAPSE AFTER DIFFERENT RADICAL PROSTATECTOMIES

SUMMARY: The authors measured the rate of biochemical relapses after different radical prostatectomies. From 01. 01. 2004. to 01. 04. 2011. a total of 1039 radical prostatectomies were performed. The prostatectomy was performed by laparoscopic technique in 680 patients, by retropubic access in 107 cases and by perineal access in 252 occasions. In 681 of 1039 patients the follow-up was made in their institute. Biochemical relapse was diagnosed in 8% of the cases after laparoscopic radical prostatectomy and in 16% of the patients after open surgery. In patients with biochemical relapse margin positive status was present in 17% after laparoscopic and in 26% after open surgical intervention. The occurrence rate of pT2 stage tumors was 56% in laparoscopic group and 57% in open surgery group in patients with biochemical relapse. In case of PSA failure the rate of Gleason score: 5-7 was 65% and the rate of Gleason score: 8-10 was 18% in the laparoscopic group. In case of PSA failure the rate of Gleason score: 5-7 was 60% and the rate of Gleason score: 8-10 was 17% in the open surgery group. In the patients with biochemical relapse, the preoperative PSA level was below 10 ng/ml in 56% of the cases in the laparoscopic, and in 50% in the open surgery group. The majority of the biochemical relapses occurred in first two years (85% vs.79%). The cause of PSA elevation was local recurrence or distant metastasis in 20% of the cases in the laparoscopic group

and in 33% in the open surgery group. In conclusion, increased PSA concentration can be detected in several cases (11%) after radical prostatectomies. The biochemical relapse often occurred in pathologically organ confined cases with a good prognostic factors.

KEY WORDS: radical prostatectomy, biochemical relapse

A prosztatacarcinoma incidenciáját tekintve a leggyakoribb a férfiakban előforduló daganatos megbetegedések között az Európai Unió országaiban. Elsősorban a PSA-vizsgálat elterjedésének köszönhetően, az utóbbi évtizedekben jelentősen nőtt a korai stádiumban felfedezett prosztatatumorok száma. Ezáltal egyre több betegen nyílt lehetőség a daganat kuratív kezelésére. Azokban az esetekben, amikor a tumor még csak a prosztatára lokalizálódik, a radikális prostatektómia a leghatékonyabb kezelési módszer, mert a betegek számára ez nyújtja a leghosszabb daganatmentes túlélést. Azonban a prostatektómia vagy a kuratív irradiáció után is az esetek egy részében, a kontrollvizsgálatok során, biokémiai relapszus, lokális recidíva vagy távoli áttét fordulhat elő.

Irodalmi adatok alapján, 5 évvel radikális prostatektómiát követően, a betegek 16-35%-ánál válik szükségessé másodvonalbeli kezelés. Nagy esetszámú vizsgálatokban a radikális prostatektómia után a 10 éves biokémiai relapszusmentes túlélés 68-85%, így a betegek jelentős részében PSA-emelkedés volt kimutatható (5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 18).

A biokémiai relapszusok háttérben nyilvánvalóan szerepet játszhat a prosztadaganatok helyi kiterjedtségére vonatkozó radiológiai vizsgáló eljárások elégtelen szenzitivitása. Így a klinikailag szervre lokalizált prosztadaganatok miatt végzett beavatkozások után a szövettani vizsgálat az esetek jelentős részében T3-as stádiumú daganatot igazol. A másik jelentős tényező a sebészi szél pozitivitása, amely adódhat abból, hogy a tumor már infiltrálja a periprostatikus szöveteket, de nem hagyható figyelmen kívül, hogy a napjainkban egyre jobban elterjedő idegkímélő technika alkalmazása az onkológiai radikalitás rovására mehet.

