A prosztatarák diagnosztikája, sebészi és hormonkezelése

I. Alapvető fogalmak

Definíció

A prosztatarák a férfi genitális rendszerhez tartozó dülmirigy rosszindulatú megbetegedése. A férfiakban a prosztatarák az egyik leggyakrabban felismert rosszindulatú elváltozás. Európában az incidenciája 214 beteg 1000 férfi lakosra nézve, megelőzve a tüdő és a kolorektális daganatokat. A prosztatarák nagyon gyakori elváltozás az egyéb daganatos megbetegedésben elhunytakban Az elváltozás gyakorisága a kor előrehaladtával arányosan növekszik. Így a fejlett országokban a prosztatarák egészségügyi jelentősége az átlagéletkor növekedésével egyre nagyobbá válik. Jelenleg a fejlett országokban a férfiak malignus betegségei közül 15% a prosztatarák aránya, míg a fejlődő országokban ez 4%. Fontos megállapítás, hogy a prosztatarák gyakoriságában nagy különbségek vannak földrajzi régiók szerint.

Osztályozás

Gleason pontszám (score)

Leggyakrabban a Gleason pontszámot használják a prosztatarák differenciáltsági fokának meghatározásához. A Gleason-meghatározást csak szövethenger bioptátumon vagy műtéti preparátumon lehet végezni, citológiai mintán nem lehetséges. A Gleason pontszám egy olyan érték, amely összege a szövettani mintában talált két legjellemzőbb terület differenciáltságának. A pontszám 2 és 10 között lehet, a 2 a legkevésbé, a 10 a leginkább agresszív daganat.

Kockázati tényezők

Az összes faktor, amely a prosztatarák kialakulásában részt vehet még nem teljesen ismert, de néhány szerepét már bizonyították. Ezek közül az előrehaladt életkor, etnikai különbségek és az öröklődés a legfontosabbak. Az autopsziás leletek alapján nagy eltérést találtak a prosztatarák gyakoriságában a különböző földrajzi területeken. Ez a különbség a klinikailag igazolt esetekben is jelentős. Az Egyesült Államokban és Észak-Európában lényegesen gyakoribb a betegség, mint Kelet-Ázsiában. Vizsgálatokkal azt is bizonyították, hogyha egy japán ember Kaliforniába költözik, akkor emelkedik nála a prosztatarák rizikója. Ez a felismerés a környezeti faktorok szerepére utal. Különböző exogén tényezők lehetnek felelősek azért, hogy a látens prosztatarák progrediáljon és klinikai betegséggé váljon. Ezek közé az etiológiai tényezők közé sorolják az étkezési faktorokat, a szexuális szokásokat, az alkoholfogyasztást, az ultraviola sugárzást és a foglalkozási ártalmakat. Az étkezési faktorok közül ismert a szerepe a teljes energia bevitelnek, az étkezési zsíroknak, a füstölt húsnak, vitaminoknak (karotin, C-, D-, E-vitamin), a gyümölcs- és zöldségbevitelnek, ásványi anyagoknak (kalcium, szelén) és a flavinoknak. Jelenleg is több nagy randomizált vizsgálat folyik, hogy a fenti faktorok pontos szerepéről választ kapjunk és így lehetővé váljon a prosztatarák megelőzése. Összességében az örökletes faktoroknak fontos a szerepe a prosztatarák kifejlődésében, de ennek rizikóját több exogén tényező befolyásolhatja

II. Diagnózis

A prosztatarák diagnosztikájának fő eszközei a rektális digitális vizsgálat, a szérum PSA szint mérése és a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS). A diagnózis az adenocarcinoma jelenlétének kimutatását jelenti a műtéti preparátumból vagy a prosztataszöveti biopsziából. A daganat grádusát is a hisztopatológiai vizsgálat állapítja meg.

1. Rektális digitális vizsgálat (RDV)

A legtöbb prosztatarák a prosztata periférikus zónájában helyezkedik el és digitális rektális vizsgálattal észlelhető, amikor a térfogata 0,2 ml vagy nagyobb. A gyanús RDV a prosztata biopszia abszolút indikációja. Körülbelül a betegek 18 százalékában a prosztatarákra a gyanús RDV hívja fel a figyelmet, független a PSA értéktől Azoknál a betegeknél, akiknél a RDV eredménye gyanús és a PSA érték 2 ng/ml felett van, a vizsgálat pozitív prediktív értéke 5-30%.

2. Prosztata specifikus antigén (PSA)

A prosztata specifikus antigént (PSA) csaknem kizárólag a prosztata epitheliális sejtjei termelik. Gyakorlatilag szervspecifikus, de nem rákspecifikus. így a szérumszintek emelkedettek lehetnek benignus prostata hyperplasia (BPH), prosztatagyulladás és a prosztata egyéb nem rosszindulatú betegsége esetében is. A PSA szintje jobban előrejelzi a rákot, mint a RDV során észlelt gyanús elváltozás vagy a TRUS. Bár több különböző kereskedelmi tesztkészlet létezik a PSA mérésére, nincs általánosan elfogadott nemzetközi standardja. A PSA szintje egy folytonos paraméter: magasabb értéknél nagyobb a valószínűsége a prosztataráknak. Ez azt is jelenti, hogy nincs általánosan elfogadott küszöbértéke vagy felső határa, a gyártók által megadott ng/ml-es felső határ egy tájékoztató érték. Azt a feltételezést, hogy sok embernek van prosztatarákja alacsony szérum PSA szint ellenére, az amerikai megelőző tanulmány eredményei igazolták. Mai napig nincs hosszú távú adat arra nézve, hogy meg lehessen határozni azt az optimális PSA küszöbértéket, amellyel fel lehet fedezni a nem tapintható, de klinikailag jelentős prosztatarákot. A szérum PSA értékének több módosítását írták le, amelyek javíthatják prosztatarák korai felismerésében a PSA specifitását.

