

EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS

**A PROSZTATARÁK KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS
TERÁPIÁJA**

DR. TÓTH GYÖRGY

TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. TÓTH CSABA

**DEBRECENI EGYETEM, ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI
CENTRUM, UROLÓGIAI KLINIKA
DEBRECEN
2005.**

BEVEZETÉS

A prosztatatarák világszerte vezető helyen áll a rosszindulatú daganatos betegségek okozta halálozásban. 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.

Magyarország 1999. évben a prosztatatarák mortalitását tekintve Európában a harmadik helyet foglalta el, a férfiak daganatos halálozásában hazánkban a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat okozta halálok volt.

A prosztatatarák elsősorban az idősebb korosztály betegsége. Az újonnan diagnosztizált esetek 75%-a a 65 év feletti populációban fordul elő. A szűrőprogramoknak köszönhetően a betegség előfordulása egyre gyakoribb a középkorú férfiakban is. Szemben a magasabb életkorban megfigyelhető incidencia csökkenéssel az 50-59 éves korosztályban lassú, de folyamatos emelkedés tapasztalható az utóbbi években.

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

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.

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, prosztatata 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.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A prosztatarákos betegek felkutatása, prosztata biopszia

1996. január és 2004. decembere között 1572 prosztata biopsziát végeztünk 1348 betegben prosztatarák gyanúja miatt. A betegek átlagéletkora 68 év (32-98), a PSA átlagos értéke 32 ng/ml (0,02-5169 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) szérums PSA értékkel rendelkező betegek kerültek. 94 esetben a kiindulási PSA érték ismeretlen volt.

Proszatarák felfedezése normál (≤ 4 ng/ml) szérums PSA szint mellett

1996. január 1. és 2003. december 31. között 82 betegben végeztünk transrectális vékonytű prosztata 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 mintavételt 46 (56%) esetben a prosztata fizikális vizsgálata során észlelt eltérés indokolta. 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 prosztata intraepitheliális neoplasia (PIN), szintén egy esetben a családban előforduló prosztatarák, míg 13 esetben (16%) egyéb ok képezte a mintavétel indikációját.

A 17 betegben történt RPP ≤ 4 ng/ml szérums PSA mellett. A betegek átlagos életkora 60 év (46-74 év), a PSA átlagos értéke 2,6 ng/ml (1,07-4 ng/ml) volt. A

preoperatív staging vizsgálatok (rectális ultrahang, computer tomographia, csontscintigraphia, cystoscopia) egy esetben sem igazoltak extraprostatikus terjedést.

A biopsziák találati arányának növelése, PET vizsgálat a korai prosztatarák felfedezésében

Vizsgálatainkban [¹¹C]-metioninnal végzett pozitronemissziós tomographia (MET-PET) szerepét vizsgáltuk korai prosztatarák kimutatásában. A betegekben a MET-PET vizsgálattal tumorra gyanús területet kerestünk.

2001. decembere és 2003. áprilisa között 20 beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegekben a szérum PSA szint alapján felmerült prosztata daganat lehetősége, mely miatt már egy, vagy több alkalommal transrectális vékonytű biopszián estek át. A betegek átlagos életkora 65 év (52-75 év), a szérum átlagos PSA értéke 9,36 ng/ml (3,49-28,6 ng/ml) volt. Minden betegben kismencedei MR vizsgálat és dinamikus MET-PET vizsgálat történt. Az MR-MET-PET képek alapján gyanúsnak jelzett területekből többszörös mintavételt végeztünk.

A prosztatarák stádium meghatározásában alkalmazott CT szenzitivitása és specificitása betegeinkben

2000. január 1. és 2003. szeptember 30. között 160 betegen végeztünk kismencedei CT vizsgálatot a tumor stádiumának preoperatív meghatározása céljából, perineális radikális prostatectomia előtt. A betegek átlagéletkora 64 (45-77) év volt. A CT vizsgálat szenzitivitását a prognosztikai tényezők (PSA, Gleason grade) függvényében értékeltük. 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.