Jelen tanulmányunkban retrospektíve vizsgáltuk intézetünkben a különböző típusú radikális prostatektómiákat követően kialakult biokémiai relapszusok gyakoriságát, valamint elemeztük az egyéb klinikopatológiai paraméterek (preoperatív PSA, Gleason score, pT stádium, margin pozitivitás) és a PSA-emelkedés közötti összefüggéseket.

Betegek és módszerek

A DEOEC Urológiai Klinikáján 2004. 01. 01 és 2011. 04. 01. között 1039 betegen végeztünk radikális prostatektómiát.

A radikális prostatektómia 680 betegen laparoszkópos (LapRP), 107 alkalommal retropubikus (RRP) és 252 esetben perineális (RPP) behatolásból történt. Közülük összesen 681 beteg utánkövetése történt intézetünkben (LapRP n: 418, RRP n: 74, RPP n: 189). A perineális radikális prostatektómiák nagyrésze a 2004–2008 közötti, míg a laparoszkópos beavatkozások döntő többsége a 2007-től kezdődő időszakban történt. Természetesen emiatt a laposzkópos radikális prostatektómián átesett betegek utánkövetése rövidebb volt.

A betegek átlagos életkora 63 ± 6 év (koruk 44 és 82 év között változott). A műtét előtti átlagos PSA 11 ± 9 ng/ml volt. Az 1039 betegből a preoperatív PSA-érték 86 betegen haladta meg a 20 ng/ml-t. A prosztata biopsziák Gleason score értéke 59 betegen haladta meg 7-es értéket (az 1039 betegre vonatkoztatva).

1. táblázat: PSA-emelkedés esetén a margin pozitivitás aránya

	Margin pozitív (n)	Margin pozitív/PSA failure
Laparoszkópos RP	6	17%
Retropubikus RP	3	37%
Perinealis RP	8	24%

2. táblázat: PSA-emelkedés esetén a pT stádium

	Laparoszkópos RP	Retropubikus RP	Perinealis RP
Tx	0	0	2
T0	0	0	1
T2	19	4	20
T3	15	4	8
T4	0	0	3

3. táblázat: PSA-emelkedés esetén a Gleason score

Gleason score	Laparoszkópos RP	Retropubikus RP	Perinealis RP
Gx	0	0	2
G0	0	0	1
G2	1	0	3
G4	5	0	3
G5	0	1	7
G6	6	1	7
G7	16	4	5
G8	4	0	4
G9	2	2	1

4. táblázat: PSA-emelkedés esetén a preoperatív PSA

PSA (ng/ml)	Laparoszkópos RP	Retropubikus RP	Perinealis RP
0-10	19	6	15
10,1-20	14	2	13
20 felett	1	0	6

Az eltávolított prosztaták szövettani vizsgálata az 1039 esetből 259 alkalommal mutatott a prosztata tokját túlhaladó daganatot (pT3, pT4). Az összes műtetre (n:1039) vonatkoztatva 119 betegben

volt a sebészi szél tumorosan infiltrált. A szövettani stádium meghatározását a 2009. UICC TNM rendszer szerint végeztük retrospektíve.

Az utánkövetés során – az Európai Urológus Társaság (EAU) módszertani levelének megfelelően – a 0,2 ng/ml-nél magasabb PSA-értékeket (2 vizsgálat során) tekintettük biokémiai relapszusnak.

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

Eredmények

A vizsgált időtartam alatt 1039 betegben végeztünk radikális prosztatektómiát, s közülük 681 beteg utánkövetése történt intézetünkben.

A 681 betegből összesen 76 esetben (11%) észleltünk biokémiai relapszust.

A laparoszkópos prosztatektómián átesett betegek közül 34 (8%) alkalommal, az RRP után 8 esetben (11%), míg az RPP-t követően 34 betegben (17%) észleltünk PSA-emelkedést.