Ezek:

- PSA-denzitás
- átmeneti zóna PSA denzitásai
- korspecifikus PSA.

3. Szabad/teljes PSA-arány (f/t PSA, % free PSA)

A szabad/teljes PSA arány (f/t PSA) a leggyakrabban vizsgált és a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott érték a BPH és a PCa elkülönítésére. Használata leginkább akkor ajánlott, ha negatív prosztatatapintási lelet mellett a teljes PSA értéke 4 és 10 ng/ml között van. Egy prospektív multicentrikus vizsgálatban a biopsziák során 56%-ban találtak prosztatarákot azoknál a férfiaknál, ahol az f/t PSA <0,10 volt, de csak 8%-ban akiknél az f/t PSA >0,25 volt. Mindazonáltal a szabad/teljes PSA arányt elővigyázatosan kell használni, mert több vizsgálati faktor és klinikai tényező befolyásolhatja az értékét. Például a szabad PSA mind 4 °C-nál, mind szobahőmérsékleten instabil. Az f/t PSA használatának nincs jelentősége a klinikumban, ha a teljes PSA >10 ng/ml és nem alkalmazható az ismert prosztatarákos betegek követésében.

4. PSA velocity (PSHV) (PSA növekedési sebesség), PSA doubling time (PSADT) (PSA duplózódási idő)
Két módszer létezik, amelynek használatával a PSA időbeni változása mérhető. Ezek a következők:

4.1. PSA velocity (PSAV), a szérum PSA egy év alatt bekövetkezett abszolút növekedését jelenti, PSA (ng/ml/év). Normál esetben maximum: 0,75 ng/ml/év.

4.2. PSA doubling time (PSADT), a szérum PSA exponenciális növekedését jelenti az időben, ezzel jellemezve a változást.

Ennek a két fogalomnak prognosztikai szerepe lehet a kezelt prosztatarákos betegeknél. Mindazonáltal, a PCA diagnózisában a használatukat korlátozza még több megoldatlan kérdés. így nincs tisztázva a szerepe a teljes prosztatatérfogatnak, a BPH jelenlétének, PSA meghatározások közötti időtartománynak, a PSAV gyorsulásának/lassulásának és a PSADT teljes idejének. Prospektív vizsgálatokban ezek a mérések nem mutattak további előnyt a PSA önálló alkalmazásához képest.

5. PCR3 marker
Ellentétben az előzőekben ismertetett szérum markerekkel, a PCA3-t prosztatamasszázs utáni vizeletüledékből lehet kimutatni. Ezen prosztatarák-specifikus gén vizsgálatának eredménye nem függ a prosztatavolumentől és a jelenlevő gyulladástól, korrelációt mutat a tumorvolumennel és a sejtek differenciáltságával. Mai napig nem ismert olyan biomarker, amely arra használható, hogy a prosztatabiopszia elkerülésével a prosztatarák diagnózisát kizárja.

6. Transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS)
A klasszikus kép, amikor a prosztata perifériás zónájában van egy hypoechogén terület, azonban látható elváltozás nélkül is lehet tumor. A TRUS nem mutatja a prosztatarák területeit megfelelő megbízhatósággal. A szisztematikus biopsziákhoz képest a gyanús területek célzott biopsziái ezért nem előnyösek. Azonban a gyanús területek további szövettani vizsgálata hasznos lehet

7. Prosztatabiopszia
7.1. Alapbiopszia

A prosztatabiopszia indikációját a PSA érték alapján és/vagy a gyanús RDV lelet alapján lehet felállítani. Figyelembe kell venni a beteg biológiai korát, a kísérőbetegségeit (ASA Index és Charlson Comorbidity Index) és a terápiás konzekvenciákat. Az első emelkedett PSA érték esetében ki kell zárni a húgyúti fertőzéseket
Az ultrahangvezérelt perineális megközelítésből végzett prosztatabiopszia egy hasznos alternatív módszer olyan különleges helyzetekben, mint az előzményekben történt végbélkiirtás. A kimutatott daganatok aránya megegyezik a transzrektális megközelítés során végzett biopsziákéval.

7.2. Ismételt biopszia

Az ismételt biopszia indikációja a tovább emelkedő és/vagy állandó PSA, a gyanús RDV eredmény és az atipikus kis acinusok proliferációja (atypical small acinar proliferation=ASAP). Az optimális időzítés bizonytalan és függ az első szövettani eredménytől, így az ASAP jelenlététől, illetve hogy a prosztatarák kifejezett gyanúja továbbra is fennáll-e (magas vagy drámaian emelkedő PSA, gyanús RDV eredmény, családi anamnézis). Az ismételt biopsziával magasabb arányban lehet kimutatni a daganatot. A high-grade prostata intraepithelialis neoplasia (PIN) már nem képezi indikációját az ismételt biopsziás vizsgálatnak

A biopszia ismétlését egyéb klinikai jellemzők mint RDV eredménye és a PSA alapján kell eldönteni. A kiterjedt PIN (több mintában is kimutatható) már egy indikációja lehet a korai ismételt szövettani vizsgálatnak.

7.3. Szaturációs biopszia

A szaturációs, ismételt biopsziákkal a prosztatarák felfedezési aránya 30 és 43% között van. Ez az arány függ a korábbi szövettani vizsgálatok alatt vett minták számától. Bizonyos esetekben a szaturációs biopsziát el lehet végezni transzperineális módszerrel is. Ezzel a technikával a prosztatarák felfedezési aránya 38%. A szaturációs biopszia hátránya a vizeletretenció magas aránya (10%).

7.4. Mintavétel helye és a minták száma

Az alapbiopszia során, amennyire lehetséges a mintákat a prosztata perifériás részének laterális és poszterior területéről kell venni. További mintákat szükség szerint az RDV vagy TRUS által gyanús területekről kell szerezni. Ezeket mindig egyénileg kell meghatározni. A sextant biopszia már nem tekinthető megfelelőnek. Egy 30-40 ml térfogatú prosztatánál legalább nyolc mintát kell venni. Minél nagyobb a prosztata, annál több minta szükséges, de több mint 12 szöveti mintának nincs szignifikáns előnye.

