

DEOEC, Urológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Tóth Csaba dr.)

## Klinikailag szervre lokalizált prosztatadaganatok patológiai stádiuma a preoperatív PSA és a biopszia Gleason-score értékek alapján

Berczi Csaba dr., Varga Attila dr., Flaskó Tibor dr., Morshed Ali Salah dr.,  
Tóth György dr., Tóth Csaba dr.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Szerzők az ismert preoperatív PSA és prosztatabiopszia Gleason-score értékek esetén vizsgálták a radikális perinealis prostatectomia után a daganat helyi kiterjedtségét. A vizsgálatba az 1997 és 2006 között radikális perinealis prostatectomián átesett, 350 beteg közül 278 esetet vontak be. A betegeket a preoperatív PSA és Gleason-score értékek alapján csoportosították, majd ezekben a csoportokban vizsgálták a szövettani lelet alapján a tumor helyi kiterjedését. Eredményeiket összehasonlították a Partin-féle táblázatokban közölt adatokkal. A szövettani vizsgálat 215 esetben (77%) mutatott szervre lokalizált tumort, és 63 alkalommal (23%), pedig prosztataton túlterjedő daganatos infiltrációt igazolt. Azokban az esetekben, amikor a beteg PSA-értéke  $<4$  ng/ml és a prosztatabiopszia Gleason-score értéke  $\leq 7$  a tumor 80%-ban szervre lokalizált volt. Húsz ng/ml alatti PSA és  $\leq 7$  prosztatabiopszia Gleason-score érték fennállásakor az esetek 85%-ában bizonyult daganat prosztatára lokalizálnak. Húsz ng/ml-t meghaladó PSA-szint és  $\leq 7$  prosztatabiopszia Gleason-score esetén a prosztatákarcinóma a betegek 48%-ában mutatott extraprostatikus terjedést. Összegzésül, a preoperatív PSA és a prosztatabiopszia Gleason-score értékei alapján felállított csoportokban a szövettani eredmények egyes csoportokban jó egyezést, míg más csoportokban, pedig eltérést mutattak a Partin-féle táblázatokban közölt eredményektől. Emiatt célszerű lenne Magyarországon is validálni a Partin-féle táblázatokat.

### PATHOLOGICAL STAGE OF CLINICALLY ORGAN CONFINED PROSTATE CANCER CONCERNING WITH PREOPERATIVE PSA LEVEL AND GLEASON SCORE OF PROSTATE BIOPSY.

**SUMMARY:** The authors measured the pathological stage after the radical perineal prostatectomy concerning with the preoperative PSA level and the Gleason score of prostate biopsy. 278 of the 350 patients were enrolled into the study, who underwent radical prostatectomy from 1997 to 2006. The patients were divided into different groups based on their preoperative PSA level and Gleason score value. Histological stage was assessed in each groups, and these results were compared to the identical result of Partin-nomograms. Histology demonstrated organ confined disease in 215 cases (77%), while extraprostatic tumorous infiltration was present in 63 patients (23%). In those cases when PSA level was  $<4$  ng/ml and Gleason score was  $\leq 7$  the prostate cancer was organ confined in 80% of the specimens. When PSA was  $<20$  ng/ml and Gleason score was  $\leq 7$ , the cancer was localized into the prostate in 85% of the cases. When PSA level was  $>20$  ng/ml and Gleason score was  $\leq 7$ , the tumor showed extraprostatic infiltration in 48% of the patients. In conclusion, in some groups the authors' results were comparable with result of identical group of Partin tables, while in other groups the results showed larger discrepancy. For this reason validation of Partin tables in Hungary is should be necessary.