A 76 betegből 17 esetben volt jelen margin pozitívitás (22 %) (1. táblázat). Közülük 14 alkalommal a daganat pT3-4, és 3 esetben pT2 stádiumú volt. A margin pozitív betegekben az átlagműtét előtti PSA-érték 13,0 ng/ml volt, s a Gleason score két esetben haladta meg a hetes értéket. Egy beteg kivételével (aki nem egyezett bele) valamennyien sugárkezelést kaptak, s közülük 10 esetben hormonkezelést is alkalmaztunk.

A 76 biokémiai relapszusos beteg pT stádiuma a 2. táblázatban látható. A LAP RP-s betegcsoportban 56% volt pT2 és 44% pT3 stádium előfordulási aránya az emelkedett PSA-val rendelkező esetekben. A nyílt radikális prosztatektómiák során 57% volt pT2 és 28% pT3 stádium előfordulása ugyanezen esetekben. Egy alkalommal az eltávolított prosztatában a szövettani vizsgálat nem talált malignus

5. táblázat: PSA-emelkedés esetén lokális recidíva vagy távoli áttét

	Laparosz- kópos RP	Retropu- bikus RP	Perinealis RP
Lokális recidíva	5	1	10
Távoli áttét	2	0	3

6. táblázat: A PSA-emelkedés kialakulásának ideje

PSA failure/ emelkedés	LAP RP	RRP	RPP	Összes
1 év	23	6	20	49
2 év	5	2	5	12
3 év	2	0	4	6
4 év	3	0	2	5
5 év	0	0	1	1
6 év	0	0	1	1
7 év	1	0	1	2
Összes	34	8	34	76

7. táblázat: PSA-emelkedés esetén alkalmazott kezelés

PSA failure	Laparosz- kópos RP	Retropu- bikus RP	Perinea- lis RP
Összes	34	8	34
Obszerváció	13	2	8
Csak irradi. PSA miatt	1	0	1
Csak irradi. szöv. miatt	0	0	0
TAB	9	2	15
TAB+irrad. PSA miatt	8	2	8
TAB+irrad. szöv. miatt	3	2	2
	Lok. recid: 2	Lok. recid: 2	Lok. recid: 4

TAB: teljes antiandrogén blokád, irradi.: irradiáció, szöv.: szövetten, Lok. recid: lokális recidíva

elváltozást. Ebben a betegben egy évvel műtétet követően PSA-emelkedés miatt végzett csontizotóp vizsgálat diffúz csontáttéteket mutatott.

A műtét után PSA-emelkedést mutató esetekben az eltávolított prosztatadagának Gleason score értékei a 3. táblázatban láthatóak. Közülük az LAP RP-s csoportban a Gleason score 65%-ban volt 5-7 között és 18%-ban 8-10 között. Ugyanakkor a nyílt műtéten átesett betegekben a Gleason score 60%-ban volt 5-7 között és 17%-ban 8-10 között.

A biokémiai relapszusos betegek műtét előtti PSA-értékeit a 4. táblázatban tüntettük fel. Az LAP RP-nál a preoperatív PSA-érték az esetek 56%-ában, míg a nyílt radikális prosztatatektómiáknál a betegek 50%-ában 10 ng/ml alatt volt.

A PSA-emelkedés hátterében LAP RP után 20%-ban, míg a nyílt műtéteket követően 33%-ban volt lokális recidíva vagy távoli áttét kimutatható (5. táblázat).

A PSA-emelkedés a laparoszópos radikális prosztatatektómia után az esetek 82%-ában, míg nyílt műtéteket követően 79%-ában első 2 évben jelentkezett (6. táblázat).

Az első évben összesen 49 betegben emelkedett a PSA. Közülük 17 beteg volt margin pozitív (pT3-4: 14 eset, pT2: 3 eset). Ezekben a betegekben kívül még 13 pT3 és 19 pT2 stádiumú betegben emelkedett a PSA az első évben.

A biokémia relapszusok kezelése során sugárkezelést, hormonális kezelést és ezek kombinációját, valamint obszervációt végeztünk (7. táblázat).