8. Diagnosztikus prosztata transurethralis reszekció (TURP)

Az ismételt prosztatabiopszia helyett alkalmazott diagnosztikai TURP jelentősége kicsi. A prosztatarák felfedezési aránya alacsony, nem több mint 8%.

9. Antibiotikum

Az orális vagy intravénás antibiotikum adása transzrektális biopsziánál kötelező. Az optimális adag és a kezelés ideje nincs pontosan meghatározva.

A quinolonok az első választandó gyógyszerek, elsősorban a ciprofloxacin, ami előnyben részesül az ofloxacinnal szemben

3. táblázat: Szövődmények a biopsziák százalékában, függetlenül a minták számától

Szövődmények	biopsziák (%)
Haematospermia	37,4
Vérzés húgycsőből, húgyhólyagból (>1 nap)	14,5
Láz ,	0,8
Uroszepszis	0.3
Rektális vérzés	2,2
Vizeletretenció	0,2
Prosztatagyulladás	1,0
Mellékheregyulladás	0,7

10. Helyi érzéstelenítés

Az ultrahangvezérelt periprosztatikus blokád a legjobban elfogadott Nem mutatható ki különbség az apikálisan vagy bazálisan végzett infiltráció között. A helyi érzéstelenítő intrarektális instillációja bizonyítottan gyengébb hatású a periprosztatikus infiltrációnál.

11. Szövődmények

A szövődmények aránya alacsony. A kisebb szövődmények közé tartozik a makroszkópos vérvizelés és a haematospermia. A biopsziák utáni súlyos fertőzések aránya 1% alatt van. Az utóbbi időkben emelkedő biopsziás minták száma nem növelte a kezelést igénylő súlyos szövődmények arányát. Az alacsony dózisú aszpirin már nem jelent abszolút ellenjavallatot.

12. Stádiumbeosztás

A prosztatarák kiterjedésének elsődleges meghatározásához általánosságban használható a rektális digitális vizsgálat (RDV), a prosztata specifikus antigén (PSA) mérése és a csonszcintigráfia. Az előbbiek speciális esetekben (nem lokális daganatokban) kiegészíthetők komputertomográfiával (CT) vagy mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) és mellkasröntgennel.

12.1. T-stádium

Az első kérdés a daganat lokális kiterjedésének meghatározása. Különbséget kell tenni az intrakapszularis (T1-T2) és az extrakapszuláris (T3-T4) betegség között, mert ennek döntő jelentősége van a további kezelésben. Az RDV gyakran alulbecsüli a daganat stádiumát. Pozitív összefüggést az RDV és a patológiai tumorstádium között kevesebb, mint az esetek 50 %-ában találtak. Mindemellett, további vizsgálat a T-stádium meghatározására csak azokban az esetekben ajánlott, ha a pontosabb stádium hatással van a terápiás döntésben, pl. amikor a kuratív kezelés is szóba jön. A szérum PSA érték az előrehaladott stádiumokban növekszik. Ennek ellenére a PSA-t mindig egyénileg kell értékelni, a végső pontos stádium előrejelzésében csak korlátozott a képessége. Mivel a PSA-t a benignus és a malignus prosztataszövet is termeli, nincs pontos összefüggés a PSA koncentráció és a klinikai és/vagy patológiai daganatstádium között. A PSA érték, a Gleason pontszám és a klinikai tumorstádium együttes használata már alkalmasabb a végső patológiai stádium becslésére.

A prosztata megtekintésére a leggyakrabban használt módszer a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS). A TRUS vizsgálattal csak a daganatok 60%-a látható, a többi nem ismerhető fel az echogenitásuk alapján. A TRUS és az RDV együttes alkalmazásával a T3a daganatok felismerése pontosabb, mint a módszerek önálló használatával. A TRUS nem alkalmas kellő pontossággal meghatározni a daganat kiterjedését, ezért a stádium meghatározásához rutinszerű alkalmazása nem ajánlott. A pT3 daganatok kb. 60%-a nem

észlelhető a preoperatív TRUS vizsgálat során. A prosztata bioptátumok vizsgálata során megállapítható, hogy a rákos szövet százalékos aránya szoros összefüggést mutat a pozitív sebészi szél, az ondóhólyag infiltráció és a tokot áttörő daganatok arányával. A daganatos biopsziás szövetek számának emelkedése független előrejelző faktora az extrakapszuláris terjedésnek, a sebészi szél beszűrtségének és a nyirokcsomó metasztázisnak.
A CT- és MRI készülékek jelenlegi magas felbontású technikai képessége ellenére egyik sem eléggé megbízható a daganat helyi kiterjedésének pontos megítélésére. Az endorektális MRI-vel (e-MRI) még pontosabb lokális stádium meghatározás lehetséges. A képminőség és a daganat helyének megítélése szignifikánsan javult a hagyományos MRI vizsgálathoz képest.
Az MR spektroszkópos vizsgálat (MRSI) figyelembe veszi a daganat anyagcseréjét azáltal, hogy vizsgálja a citrát, kolin, kreatinin és polyaminok relatív koncentrációját. E metabolitok koncentrációja különbözik a normál és a daganatos prosztataszövetben, így jobb eredmények érhetőek el az elváltozás lokalizációjában, javítva az extrakapszuláris infiltráció felismerésének arányát.
A "C-choline positron emission tomography" (PET) alkalmazása során körülbelül 70%-os eredménnyel tudták a pT2 és a pT3a-4 daganatos stádiumot elkülöníteni. A PET jellemzően alulbecsüli a prosztatarákot, ezért vizsgálati értéke korlátozott.