**KEY WORDS:** prostate cancer, PSA, Gleason score, local stage, Partin tables

A prosztatatacarcinóma az egyik leggyakrabban előforduló daganattípus férfiakban. A prosztatarák a daganatos megbetegedések okozta halálozási statisztikában az USA-ban 2., míg Magyarországon a 3-4. helyen áll férfiakban. A daganat korai stádiumban tünetszegény, illetve nincsenek specifikus tünetei. A prosztatatacarcinóma diagnózisát a rectalis digitális vizsgálaton és a prosztata specifikus antigén (PSA) meghatározásán alapuló prosztatabiopszia nyújtja. A korai felismerés csak szűrővizsgálatokkal volna lehetséges, amely az említett diagnosztikai módszereken alapul. Hazánkban azonban a társadalombiztosító csak a rectalis vizsgálat során tapintott gyanús eltérés esetén támogatja a PSA-meghatározást, ezért jelenleg a prosztatatacarcinóma szűrése nem megvalósítható. Más országokban végzett multicentrikus vizsgálatok azt igazolták, hogy a PSA-meghatározás elterjedése 20%-kal emelte a daganat még szervre lokalizált állapotban történő kimutatását (1–4). Ezekben az országokban a korai stádiumban diagnosztizált esetek számának növekedése folytán a radikális prostatectomiák számának növekedése figyelhető meg (5).

A prosztatarák lokális kiterjedtségének megítélésére azonban a különböző radiológiai vizsgálómódszerek nem elég hatékonyak (6, 7). Emiatt, a legtöbb helyen, az eddigi tapasztalatokat felhasználva, a preoperatív PSA-koncentráció és a prosztatabiopszia Gleason-score értéke alapján próbálják meg valószínűsíteni a daganat helyi kiterjedtségét (8–11). A legtöbb közlemény arról számolt be, hogy amennyiben a PSA 20 ng/ml alatt van és a prosztatabiopszia Gleason-score értéke kevesebb mint 7, akkor a daganat általában még a prosztatára lokalizált (4, 12–14).

Jelen retrospektív vizsgálatunkban az adott preoperatív PSA és prosztatabiopszia Gleason-score értékek esetén vizsgáltuk a radikális perinealis prostatectomia után a daganat helyi kiterjedtségét.

### Betegek és módszerek

1997. január 1. és 2006. január 1. között 350 radikális perinealis prostatectomiát végeztünk a DEOEC Urológiai Klinikáján. Közülük 278 betegben állt rendelkezésre valamennyi esetben a korrekt preoperatív PSA-koncentráció, a prosztatabiopszia Gleason-score értéke, valamint a radikálisan eltávolított prosztata alapján megállapított pT-stádium. Ezekben a betegekben megvizsgáltuk, hogy adott műtét előtti PSA-szint és a biopszia Gleason-score alapján milyen gyakorisággal fordul elő szervre lokalizált prosztatadaganat.

A beteg átlagos életkora 64 év (44–80 év között változott).

A preoperatív átlagos PSA-érték  $15,2 \pm 15,3$  ng/ml volt. A szabad és a teljes PSA aránya  $0,09 \pm 0,08$  volt. A normális PSA-koncentráció PSA  $< 4$  ng/ml volt. A PSA-meghatározás „Roche Elecsys 2010 for free and total PSA” kittel történt.

A kivizsgálás során transrectalis, sextans, UH-vezérelt prosztatabiopsziákat végeztünk (Brüel and Kjel, Denmark).

Az esetleges távoli áttétek diagnosztizálása céljából a műtét előtt mellkasröntgent, hasi UH-vizsgálatot készítettünk. Csontizotóp vizsgálat 199 betegben történt. A csontszcintigráfia 24 alkalommal vetette fel szoliter áttét gyanúját, amelyet a röntgenvizsgálat nem erősített meg. A tervezett prostatectomia előtt az esetleges periprostatikus terjedés kimutatására 205 esetben kismencedei CT vagy MR vagy endorectalis MR-vizsgálatot végeztünk.