Endorectális tekerccsel végzett MR (EMR) vizsgálat a prosztatarák kiterjedtségének megítélésében

2004. május és 2005. február között 23 betegben történt rectális tekerccsel végzett MR vizsgálat szövettanilag igazolt prosztatata tumor stádium meghatározása céljából. A betegek átlagos életkora 67 év (51-76), a szérum átlagos PSA értéke 19,9 ng/ml (3,95-122 ng/ml), a szabad/kötött PSA arány 0,096 (0,036-0,17) volt.

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 szervre lokalizáltságát, mennyiben segítette a pontos staginget a tok, a vesicula seminalis, valamint a környezet infiltráltságának előrejelzésében.

A prosztatatarák műtéti kezelése, a radikális prostatectomiák korai eredményei

1996. decembere és 2004. decembere között 311 esetben végeztünk radikális prostatectomiát szövettanilag igazolt prostatocarcinoma miatt. 291 esetben perineális behatolásból, míg 20 esetben, Magyarországon elsőként laparoszkópos módszerrel (LAPRP) történt a prosztatata, valamint függelékeinek eltávolítása. A betegek átlagos életkora az RPP-s betegcsoportban és a LAPRP-s betegcsoportban egyaránt 64 év volt (45-80). 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 kismencedei computer tomographia (CT), valamint a csontmetasztázisok kimutatására 236 esetben végeztünk csont-izotóp vizsgálatot. Tizenhat betegben történt lymphadenectomia a tervezett radikális műtét előtt. Tizenkét betegben laparoszkópos, 4 betegben nyílt műtéti beavatkozással történt az obturatorikus nyirokcsomók eltávolítása. A radikális

prostatectomián átesett betegek rövidtávú posztoperatív eredményeit, a biokémiai progresszió előfordulását a prognosztikai faktorok függvényében értékeltük.

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. Amennyiben a betegséget előidéző daganat eltávolításra kerül, úgy a tünetek gyógyszeresen könnyebben befolyásolhatók, sőt teljes gyógyulás is elérhető.

A hazai irodalomban prostatacarcinoma indukálta polymyositis-dermatomyositis (PM/DM) még nem került leírásra. A DM típusos tüneteit mutató ötvenhét éves betegben fizikális vizsgálat alapján vetődött fel prosztatadaganat lehetősége, melyet az elvégzett prosztata biopszia igazolt.

Radikális perineális prostatectomiát végeztünk, amelynek során eltávolításra került a prosztata valamint az ondóhólyagok.

EREDMÉNYEK

A prosztatarákos betegek felkutatása, prosztata biopszia

1996. január és 2004. decembere között 1572 esetben végeztünk prosztata biopsziát prosztatarák 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 pozitív mintavételi eredménnyel rendelkező betegeket, a kiindulási szérum PSA alapján osztottuk csoportokba.

Az I. csoportba a 10 ng/ml alatti szérums 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 szérums PSA érték 10 -20 ng/ml közötti volt. Ebben a csoportban 43%-ban történt radikális prostatectomia.

A daganatos eseteink 42% -ában (III. csoport) a szérums 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.

Prosztatarák felfedezése ≤ 4 ng/ml szérums PSA szint mellett

Intézetünkben 82 biopszia történt <4 ng alatti szérums PSA szint esetében.

A biopsziák során 17 esetben igazolódott prostatacarcinoma, míg 65 esetben prosztata tumorra negatív volt a szövettani lelet. 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).

Az RPP-n átesett betegek között 10 esetben a szövettani vizsgálat szervben 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 biopsziák találati arányának növelése, a PET szerepe a korai prosztatarák diagnosztikájában.

Vizsgálatainkban elsőként alkalmaztunk C11-methioninnal (MET-PET) jelzett radiopharmakont a korai prosztatarák kimutatására. A vizsgált 20 betegből a MET-PET vizsgálat 15 betegben jelzett pozitivitást. A 15 gyanúnak jelzett betegben a mintavétel 7 esetben igazolta a rosszindulatú daganat jelenlétét (46,7%). 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.

A preoperatív CT vizsgálat szenzitivitása és specificitása betegeinkben

A preoperatív staging-vizsgálatok között a kismencedei CT szenzitivitását és specificitását vizsgáltuk 160 beteg esetében, akikben radikális perineális prostatectomiát végeztünk.