12.2. N-stádium

Az N-stádium meghatározása csak akkor szükséges, ha annak eredménye közvetlenül befolyásolja a további kezelési tervet. Ez általában akkor jön szóba, amikor a beteg alkalmas a kuratív beavatkozásra. Magas PSA érték, T2b-T3 stádium, alacsonyan differenciált carcinoma és a perineuralis daganatinfiltráció mellett magas a nyirokcsomóáttét esélye. Önmagában a PSA alkalmazása nem alkalmas ennek megítélésére.
A különböző nomogramok segítségével meg lehet határozni a betegek azon csoportját, akiknél alacsony a rizikója a nyirokcsomó metasztázisnak. Ide tartoznak azok, akiknél a PSA alacsonyabb, mint 20 ng/ml, a klinikai stádium T2a vagy alacsonyabb és a Gleason pontszám 6 vagy kevesebb.
A jelenlegi irodalmi adatok alapján a CT- és az MRI vizsgálat azonos eredménnyel mutatja ki a nyirokcsomóáttétet, bár a CT minimális előnyt mutat Az újonnan diagnosztizált tünetmentes prosztatarákos betegeknél, - ha a PSA értéke 20 ng/ml alatt van - a CT-vagy MRI vizsgálattal 1% az esélye, hogy gyanús nyirokcsomót találnak.
A goldstandard az N-stádium meghatározásra az operatív lymphadenectomia, nyílt vagy laparoszkópos technikával. Fontos kiemelni, hogy a jelenlegi tanulmányok a kiterjesztett lymphadenectomia előnyét mutatják, mert nem mindig az obturátor árok az elsődleges helye a nyirokcsomóáttéteknek. Ezért, ha a nyirokcsomó eltávolítás a fossa obturátorra korlátozódik, a nyirokáttétek körülbelül 50%-a nem kerül felismerésre.
Az elsődleges vagy őrszem-nyirokcsomó (SLN) eltávolításának célja, hogy csökkentsék a kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolítás szövődményeit és maximális pontossággal próbálják azonosítani az áttétes betegséget.

12.3. M-stádium

Azoknál a betegeknél akiknél a prosztatarák a halálok, a csontmetasztázisok aránya 85%. A csontáttétek jelenléte és kiterjedése befolyásolja a beteg prognózisát. Az emelkedett alkalikus foszfatáz érték az érintett betegek 70%- ában jelezheti az áttétet. Az alkalikus foszfatáz és a PSA együttes alkalmazása 98%-ra növeli a vizsgálat hatékonyságát. A csontmetasztázis korai felismerésének jele lehet a szövődményeket okozó csontdestrukció.
A csontáttét kimutatásának legérzékenyebb vizsgáló eljárása a csontizotóp vizsgálat A csontrendszeren kívül a prosztatarák leggyakrabban a távoli nyirokcsomókba, vagy ritkábban a tüdőbe, májba, agyba és a bőrbe adhat távoli áttéteket. Vizsgálatok akkor javasoltak,

amennyiben a tünetek alapján a gyanú felmerül. A fizikális vizsgálat, mellkasröntgen, ultrahangos vizsgálat, CT és MRI a vizsgálati lehetőségek.

III. Kezelés

1. Watchful-waiting (kezelés halasztása)

Késleltetett kezelésként ismert. Lényege, hogy várunk a betegség teljes kialakulásáig, majd amennyiben tünetek fejlődnek ki azokat

- palliatívan
- sebészetileg (castratio, TURP)
- hormonálisán sugárkezeléssel kezeljük

Ez a kezelési módszer azon betegeknél alkalmazható, akik lokális prosztatakarcinómában szenvednek és várható élettartamuk rövid, vagy akiknek a prosztatadaganata kevésbé agresszív és az életminőség megtartására törekszünk. Több vizsgálat 10 éves követés után
82-87%-os ebből két vizsgálat 20 évre 57%, illetve 32%-os specifikus túlélést igazolt A vizsgálatok alapján kimutatták, hogy minél differenciálatlanabb egy daganat, annál alacsonyabb a túlélési ráta. A National Cancer Institute (NCI-Egyesült Államok) epidemiológiai adatai alapján kimutatták, hogy, a 10 éves tumorspecifikus túlélés Grade 1,2,3 betegeknél 92, 76, illetve 43%-os volt

2. Aktív surveillance

Aktív surveillance alatt a betegek szoros megfigyelését és vizsgálatát (PSA, RD) értjük. Alkalmazásával az alacsony kockázatú prosztatarákos betegeknél végzett felesleges kezeléseket csökkenthetjük. Amennyiben a későbbiekben a betegnél a radikális beavatkozás szükségessé válna, azt időben elvégezzük.

3. Műtét

Minden olyan osztály, ahol vagy más osztályon asszisztenciában szerzett tapasztalatok után évi kellő számban végzik a műtétet és a megfelelő műszerezettség rendelkezésre áll. A megkívánt évi műtéti szám 20, - mások szerint 50 - és 24 órás urológiai ügyelet szükséges. Feltétel a prosztatarák diagnózisának és differenciáltságának megítélésében jártas patológus.

A beteg-felvilágosítás lényege:
A beteg-felvilágosítás lényege, hogy a beteg ismerje az egyéb terápiás lehetőségeket is, azoknak és a műtétnek a szövődményeit.

3.2. Műtéti indikáció

3.2.1. Lokális prosztatarák

3.2.1.1. Alacsony rizikójú, lokális prosztatarák,
T1A-T1B, T1C-T2A, Gleason score 2-6, PSA 10-nél kisebb

3.2.1.1.A Tla-Tlb:

Tla daganatról beszélünk, ha TURP vagy adenectomia során kevesebb, mint 5% a tumor, Tlb, ha több mint 5%. A Tla esetek 50%-a progrediál 10-13 év alatt. Ha az életkilátás legalább 15 év, a progresszió nagyon valószínű, ezért több, mint Gleason 6 esetén radikális prostatectomia, Tlb esetén, ha az életkilátás legalább 10 év, szintén radikális műtét javasolt.