Megbeszélés

A radikális prosztatatektómián átesett betegek utánkövetése során az esetek jelentős részében a PSA-szint emelkedése észlelhető. Az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok lényegesen eltérnek egymástól, így a biokémia relapszus aránya 10 éves követés esetén 15-53% között változhat (4, 5, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 18). A legtöbb szerző eredményei szerint a radikális prosztatatektómián átesett betegek közel negyedének-harmadának lesz PSA-emelkedése.

Chun 4200 eset feldolgozása során 5 évvel a műtét után 70%-os biokémiai relapszusmentes túlélésről számolt be. Anyagában a patológiai vizsgálat 62%-ban mutatott csak a prosztatára terjedő karcinómát, s a margin pozitivitás aránya 21,5% volt (5).

Roehl csaknem 3500, míg *Han* 2400 beteg adatait elemezve a 10 éves PSA-emelkedésmentes túlélés 68%, illetve 74% volt azokban az esetekben, amikor az eltávolított prosztata szövettani vizsgálata szervre lokalizált daganatot igazolt. Ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül, hogy a viszonylag magas biokémia relapszusráta ellenére a 10 éves tumorspecifikus túlélés 95-96% volt (8, 15).

Saját anyagunkban az átlagosan 38 hónapos utánkövetési idő alatt az esetek 11%-ában észleltünk PSA-emelkedést, de a viszonylag rövid utánkövetési idő miatt az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélést vizsgálni még nem tudtuk. Közülük az eltávolított daganatos prosztata sebészi széle 22%-ban volt tumorosan infiltrált. Ez az előfordulási arány hasonló a más szerzők által közölt adatokhoz (4, 16).

Tekintettel arra, hogy a PSA-t szinte kizárólag a prosztata szövet termeli, felmerül a kérdés, hogy az emelkedés hátterében lokális recidíva vagy távoli metasztázis állhat-e. Ilyen esetben a különböző radiológiai vizsgálatok (csontszcintigráfia, komputer tomográfia, mágneses rezonancia vizsgálat) segíthetnek ennek kiderítésében. Azonban sokszor a staging vizsgálatok a PSA-emelkedés hátterében sem lokális recidívát sem távoli áttétet nem igazolnak. Tulajdonképpen a biokémiai relapszus sokszor évekkorábban észlelhető, minthogy az esetleges későbbi helyi daganatkiújulás vagy távoli metasztázis kimutathatóvá válik. A kérdés eldöntésében segíthet a műtéttől a PSA-emelkedésig eltelt idő, a PSA velocity, a PSA megkettőződési idő, a pT stádium, a Gleason score, a margin pozitivitás, valamint a perineurális és perivaszkuláris terjedés vizsgálata (1, 2, 4, 9, 11, 13, 16, 17).

Irodalmi adatok alapján a prosztatektómia utáni első 2 évben észlelt PSA-emelkedés hátterében valószínűleg távoli áttét áll. Azokban az esetekben, amikor a PSA kettőződési idő kevesebb mint 4 hónap, akkor valószínűleg távoli áttét, míg ha a PSA kettőződési idő több mint 12 hónap, úgy lokális recidíva valószínű (9). Az egyes szerzők eredményei ezzel kapcsolatban kissé eltérőek, de abban megegyeznek, hogy amennyiben a PSA-emelkedés a műtéttől 1-2 éven belül detektálható, és a PSA kettőződési idő 4-6 hónap között van, úgy elsősorban távoli áttétre kell gondolni (2).