A radikális prostatectomia előtt 64 beteg kapott hormonális kezelést, amelynek ideje 1 és 36 hónap között változott. A hormonkezelésben részesült betegek eseté-

ben a preoperatív PSA-értékeknél a hormonkezelés megkezdése előtti értékeket vettük figyelembe az átlagos PSA-koncentráció kiszámításakor.

Valamennyi esetben radikális perinealis prostatectomiát végeztünk, amelynek során a prosztatával együtt az ondóhólyagokat is eltávolítottuk.

Az eredmények átlagértékei mellett a standard deviációt ( $\pm$ ) adtuk meg. A statisztikai vizsgálatokat 2 mintás t-próbával értékeltük. A  $p < 0,05$  értékeket tekintettük szignifikánsnak.

## Eredmények

A 278 betegből radikálisan eltávolított prosztata szövettani vizsgálata 215 esetben (77%) mutatott szervre lokalizált tumort, és 63 alkalommal (23%), pedig prosztatatokon túlterjedő daganatos infiltrációt igazolt (1. táblázat).

Azokban a preoperatív PSA és a prosztatapiopszia Gleason-score értékek alapján felállított csoportokban, ahol az esetszám legalább húsz volt, kördiagrammokon ábrázoltuk a szervre lokalizált és az extraprostatikus terjedést mutató daganatok megoszlását (1-5. ábra).

Azokban az esetekben, amikor a beteg PSA-értéke  $< 4$  ng/ml és a prosztatapiopszia Gleason-score értéke  $\leq 7$  a tumor 80%-ban szervre lokalizált volt.

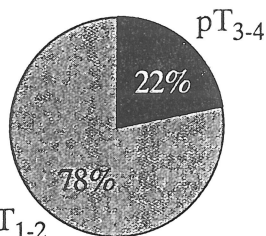
Amennyiben a preoperatív PSA-koncentráció  $< 10$  ng/ml és a prosztatapiopszia Gleason-score értéke  $\leq 7$  a karcinóma 91%-ban mutatott tokon belül elhelyezkedést.

Húsz ng/ml alatti PSA és  $\leq 7$  prosztatapiopszia Gleason-score érték fennállásakor az esetek 85%-ában bizonyult daganat prosztatára lokalizálnak.

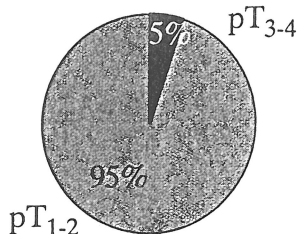
Húsz ng/ml-t meghaladó PSA-szint és  $\leq 7$  prosztatapiopszia Gleason-score esetén a prosztatákarcinóma a betegek 48%-ában mutatott extraprostatikus terjedést.

1. táblázat: A preoperatív PSA és a prosztatapiopszia Gleason-score értékekhez tartozó pT-stádium

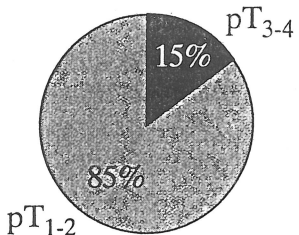
Gleason-score	pT <sub>1</sub>		pT <sub>2</sub>		pT <sub>3</sub>		pT <sub>4</sub>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>PSA: 0-4 ng/ml (n=20)</b>								
2-4	2	11,1	12	66,7	3	16,7	1	5,5
5-7	0	0	2	100	0	0	0	0
8-10	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>PSA: 4,1-10 ng/ml (n=109)</b>								
2-4	16	18,4	67	77	3	3,4	1	1,1
5-7	2	10	15	75	3	15	0	0
8-10	0	0	2	100	0	0	0	0
<b>PSA: 10,1-20 ng/ml (n=90)</b>								
2-4	9	12,7	48	67,6	11	15,5	3	4,2
5-7	2	12,5	7	43,7	7	43,7	0	0
8-10	0	0	2	66,6	1	33,3	0	0
<b>PSA nagyobb mint 20,1 ng/ml</b>								
2-4	3	8,1	18	48,6	10	27	6	16,2
5-7	1	5,2	7	36,8	7	36,8	4	21
8-10	0	0	0	0	2	66,6	3	33,3



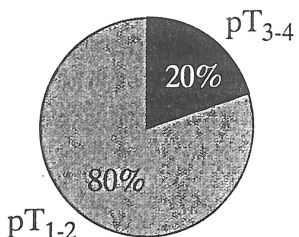
1. ábra: PSA: 0-4 ng/ml,  
Gleason-score 2-4



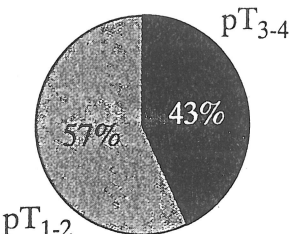
2. ábra: PSA: 4,1-10 ng/ml,  
Gleason-score 2-4



3. ábra: PSA: 4,1-10 ng/ml,  
Gleason-score 5-7



4. ábra: PSA: 10,1-20 ng/ml,  
Gleason-score 2-4



5. ábra: PSA nagyobb mint  
20,1 ng/ml,  
Gleason-score 2-4

Az eltávolított prosztaták átlagos Gleason-score-ja  $4,2 \pm 2,0$ , míg a prosztatabiopsziák átlagos Gleason-score-ja  $3,5 \pm 1,8$  volt ( $p < 0,001$ ).

## Megbeszélés

A prosztatacarcinóma stádiumának megítélésében a fő problémát az jelenti, hogy míg a távoli áttétek jelenléte viszonylag könnyen igazolható, addig a tumor helyi kiterjedtségének meghatározása nehézségekbe ütközik. Jelenleg ugyanis a különböző képalkotó-vizsgálatok még nem elég érzékenyek és specifikusak a prosztata-daganat T-stádiumának pontos meghatározásához. Egyes szerzők szerint a különböző radiológiai módszerek kombinálása növeli a szenzitivitást, de még ez is elmarad a kívánt pontosságtól (6, 7).

A radiológiai képalkotó-eljárások viszonylag alacsony érzékenysége miatt szerte a világon kiterjedten alkalmazzák a preoperatív PSA-koncentrációt és a prosztatabiopszia Gleason-score-ját a tumor helyi kiterjedtségének becslésére (8–11, 15). Ehhez nyújtanak segítséget a Partin-táblázatok, amelyek több ezer betegen végzett vizsgálatok eredményeit mutatják. *Partin és munkatársai* 1997-ben közzétették eredményeiket, amelyekben a klinikai stádium, a preoperatív PSA-koncentráció és a prosztatabiopszia Gleason-score értéke szerint megadták a hozzájuk tartozó patológiai stádiumot (4). Vizsgálataik alapján ezeknek a paramétereknek alapján jól megbecsülhető a prosztatacarcinóma patológiai stádiuma. Az 1997-ben közzétett Partin-nomogramokat 2001-ben felülvizsgálták és megújították. A közzétett eredményeik alapján ezek a nomogramok jól alkalmazhatók az általuk vizsgált populációban (16). Sok országban azonban, így jelenleg még Magyarországon sem validálták ezeket a Partin-féle nomogramokat (17, 18).

Saját betegeink vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a 4 ng/ml alatti PSA-értékeknél amennyiben a Gleason-score 2-4 volt a tumor, az esetek 77,8%-ában volt szervere lokalizált és ez hasonló volt a Partin-táblázat eredményeihez (72-90%).

A 4,1–10 ng/ml PSA-koncentrációknál, amikor a Gleason-score szintén 2-4 között volt, s a szövettan 95,5%-ban mutatott csak a prosztata-terjedő daganatot, s ez lényegesen jobb eredmény a Partin-táblázatban közöltekénél (61-84%).

10,1–20 ng/ml és 20 ng/ml feletti PSA-koncentrációval rendelkező csoportokban, azokban az esetekben, amikor a Gleason-score 2-4 között volt a szövettan 80,3%,

illetve 56,8%-ban igazolt szervre lokalizált daganatot. Mindkét eredmény kissé jobb a Partin-táblázatban közölt értékeknél (48-76%, illetve 29-58%).

A saját adataink és a Partin-táblázatokban szereplő adatok közötti eltérés három fő tényezőre vezethető vissza.

1. A mi vizsgálatunk lényegesen kevesebb beteg esetén történt és több kategóriában nem is állt rendelkezésre elég számú beteg a statisztikai értékeléshez.
2. A szövettani vizsgálat pontossága szintén fontos tényező. Megemlítenénk, hogy a prosztatabiopsziák szövettani vizsgálata során több alkalommal nem a Gleason-score-t, hanem a klasszikus (Mostofi-szerinti) gradinget adták meg, s ez szerepet játszott abban, hogy csak 278 beteg adatait tudtuk elemezni. Ugyancsak figyelemre méltó, hogy a prosztatabiopsziák és a radikálisan eltávolított prosztaták átlagos Gleason-score értékei között szignifikáns különbség van. Emiatt fontos a megfelelő kooperáció a szövettani feldolgozást végző osztályokkal, hogy a feldolgozás során a Gleason-score értékeket adják meg és fordítsanak nagy figyelmet a daganat esetleges extraprostatikus terjedésének megítélésére.
3. Az eltérés származhat abból is, hogy a vizsgálat más helyen, más populációban történt.

Az említettekből következik, hogy célszerű lenne Magyarországon is validálni a Partin-féle táblázatokat. Ehhez szükséges lenne mindazon intézetek közreműködése, amelyek nagy esetszámban végeznek radikális prostatectomiát.

## Irodalom

1. Haese A, Graefen M, Palisaar J, et al. Serum markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers. *Urologe A* 2003; 42: 1172–7.
2. Khan MA, Partin AW. Management of High-Risk Populations with Locally Advanced Prostate Cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 259–269.
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873–9.
4. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.
5. Khan MA, Partin AW. Expectant management: an option for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 311–5.
6. Berczi Cs, Tóth Gy, Varga A, et al. A kismencedei CT-vizsgálat jelentősége a prostatocarcinomák preoperatív stádiumának meghatározásában. *Magyar Radiológia* 2004; 78: 230–5.
7. Cornud F, Oyen R. Role of imaging in the diagnosis and staging of prostatic adeno-carcinomas. *J Radiol* 2002; 83: 863–80.
8. Augustin H, Eggert T, Wenske S, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 177–81.
9. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165: 119–25.
10. Karakiewicz PI, Lattouf JB, Perrotte P, et al. Validation of 1997 Partin Tables' lymph node invasion predictions in men treated with radical prostatectomy in Montreal Quebec. *Can J Urol* 2005; 12: 2588–92.
11. Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, et al. Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage predictions. *J Urol* 2005; 173: 737–41.
12. Berczi Cs, Tóth Gy, Flaskó T, et al. A prosztata specifikus antigén és a biopszia Gleason értékének jelentősége a prostatarák helyi kiterjedtségének megelőzésében. *Magyar Urológia* 2004; 16: 137–142.

13. *Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al.* Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 1591–5.
14. *Romics I, Pánovics J, Reisz P, et al.* Radicales prostatectomiával szerzett tapasztalatok. *Orvostudományi Értesítő* 2004; 77: 494–9.
15. *Pajor L, Kisbenedek L, Romics I.* A prosztatatarák kezelése. Módszertani levél. *Magyar Urológia* 2003; 15: 46–56.
16. *Khan MA, Partin AW.* Partin tables: past and present. *BJU Int* 2003; 92: 7–11.
17. *Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al.* Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol* 2003; 43: 6–10.
18. *Eskicorapci SY, Karabulut E, Turkeri L, et al.* Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol* 2005; 47: 185–9.