3.2.1.1.B Tlc és T2a:

Klinikailag tünetmentes, de magasabb PSA szint miatt végzett biopszia bizonyította tumor tartozik a fenti kategóriákba. A biopszia eredménye nem tükrözi bizonyosan a kiterjedést és inszignifikáns tumort meghatározni nem lehet. A legtöbb az a vélemény, hogy a Tlc tumor leggyakrabban szignifikáns és 30%-ban lokálisan előrehaladott stádiumot bizonyít a végleges patológia. Általában az mondható, hogy Tlc és T2a tumor esetén radikális műtét javasolt. WW csak válogatott, egyéni esetekben alkalmazható (alacsony grade, alacsony PSA), de tudni kell, hogy a biopszia gradeje 30%-ban alacsonyabb a valódinál.

3.2.1.2. Közepes rizikójú, lokális daganatok
T2B-T2C vagy Gleason score = 7, vagy PSA=10-20

A fenti stádiumokban leggyakrabban ajánlott terápia a radikális műtét, ha az életkilátás több mint 10 év. Lymphadenectomia elvégzése javasolt.

3.2.1.3. Magas rizikójú, lokális prosztata karcinóma
T3A vagy Gleason score 8-10, vagy PSA 20-nál nagyobb

Ezen stádiumokban nincs egyértelmű konszenzus a terápiára.

3.2.1.3.A. Lokálisan előrehaladt daganat

A T3a -T3a daganat esetén a daganat perforálta a prosztatatokot. Ezen daganat esetén végzett sebészi műtét után nagy százalékban kell pozitív marginnal, vagy relapszussal számolni, de számosan végeznek magas PSA esetén is radikális műtéteket.
Sok vizsgálat bizonyította kombinált radio-hormonterápia hatásosságát, de nem bizonyították előnyét radikális műtéttel szemben. Utóbbi időben növekedett azon közlemények száma, amelyek a sebészi eljárást preferálják.

3.2.1.3.B High-grade prosztatarák

Gleason 8-10.
Ha a magas Gleason fokozatú daganat lokalizált, radikális műtét után jó prognózissal számolhatunk.

3.2.1.3.C Prosztatarák

PSA>20
Az eredmények agresszív sebészi kezelést javasolnak az első lépésben lymphadenectomiával kiegészítve.

3.2.1.3.D. Nagyon magas rizikójú prosztatarák

A T3b, T4, NO, akármilyen T, de N1.
Ezen esetek sebészi kezelése igen meggondolandó, hormonkezelésből a beteg többet profitál.

4. A műtét technikája

A műtét lényege, a prosztata eltávolítása az ondóhólyagokkal, vagy azok egy részével. A húgycsőcsonkot a hólyaggal anasztomizáljuk. A radikális műtét lokális daganatokban biztosabb túlélést mutat a konzervatív (hormon) kezeléssel szemben, ezért ez utóbbi végzése nem ajánlott.

A műtét végezhető nyíltan (túlnyomó többségében retropubikusan) és laparoszkóppal. Ezidáig túlélés vonatkozásában előnyt egyik technikával sem mutattak ki. A műtéti technika általános elvei, standardok a szakirodalomban elérhetők.

5. A szövődmények kezelése

5.1 Anasztomózis szűkület

A szűkület lehet relatív - amely beavatkozást nem igényel - súlyosabb esetben beavatkozás szükséges. Ez incízió és/vagy TUR, ritkán tágítás.

5.2. Inkontinencia

Az inkontinencia feltétele a hosszú hátsó húgycső, a megőrzött véredények és idegek. Enyhe inkontinencia esetén gáti torna, elektromos vagy mágneses kezelés ajánlott. A sphincter súlyos sérülése esetén műtéti beavatkozás szükséges.

5.3. Potenciazavar

Kétoldali idegmegőrző műtét esetén kisebb a veszélye, de radikális műtét után gyakran kialakulhat potenciazavar. 5PD-gátlók, SKAT, végső soron protézis jön szóba, mint kezelés.

6. Sugárkezelés

A radikális műtét mellett kuratív, teljes gyógyulást ígérő megoldások között tartják számon a prosztatarák sugárkezelését. Ezidáig nem történt randomizált prospektív vizsgálat a lokalizált daganatok sebészi és sugárkezeléssel végzett eredményeinek összehasonlítására.
A 3 dimenziós konformális radioterápia (3D- CRT), a brachyterápiák különböző típusai és az intenzitás modulált radioterápia (IMRT) sugárterápiás centrumokban történik.

7. Lokális kezelések

7.1. Krioterápia

A prosztataszövet fagyasztásán alapuló kezelést 15-17 transrectális ultrahangvezérelt szonda bevezetésével végzik. A hűtés -40 °C-ig történik. Általában szerven belüli, vagy minimális környezeti progressziót mutató, 40 ml alatti prosztatavolumen esetén indikált a kezelés.
Leggyakoribb szövődmény az erektilis diszfunkció, amely a betegek 80%-ánál jelentkezik. A kezelés hosszú távú eredményei nem ismeretesek.