Azokban a betegekben, akiknél csak PSA-emelkedés észlelhető, és sem lokális recidíva, sem távoli áttét nem detektálható, akkor a kezelés módjáról és annak időzítéséről a vélemények eltérőek. Ilyen esetekben szóba jön a prosztataágy irradiációja, hormonális kezelés és obszerváció (3, 6, 9). Elsődleges a sugárkezelés szerepe azon esetekben, amikor a daganat nem került teljes egészében eltávolításra (margin pozitív volt), vagy a prosztatektómiától eltelt idő és a PSA kettőződési idő alapján helyi tumorrecidíva jön szóba, valamint olyankor, amikor a képalkotó eljárások igazolják a lokális recidívát. Ilyenkor az irradiáció tulajdonképpen kuratív beavatkozás, míg a hormokezeltés csupán palliatív kezelés. Ugyanakkor figyelemreméltó, hogy a biokémiai relapszus gyakori előfordulása ellenére a radikális prosztatektómia utáni 10 éves daganatmentes túlélés általában 90% felett van (7, 8, 15).

Az általunk operált betegek utánkövetése során a PSA-emelkedés az esetek csaknem 80%-ában az első 2 évben jelentkezett. *Roberts* 2800 prosztatektómián átesett beteg vizsgálata során 31%-ban észlelt biokémiai relapszust, s az annak kialakulásáig eltelt idő átlagosan 2,9 év volt (14). Az 5 és a 10 éves szisztémás progressziómentes idő (távoli áttét kialakulásáig) PSA-emelkedéstől számítva 95% és 91% volt. Saját anyagunkban a PSA-emelkedés hátterében LAP RP után 20%-ban, míg a nyílt műtéteket követően 33%-ban volt lokális recidíva vagy távoli áttét kimutatható.

Összegzés

Összegzésül elmondható, hogy a radikális prosztatatektómiák után a betegek jelentős részében (11%) PSA-emelkedés észlelhető. A biokémiai relapszusos fennállásakor 22%-ban volt margin pozitivitás kimutatható. Távoli áttét vagy lokális recidívát az esetek 27%-ában észleltünk. A PSA-emelkedés sokszor a patológiailag is szervre lokalizált tumoros, jó prognózisú esetekben jelentkezett.

Irodalom

1. *Ahyai SA, Zacharias M, Isbarn H, et al.* Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU Int* 2010; 106 (4): 478–483.
2. *Benchikh El Fegoun A, Villers A, Moreau JL, et al.* PSA and follow-up after treatment of prostate cancer. *Prog Urol* 2008; 18 (3): 137–144.
3. *Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, et al.* A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (1): 46–55.
4. *Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, et al.* Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol* 2010; 184 (4): 1341–1346.
5. *Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al.* Anatomic radical retropubic prostatectomy: long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 273–280.
6. *Delongchamps NB, Zerbib M, Mejean A, et al.* Conformal radiotherapy for detectable PSA following radical prostatectomy: efficacy and predictive factors of recurrence. *Can J Urol* 2009; 16 (5): 4813–4819.
7. *Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al.* Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *European Urology* 2009; 55: 1037–1063.
8. *Han M, Partin AW, Pound CR, et al.* Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28 (3): 555–565.
9. *Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla C, et al.* EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urology* 2011; 59: 61–71.
10. *Majoros A, Nyirády P, Riesz P, et al.* A radikális prostatectomia szerepe a lokálisan előrehaladott prosztaták kezelésében. *LAM (Lege Artis Medicinae)* 2011; 21 (6–7): 447–450.
11. *Pfützenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, et al.* Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 2008; 102 (10): 1413–1418.
12. *Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al.* Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689–1693.
13. *Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, et al.* PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76 (6): 576–581.
14. *Roberts WB, Han M.* Clinical significance and treatment of biochemical recurrence after definitive therapy for localized prostate cancer. *Surg Oncol* 2009; 18 (3): 268–274.
15. *Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al.* Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004; 172 (3): 910–914.
16. *Shikanov S, Song J, Royce C, et al.* Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009; 182 (1): 139–144.
17. *Swindle PW, Kattan MW, Scardino PT.* Markers and meaning of primary treatment failure. *Urol Clin North Am* 2003; 30 (2): 377–401.
18. *Tzou K, Tan WW, Buskirk S.* Treatment of men with rising prostate-specific antigen levels following radical prostatectomy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11 (1): 125–136.