A CT szenzitivitása és specificitása a prosztatatok infiltrációjának megítélése szempontjából 14% és 98%, a vesicula seminalis érintettségének kimutatására 12% és 100%, valamint a húgyhólyag beszűrtségének megítélésében 20% és 97% volt.

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 $r= 0,073$.

Endorectális MR

A műtét előtt elvégzett EMR vizsgálat (n=23) 6 esetben vetette fel a tok érintettségét. A vesicula seminalisokat érintő folyamatot 3 esetben mutatott. Két esetben vetette fel a neurovascularis köteg mentén való terjedés lehetőségét.

A radikális prostatectomiák szövettani feldolgozása 5 esetben mutatott szervén túlterjedő daganatot és 9 esetben szervre lokalizált folyamat igazolódott.

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

A radikális prostatectomiával kezelt betegek korai eredményei

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

Patológiai stádium szerint

A pT1 stádiumú betegcsoporthoz 25 beteg (8,0%) tartozott. Két esetben észleltünk a RPP után PSA progressziót, mely miatt egy esetben indult adjuváns kezelés.

A pT2 stádiumú betegcsoporthoz 166 beteg (53,3%) tartozott. 18 betegben indult adjuváns hormonelvonásos kezelés, valamint 4 beteg részesült irradiációban.

A pT3 stádiumú betegcsoporthoz 51 beteg tartozott (16,3%). 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%). 19 betegben indítottunk adjuváns kezelést. 10 esetben hormonelvonásos kezelés, 9 esetben irradiációval kombinált kezelés folyik.

A szövettani feldolgozás 33 esetben (311/33, 10,6%) nem adott meg pontos patológiai stádiumot (Tx). A csoporton belül 8 esetben folyik folyamatos, 3 esetben intermittáló hormonelvonásos kezelés.

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.

Lymphadenectomy

16 betegben történt a tervezett radikális műtét előtt lymphadenectomy. Az eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálata 7 esetben igazolta a prosztatarák metasztázisát. Négy betegben a lymphadenectomiát, valamint a radikális műtétet követően adjuváns hormonelvonásos és irradiációs 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.

Szövődmények

A legnagyobb számban perineális fisztula, valamint rectális sérülés fordult elő. 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 fonálátvezetési technikával sikerült megoldani.

A korai posztoperatív szakban haematoma miatt két (0,6%) esetben volt szükség feltárássra. Hólyagnyaki sérülés 4 betegben fordult elő. A vesevezeték sérülése miatt két betegben posztoperatív kettős J uréterkatéter felvezetése történt.

Késői szövődményként 34 betegben észleltünk közepes, vagy súlyos vizelettartási zavart. Az anasztomózis szűkületével összefüggő vizelési képtelenség, illetve nehezítettség 8 esetben fordult elő.

Myositis

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

szövettani vizsgálata a prosztata jobb lebenyében igazolta a carcinomát. (pT1, Gleason-grade 1).

MEGBESZÉLÉS

A korai, szervre lokalizált daganat jobban kezelhető és a kezelés eredményeképpen a prognózis is jobb. A diagnosztika fejlesztésének, fejlődésének célja kettős. Egyrészt az álnegatív esetek számának csökkentése, másrészt a betegek felesleges megterhelésének csökkentése.

A 4 ng/ml alatti szérums PSA szint mellett felfedezett prosztatarák jellegzetessége betegeinkben.

A negatív PSA értékkel rendelkezők közül ma még nem tudjuk azokat a betegeket kiemelni, akikben a daganat kifejlődése megindult. 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 között hány anyagban igazolódik a daganat, milyen a tumoros szövethenger hossza, valamint a daganat differenciáltsági foka. Radikális prostatectomiát követően rendszerint a 0,5 ml-t meghaladó térfogatú, valamint >7 Gleason pontértékű daganatok sorolandók ebbe a kategóriába. Az irodalomban a negatív PSA szint mellett felfedezett prosztatarákok között a szignifikáns daganatok előfordulása széles határok között változik (17-90%).

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.

A ≤ 4 ng/ml PSA szint mellett, prosztaták gyanúja miatt vizsgált betegeinkben a Gleason pontértékek mellett a becsült tumor térfogatot is figyelembe véve 8 esetben vetődött fel szignifikáns daganat a biopsziázott 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 felfedezett és megoperált esetek között a klinikailag jelentős daganatok előfordulása magas. Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy 4 ng/ml alatti szérums PSA esetében több szempontot kell figyelembe vennünk a betegek kivizsgálásában, a prosztata biopsziák, valamint a RPP-k indikációjának felállításában

A prosztata biopszia találati arányának növelése. A PET szerepe a korai prosztaták diagnosztikájában

A prosztata biopsziák találati arányának növelése érdekében új képalkotó eljárások bevezetése történt. 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 $[C^{11}]$ -metionint (MET-PET) elsőként Nilsson vizsgálta mint lehetséges radiotracer kimutatott prosztaták monitorizálásában. Nunez és munkatársai progresszív metasztatikus prosztatákban vizsgálták és hasonlították össze az $[F^{18}]$ -fluoro-dezoxi-glükóz (FDG-PET) és MET-PET érzékenységet.

Vizsgálatainkban elsőként alkalmaztuk a MET-PET -t primer, szervre lokalizált prosztaták kimutatásában. A radiopharmakon akkumulációja magasabb a rákos góciókban, mint a góciókat körülvevő normál vagy hyperplasias szövetekben. A kezdeti magas koncentrációt követően a prosztatában észlelt aktivitás gyorsan

csökken, kivéve a magas aktivitású daganatos területekét. Feltételezve, hogy a képalkotó eljárás magas érzékenységgel a rákos területet mutatja, a megismételt mintavételekkel magas találati arányt sikerült elérnünk (46%). Összességében vizsgálataink alapján kijelenthetjük, hogy a MET-PET vizsgálat és ennek segítségével végzett célzott prosztatata vékonytű biopszia hatékony módszer a primer prosztatatarák kimutatásában.

Staging, képalkotó eljárások

A képalkotó eljárások között a leggyakrabban alkalmazott vizsgálatok a kismedencei computer tomographia és a mágneses rezonancia vizsgálat, valamint a TRUH. Betegeinkben 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.

Eseteinkben a CT-vizsgálattal sok esetben alábecsültük a tumor stádiumát és nem mutattuk ki a szervén kívülre terjedést.

Az EMR vizsgálat a prosztatatarák stádiumának meghatározásában eredményesebb, mint a TRUH, vagy a CT vizsgálat. Prostatocarcinoma esetén a transrectális ultrahang szenzitivitása a prosztatatok infiltrációja szempontjából 23-86% között, az MRI érzékenysége 43-67%, az EMR-é 38-88% között változik. EMR-rel vizsgált és radikális prostatectomiával kezelt betegeinkben (n= 14) összességében a szövettani vizsgálat 10 esetben támasztotta alá az endorectális MR eredményét. Két esetben mutatott álpozitív és két esetben álnegatív eredményt. 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.

Lymphadenectomy

A nyirokcsomók státuszának vizsgálatára ma is elfogadott eljárás a kismedencei lymphadenectomy. Klinikánkon a radikális prostatectomiát legnagyobb számban perineális behatolásból végezzük. A műtét hátránya, hogy ebből a behatolásból az obturatórikus árokban elhelyezkedő nyirokcsomók nem távolíthatók el mely elsősorban magasabb PSA értékkel rendelkező (20 ng/ml felett) betegekben válhat szükségessé.

A laparoszkópos, valamint a perineális műtéti technika fejlődésével, a műtéti idők lényeges csökkenése lehetővé tette, a radikális prostatectomia és a laparoszkópos lymphadenectomy egy ülésben való elvégzését. Kezdeti tapasztalataink alapján elmondhatjuk, hogy a laparoszkóposan végzett kismedencei lymphadenectomy a betegek számára könnyen tolerálható minimálisan invazív eljárás. Kellő tapasztalat megszerzését követően akár egy ülésben biztonsággal alkalmazható perineális prostatectomia előtt a nyirokcsomók érintettségének kimutatásában.

Radikális prostatectomia

Az első radikális prostatectomiát Young végezte 1904-ben perineálisan. Ezt követően Memmelaaar és Millin 1949-ben számoltak be retropubicusan végzett prostato-vesiculectomiáról.

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

Betegek kiválasztása, prognosztikai tényezők

A műtét eredményességében nagy szerepet játszik a betegek gondos kiválasztása. A klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a műtétek után előforduló PSA progresszió hátterében az esetek többségében úgynevezett understaging áll. A radikális prostatectomiák után előforduló PSA progresszió széles határok között változik (27%-53%).

A progressziót befolyásoló tényezők közül betegeinkben, a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal megegyező következtetések vonhatók le. A betegek műtét előtti szérum PSA értéke szoros összefüggést mutatott a későbbi patológiai stádiummal, valamint az adjuváns kezelések előfordulásával. A pT1 és pT2 stádiumú betegek átlagos PSA értéke nem haladta meg a 20 ng/ml értéket, szemben a szerv határain túl terjed pT3 és pT4 daganatos esetek 29,19 ng/ml, valamint 42,2 ng/ml –es szérum PSA értékével.

10 ng/ml alatti szérum PSA szint 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.

A biopszia Gleason értékét tekintve a Gleason 7 alatti daganatok prognózisa szignifikánsan jobb a Gleason 8-10 értékű daganatokéhoz viszonyítva. A biopsziák és a radikális prostatectomia szövettani vizsgálatainak során gyakran tapasztalunk eltéréseket a Gleason értékekben ugyanazon beteg esetében. A biopsziák Gleason értéke általában kedvezőbb, mint a végleges, a prostatectomia szövettani vizsgálata alapján megadott érték. Betegeinkben a biopszia és a radikális műtét során eltávolított anyag Gleason pontértékeinek összehasonlítása hasonló eredményeket mutat. Míg a differenciált esetek aránya közel azonos volt, addig a közepesen differenciált

daganatok között a végleges szövettani vizsgálat nagyobb arányban mutatott kedvezőtlenebb differenciáltságú daganatot.

A radikális prostatectomia szövődményei és azok ellátása

A radikális prostatectomia során alapvető cél a daganatos szerv radikális, épben történő eltávolítása, a kontinencia, valamint a szexuális funkció megóvása.

Összességében 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 vizeelési panaszok a leggyakoribbak. Az inkontinencia átlagos előfordulása általában 5-10% közötti. Az operált és nyomon követett betegeink között 34 esetben (11%) tapasztaltunk közepes, vagy súlyos vizelettartási zavart. 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 szövődmények előfordulásáról. Egyöntetű vélemény, hogy az indikációk letisztulása, a szükséges sebészi jártasság megszerzése az előforduló komplikációk arányát nagymértékben csökkentette.

Paraneoplasias tüneteket okozó prosztaták felfedezése és gyógyítása

A dermatomyositis a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó kórkép, amelyre szimmetrikus, elsősorban a proximális vázizomzatra lokalizálódó izomgyengeség, valamint jellegzetes bőrelváltozások jellemzők. Az általunk ismertetett esetben a myositis paraneoplasticus szindrómaként jelentkezett. Ilyenkor a kórlefolyás a malignus betegségével korrelál. Betegünkben a műtét eredményeképpen teljes gyógyulás következett be. Fél évvel a beavatkozás után a beteg a korábban

megszokott tevékenységét végzi, az eddigi kontroll vizsgálatok alapján tumormentes, myositisre utaló jel nincs.

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 ≤ 4 ng/ml szérum PSA szint esetén, a prosztatatarák felfedezésében kiemelkedő jelentőségű a pozitív családi anamnézis, fizikális vizsgálat, valamint a PSA szenzitivitását növelő tényezők (korszpecifikus PSA, PSA velocity, F/T PSA arány) figyelembe vétele. Munkámmal bizonyítom, hogy az ilyen módon kiszűrt daganatok a betegek jelentős részében szignifikáns daganatnak minősülnek. Biopsziás eseteink között 47%-ban, míg RPP-s eseteink között 59%-ban észleltünk szignifikáns daganatot ≤ 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 igazolta a

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 gócok 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 vizsgáltuk a pozitronemissziós tomographia 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-képalkotó 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 eredményei igazolják a műtét létjogosultságát. A prognosztikai tényezők (PSA, Gleason pontérték), valamint a műtét korai és késői posztoperatív eredményei alátámasztják a betegek korai stádiumban való felfedezésének szükségességét.

8. Paraneoplasias tüneteket okozó prosztatarák műtéti kezelésének ismertetésével bizonyítom a daganat radikális eltávolításának jelentőségét. Felhívom a figyelmet a prosztatarák 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.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

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.**, Lengyel Zs., Flaskó T., Varga A., Dezső B., Berényi E., Trón L., Tóth Cs.: Pozitronemissziós tompgraphia a korai prosztaták diagnosztikájában. Magyar Urol. 2002; 14. 371-379.
4. Tállai B., Flaskó T., **Tóth Gy.**, Orosz L., Tóth Cs.: Együlésben végzett laparoskopos kismedencei lymphadenectomy és radikális perinealis prostatectomia- kezdeti tapasztalataink 4 eset kapcsán. Endoscopia 2003; 6. 27-29.
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 (5):230-235.
6. Berczi Cs., **Tóth Gy.**, Flaskó T., Muszbek L., Nemes Z., Tóth Cs.: A prostata specifikus antigén és a biopszia Gleason-értékének jelentősége a prosztaták helyi kiterjedtségének megítélésében, saját tapasztalataink alapján. Magyar Urol. 2004;16. 137-143.
7. **Tóth Gy.**, Morshed A. S., Dezső B., Flaskó T., Berczi Cs., Tóth Cs.: A 4 ng/ml alatti szérumszint prosztataspecifikus antigénszint mellett felfedezett prosztaták jellegzetességei klinikánk betegeiben. Magyar Urol, 2005; 17. 5-11.
8. **Toth G.**, Lengyel Z, Balkay L, Salah MA, Tron L, Toth C.:Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography. J Urol. 2005 Jan;173(1):66-9; discussion 69. (**IF.: 3,713**)
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.: Laparoskopos radikális prostatectomiával szerzett kezdeti tapasztalataink Magyar Urol 2005; 2: 75-78.

11. **Tóth Gy.**, Lengyel Zs., Balkay L., Morshed A. Salah, Trón L., Tóth Cs.: A [C¹¹]-metionin pozitron emissziós tomográfia alkalmazása korai prosztaták diagnosztikájában. *Magy Urol* 2005; 2: 79-86.

Impakt faktor: 8,057

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 nôgyógyászati 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;64:471-5.

11. **Tóth Gy.**, Varga A., Flaskó T., Morshed A.S., Tóth Cs.: A vékonytűbiopszia jelentősége a bizonytalan eredetű vesedaganat kórismézésében. Endoscopia, 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.: Laparoszkoós 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. Endoscopia, 2004;7: 27-31.

Impakt faktor: 3,428

IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

1. **Tóth Gy.** Lengyel Zs., Varga A., M.A. Salah, Kálvin B., Flaskó T., Berényi E., Tóth Cs., Trón L.: A PET vizsgálat szerepe a prostatarák diagnosztikájában. Magy Urol 2003. 9. 2. 153.
2. T. Flaskó, B. Tállai, **Gy. Tóth**, L. Lőrincz, Cs. Tóth: Renal cyst resection during retroperitoneoscopy. J Endourol. 2003. 17(1) S. (**IF: 1,262**)
3. Tóth Cs., **Tóth Gy.**, Flaskó T., Nagy A., Holmann E.: Percutan nephroscopic ureterolithotomy J. Endourol. 1998. 12(1)S. (**IF: 1,339**).