7.2. Maga intenzitású fókuszált ultrahangkezelés (HIFU)

A nagy intenzitású célzott ultrahangkezelés mechanikus és hőenergia okozta szöveti hatást vált ki. A transrectális ultrahangcélzással végzett eljárás a daganatos sejtek koagulációs nekrózisát idézi elő, a szöveteket a célzott ponton 65 °C-ra hevíti fel. Kontrollált eredmények még nem állnak rendelkezésre, onkológiai haszna így nehezen megítélhető, erre az 1-2 éves átlagos követési idő is kevés

8. Hormonkezelés

Mióta 1941-ben Huggins és Hodges igazolták az androgénelvonás prosztatarák sejtekre kifejtett hatását, sok hatóanyaggal számtalan vizsgálat történt. Ezen gyógyszerek hatásos palliációt biztosítanak az előrehaladott prosztatarák kezelésében, életet meghosszabbító hatásuk azonban egyértelműen nem igazolódott. A tesztoszteron hatása ugyan nem daganatserkentő, de a prosztatadaganat fejlődéséhez és fennmaradásához elengedhetetlenül

szükséges. Az androgénszintézis 90%-ban a herékben történik, többi része a mellékvesékben termelődik.
A hypothalamus-hypophysis tengely stimuláló faktorain történő gyógyszeres szabályozás már nemcsak a releasing faktorok túlműködést serkentő gátló hatásán alapul, újabban már forgalomba kerültek direkt LHRH-antagonista vegyületek is. Más, receptor szintű hatásmechanizmussal bírnak az antiandrogének, amelyek a keringő androgén szintjét befolyásolják.
A fenti két, különböző hatású vegyületcsoport együttes alkalmazása a totális androgénblokád (TAB), amelynek indikációs területe vitatott.

9. Tesztoszteroncsökkentő kezelések

9.1. Bilaterális orchidectomia

Egyszerű eljárás, amelynek effektusa megkérdőjelezhetetlen. Negatív oldalának említik irreverzibilitását, és pszichológiai hatásait. A kasztrációs szérum tesztoszteronszintet kezdetben 50 ng/dl-ban határozták meg, újabban a 20 ng/dl alatti értéket ajánlják

9.2. Ösztrogének

Hatásmechanizmusa az androgén termelésre többoldalú: az LH-RH szekréció down-regulációja, androgén inaktiválás, a Leydig-sejtek direkt gátlása és a prosztata epithelsejteire kifejtett direkt citotoxicitás. Leggyakrabban használt ösztrogén a diethlylstilboestrol, amely kardiovaszkuláris mellékhatásai és thrombo- genetikus metabolitjai miatt ma már ritkán alkalmazott gyógyszer. Jelentős dóziscsökkentés mellett is indikációs területét lényegében elvesztette, kivételt képezhetnek a hormonrefrakter állapotok bizonyos stádiumai. Mellékhatásainak kivédésére többen ajánlják a trombocitaaggregációt gátló szereket.

9.3. LHRH agonisták

A hosszú hatású agonisták (buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin) csaknem két évtizede a prosztatarák hormonkezelésének meghatározó vegyületei. Az 1-2-3 sőt már 6 hónapos kiszerelés a már említett hypothalamikus - pituitális gonadális tengelyen fejti ki hatását. Az első injekció a beadást követő 2-3 napon belül hat, a kezdeti tesztoszteron túlműködés
(flare up) jelenség kivédésére antiandrogén kezelés bevezetése szükséges. A kasztrációs hormonszintet a kezelés 2-4 hetében éri el. Az LHRH kezeléssel a betegek csupán 10%-ánál nem sikerül eljutni a kasztrációs hormonszintre. Az ösztrogénkezelés mellékhatásai ezzel a korszerűbb terápiával elkerülhetőek, gyakrabban fordul elő viszont csontfájdalom, hólyagürítési zavar, veseműködési eltérés, gerincvelői kompresszió, hiperkoagulációs zavar

9.4. LHRH antagonisták

Azonnal és kompetitive, flare jelenség nélkül hat az LHRH receptoron. Mellékhatásai nem különböznek az antagonista csoportétól

9.5. Antiandrogének

A prosztatasejt magjának receptor kötésén fejtik ki hatásukat, apoptózist váltanak ki a daganatsejtben. Szteroid és nonszteroid fajtái ismeretesek. A szteroid antiandrogének alkalmazásakor kevesebb erektilis diszfunkciót, gynaecomastiát figyeltek meg, többször fordul elő viszont a kardiovaszkuláris szövődmény. A leggyakrabban alkalmazott cyproterone-acetát kettős támadáspontjának köszönhetően mind monoterápiában mind TAB kezelés részeként használatos. Flutamiddal összevetve túlélési előnyt nem igazoltak.
A nem-szteroid antiandrogének monoterápiában életminőség-vizsgálatokban felülmúlták a kasztrációs csoport eredményeit, itt a libidó-, csontsűrűség-vizsgálat adatai is kedvezőbbek

voltak. Nilutamide monoterápiával nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat, kombinált gyógyszeres kezelésben vagy orchidectomiával kiegészítve azonban több tanulmányban igazolták hasznosságát. Újabban másodvonalbeli hormonkezelés részeként vizsgálták
Mellékhatásai között az adaptációs zavar, alkohol intolerancia, hepatotoxicitás, interstitiális pneumonitis kerül említésre.
A Flutamid volt 20 évvel ezelőtt az első nemszteroid antiandrogén. Előnyének tudták be a szexuális funkciók megőrzését, amely a vizsgált betegpopulációban 80% felett volt. Nagyobb vizsgálati anyagban a túlélés tekintetében alkalmazása megegyezett a kasztrációval
Lényeges szövődménye lehet a hasmenés és a jelentős hepatotoxicitás.
A Bicalutamid dózisának megállapításában lényegesnek bizonyult, hogy monoterápia vagy TAB részeként alkalmazzák. Monoterápiában a 150 mg, kombinációban az 50 mg adása lényegében megegyezett a kasztráció effektusával az előrehaladott vagy metasztatikus prosztatarák kezelésében, de a magas dózisú kezelés itt sem hozott túlélési előnyt. Adása nem ajánlott szerven belüli elhelyezkedésű daganat meglétekor, lokálisan előrehaladott stádium esetén kétséges, radioterápiával kombinálva túlélési előnyt bizonyítottak

9.6. Ketokonazol

Ketokonazol - több vizsgálat említi az eredetileg gombaellenes szer prosztatadaganat ellenes hatását, de erős májkárosító hatása miatt kiszorult a gyógyszerpalettáról.

10. A kombinált kezeléseknek több fajtája ismeretes

10.1. Teljes androgén blokád (TAB)

Kasztráció alkalmával a szérum tesztoszetronszint 95%-ra csökken, az intraprosztatikus androgén stimulus tekintetében a további kémiai reakciók értékelése ellentétes. A TAB hatásosságát igazoló vizsgálatok is csak szerény, 5% alatti túlélési előnyt tudtak kimutatni a monoterápiával összehasonlítva. További mérsékletre int, ha figyelembe vesszük a kombinált kezelés jelentősebb gasztrointesztinális, hematológiai és szemészeti mellékhatásait, nem említve ekkor a jelentős anyagi vonzatot.

10.2. Minimális androgén blokád (perifériás androgén blokád)

Finaszterid és nonszteroid antiandrogén együttes alkalmazását jelenti. A kettős támadáspont mellett a tesztoszteronszint alig változik, ezáltal a szexuális funkció is megtartott. A kezdeti eredmények reményt keltőek, a jelentősen kedvezőbb életminőségi mutatók miatt hosszabb távú követés után alkalmazása a célzott populációnál megfontolandóvá válhat

10.3. Intermittáló, vagy állandó hormonkezelés

Elméleti alapja lehet, a teljes androgénblokád alkalmazása közben a sejtpopuláció megváltozik (2 éven belül) androgén independens sejtvonal, illetve őssejtek kialakulásához vezethet. A kezelés átmeneti megszakításának több indoka lehet: biológiai, életminőségi és anyagi előnyöket hozhat.
Fázis II, az utóbbi időben fázis III vizsgálatok is igazolják az intermittáló kezelés létjogosultságát. A PSA csökkenés mértéke meghatározó, 4 ng/ml szint alatt a kezelés megkísérelhető. Jelentős szerepe van a PSA szint csökkenése időtartamának is. A módszer tehát bizonyos esetekben szoros megfigyelés mellett ajánlható, további nagyobb populációt érintő, hosszabb követési időt igényel.
A hormonkezelés okozta mellékhatások (libidóvesztés, depresszió, metabolikus szindróma, életminőség romlás) egyénileg kezelendőek.

IV. Követés

1. Utónkövetés kuratív kezelés után

Kuratív kezelés érhető el radikális prostatectomiával, külső vagy belső (brachyterápia) sugárkezeléssel. Más alternatív kezelési módszerekről, mint a HIFU vagy a krioterápia még nem bizonyosodott be, hogy kuratívak-e és teljes gyógyuláshoz vezethetnek-e A követés célja a visszaesés korai felismerése és a másodvonalbeli kezelés időbeni elkezdése. Rutinszerűen alkalmazható követési eljárások a prosztata specifikus antigén (PSA) szint meghatározása, a rektális digitális vizsgálat (RDV).

1.1. PSA monitorozás

A PSA emelkedése mögött a betegség progressziója áll. A kezelés sikertelenségére utaló PSA emelkedés mértéke más radikális prostatectomia és sugárkezelés után. Radikális prostatectomia után két egymást követő 0,2 ng/ml vagy nagyobb PSA érték emelkedés progresszióra utal, a nemzetközi konszenzus alapján. Sugárkezelés esetén 3 egymás utáni PSA szint emelkedés az ASTRO (1996) szerint a betegség progressziójának felel meg. Az RTOG- ASTRO (2006) konszenzus alapján progressziónak azt a PSA emelkedést fogadjuk el, amely a kezelést követően elért legkisebb PSA értéket 2 ng/ml-rel meghaladja
A definíció minden sugárral kezelt betegre vonatkozik akár részesült hormonális kezelésben, akár nem.

1.2. PSA monitorozás radikális prostatectomia után

Radikális prostatectomia után 3 héttel várható a PSA szint nullára csökkenése
Magasabb PSA érték reziduális tumorra, gyorsan növekvő PSA szint - gyors PSA emelkedés, rövid PSA duplikációs idő - távoli áttétre, késői és lassan növekvő PSA érték, inkább lokális recidívára utal. A PSA emelkedése és a tumor differenciáltsága szintén fontos prediktív faktor, amely lehetővé teszi a lokális és a szisztémás recidíva megkülönböztetését bár differenciálatlan tumorok esetén az is előfordulhat, hogy progresszió esetén sincs mérhető PSA érték. Kijelenthetjük, hogy kedvező szövettani eredmény esetén (<pT3, pNO, Gleasson score <8) a PSA monitorozása az anamnézissel elégséges követési módszer.

1.3. Rektális digitális vizsgálót (RDV)

RDV-t a lokális recidíva kimutatása céljából végzünk. Minden újonnan tapintható elváltozás, pl. csomó, keménység, felveti a recidíva gyanúját. A PSA és az RDV kombinációja, a szövettanilag kedvezőtlen prosztatadaganatok követésének legjobb módszere. Jól differenciált daganat esetén a PSA követés elégséges

1.4. TRUS, biopszia

A TRUS-nak és a biopsziának általában nincs helye az aszimptomatikus betegek követésében, csak ritkán, és válogatott esetekben.

1.5. Csontszcintigráfia

A csontizotóp-vizsgálat panaszmentes betegnél, rutinszerűen nem indokolt. PSA emelkedés, csontfájdalom esetén igen, főleg akkor, ha kezelési stratégiánkat befolyásolja.

1.6. CT, MRI

A CT-nek és az MRI-nek nincs helye az aszimptomatikus betegek rutin utánkövetésében. Biokémiai elégtelenség esetén szelektíven alkalmazható, a további kezelés eldöntése céljából

A követés időintervallumai:
A PSA, az RDV és a betegségre vonatkozó anamnézis elvégzése az első évben a 3., 6. és 12. hónapban, ezt követően 3 évig félévente majd évente javasolt ú.