Impakt faktor: 2,601

Összesített impakt faktor: 14,086

KÖNYV, KÖNYVRÉSZLET

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.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

1. **Tóth György**: A biopsziák jelentősége a prosztaták diagnosztikájában. 25 éves az Urológiai Klinika. 1999.09.22.
2. **Tóth Gy.**, Varga A., Tóth Cs.: The Importance of Repeted Biopsies in the Diagnosis of Prostate Cancer CEAU II. Kongresszus 2000. október 13-14., Budapest
3. Flaskó T., **Tóth Gy.**, M.A.Salah., Tóth Cs.: Preliminary experience with laser vaporosation of prostate CEAU II. Kongresszus 2000. október 13-14., Budapest
4. **Tóth Gy.**, M. A. Salah, Lőrincz L., Varga A., Tóth Cs.: Epidemiológiai szűrővizsgálat urológiai betegségek esetében. VIII. Kecskeméti Urológus Napok, 2001. május 24-26., Kecskemét.
5. **Tóth Gy.**: Prostatabiopszával szerzett tapasztalataink. Astra-Zeneca Symposium 2001. Szeptember 4
6. **Tóth Gy.**: Prosztatarák. Prosztatarák symposium.: 2002.05.10. Debrecen
7. **Tóth Gy.**: A prosztatarák epidemiológiája. Az Urológiai Klinika munkájának bemutatása. 2002. 09.30. DAB, Debrecen
8. **Tóth Gy.**: A BPH és a Prosztatarák etiológiája, patogenezise és diagnosztikája. Csaláadorvosi Továbbképző Program. 2002. 11.30. Debrecen
9. **Tóth Gy.**: A prosztatarákos betegek gondozása. Csaláadorvosi Továbbképző Program. 2002. 11.30. Debrecen

10. **Gy. Tóth**, Zs. Lengyel, A. Varga, M.A. Salah, T. Flaskó, Cs. Tóth: Can PET examination improves positive biopsy rate in patients with suspected prostate cancer? 2003. Szept. 4-7. Novi Sad. CEAU Congress V.
11. **Tóth Gy.** Lengyel Zs., Varga A., M.A. Salah, Kálvin B., Flaskó T., Berényi E., Tóth Cs., Trón L.: A PET az urológiában. Roche Uro-Oncológiai Symposium. Tihany, 2004. Junius.
12. **Tóth Gy.** Lengyel Zs., Varga A., M.A. Salah, Kálvin B., Flaskó T., Berényi E., Tóth Cs., Trón L.: A PET vizsgálat szerepe a prosztatárák diagnosztikájában. 2003. Szept. 7-11. MUT kongresszus.
13. T. Flaskó, **Gy. Tóth**, L. Lőrincz, M.A. Salah, and Cs. Tóth: Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. 6th Congress of the Central European Association of Urology 2004. Sept. 9-11. Debrecen
14. **Gy. Tóth**, A.S. Morshed, Cs. Berczi, A. Varga, Cs. Tóth: Follow-up of our patients after radical perineal prostatectomy. 6th Congress of the Central European Association of Urology 2004. Sept. 9-11. Debrecen
15. B. Tállai, A.S.Morshed, T. Flaskó, **Gy. Tóth**, K.Dankó, and Cs. Tóth: Treatment of acute dermatomyositis attached to prostate cancer with radical prostatectomy. 6th Congress of the Central European Association of Urology 2004. Sept. 9-11. Debrecen
16. Cs. Berczi, **Gy. Tóth**, A.Varga, T. Flaskó, J. Kollár, Cs. Tóth: Role of preoperative CT int he local staging of prostate carcinoma 6th Congress of the Central European Association of Urology 2004. Sept. 9-11. Debrecen
17. **Tóth Gy.** Lengyel Zs., Varga A., M.A. Salah, Kálvin B., Flaskó T., Berényi E., Tóth Cs., Trón L. A PET vizsgálat jelentősége a prosztatabiopsziák találati arányának növelésében. 30 éves az Urológiai Klinika. Jubileumi Előadások. 2004. Október.
18. **Tóth Gy.** Lengyel Zs., Varga A., M.A. Salah, Kálvin B., Flaskó T., Berényi E., Tóth Cs., Trón L. PET vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink prosztatadaganatos betegeinken. Fűvészkerti Urológus Napok. 2004. Nov. 13.