2. Hormonterápia utáni követés

Hormonkezelés közben a beteg követése kiemelkedő fontosságú, hiszen a biokémiai kudarc gyakran a folyamat progresszióját jelzi. Az eljárások kétségtelenül gyakori, sokszor feleslegesnek tűnő vizsgálatokkal járhatnak, de csak így tudjuk kiszűrni a hormonrezisztens állapot bekövetkeztét.

2.1. PSA követés

A kezdeti PSA és a kezelést követő első 3 hónapban mért PSA szint csökkenés, valamint ennek időtartama prognosztikus értékű. A kreatininszint ellenőrzése fontos lehet a felső üregrendszeri obstrukció követésére és az esetlegesen szükségessé váló percutan stent vagy dupla J stent felhelyezésének megítélésére. A hemoglobin és a májfunkciós vizsgálatok alkalmasak a daganatos progresszió megítélésére és a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak felmérésére. A hemoglobin szint 20%-os csökkenése esetén mérlegelnünk kell az androgén depriváció további folytatását. Az alkalikus foszfatáz szint emelkedése a csontprogressziót mutathatja, fontos tudnunk azonban, hogy ez a változás a hormonkezelés okozta osteoporózissal is összefüggésbe hozható, az eredet pontosabb megítélésére a csontspecifikus alkalikus foszfatáz meghatározása nyújthat segítséget Csontizotóp-vizsgálatot normális PSA tartományban ritkábban alkalmazunk, költséghatékonyság szempontjából is hasznosabb a PSA pontos követése. Tünetmentes beteg esetén szükségtelen a sokszor nem egyértelmű választ adó csontizotóp vizsgálat elvégzése. Ugyancsak elhagyható a panasz nélküli beteg komplex hasi vagy transrectalis ultrahangvizsgálata, illetve mellkasfelvétel készítése; tünet esetén vagy hormonrezisztens stádiumban azonban ezen vizsgálatok elvégzendőek. Tünet nélküli betegnél, ahol áttét nem igazolódott és a PSA szint 4 ng/ml alatti, félévenként végzett ellenőrző vizsgálat elegendő. Metasztázis meglétekor jó fizikai állapotban lévő betegnél amennyiben a PSA szint 4 ng/ml alatti, 3-6 havonta történő vizsgálat szükséges. PSA progresszió jelentkezésekor az antiandrogén megvonás előnnyel járhat, hatására 4 hét után csökkenhet értéke.

V. Hormonrefrakter prosztatarák (HRPC)

Hormonrezisztens állapotról beszélünk, ha a szérum tesztoszteronszint kasztrációs értéken áll, és a PSA pedig a nadírt 50%-kal meghaladja, vagy új csont, illetve lágyrész áttét jelenik meg, vagy a korábbi progrediál. A hormonrefrakter állapot kialakulására több magyarázat látott napvilágot. Androgénelvonás következtében a prosztatarák hormonkezelésre nem reagáló sejtjeinek aránya megváltozik, de az androgén independencia oka lehet az androgénreceptor mutációja is. Androgén independens, de hormonszenzitív állapotnak nevezzük, amikor még a másodlagos hormonmanipulációk nem történtek meg. Ilyenek az antiandrogén megvonás, a kortikoszteroidok vagy ösztrogének alkalmazása.

A terápiás hatás megítélésének útjai

- A PSA csökkenés a kezelés 8. hetében (50% feletti érték, jó prognózist jelent)
- A nem csonteredetű áttétek csökkenése RECIST kritériumok szerint
- A tünettel rendelkező betegek panaszai csökkennek

A fenti hormonkezelések eredménytelensége után a következő lépés a kemoterápia lehet.

Az első daganatgátló anyag a docetaxel volt, amely 5 évvel ezelőtti vizsgálatok adatai szerint 2-3 hónapos túlélési előnyt igazolt a mitoxantronnal kezelt betegekkel összehasonlítva. Legkifejezettebb hatást a 3 hetente alkalmazott 75 mg/m2 docetaxel dózis adásával érték el. A mellékhatások előfordulása alig különbözött a két betegcsoportban, az életminőségi mutatók egyértelműen a docetaxel csoportban voltak kedvezőbbek 5 ng/ml PSA-szint alatt kemoterápia nem indikált, messzemenően figyelembe kell venni a beteg panaszait, állapotát, társbetegségeit.

Az orális platina származékok jól tolerálhatóak, a fázis vizsgálatokat azonban nem vezették végig.

Egyéb „hagyományos" citosztatikus kombinációkkal (pegilált doxorubicin+paclitaxel, carboplatin+estramustin, estramustin+vinblastin, docetaxel+mitoxantron, doxorubicin+radionukleotidok) is folytak vizsgálatok, randomizált fázis III vizsgálatok hiányában azonban ezekről összehasonlító eredmény nem mondható. A gold standard, és jelenleg egyedül első vonalba sorolt a docetaxel 3 hetenkénti alkalmazása szteroiddal kiegészítve. Másodvonalbeli standard kezelés lényegében nincs, szóba jöhet a mitoxantron adása és az estramustin foszfát vinblastinnal kombinálva. Egyre több irodalom gyűlik össze a taxan kezelés újrakezdéséről, amely ismételt PSA csökkenést eredményez.

Fájdalmas csontáttét esetén a terápiás csontizotópok (stroncium 89, samarium 153) lényeges analgetikus hatással bírnak, de mieloszuppresszív hatásával is számolnunk kell. Ugyancsak jó analgetikus hatású a palliatív külső besugárzás is. A csontfájdalom és a gerincvelő léziót is okozó gerinctörések megelőzésére haszonnal alkalmaznak,

biszfoszfonátokat ezek közül is az intravénás zoledronsavat. Használata rendszeres vesefunkció-ellenőrzést tesz szükségessé. Veszélyes szövődménye az állcsontnekrózis, így ajánlott a fogak ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt.