

A prosztaták kezelése

ROMICS IMRE DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika, Budapest

A prosztaták kezelése stage-, azaz daganatkiterjedés-orientált. A terápiaválasztást és prognózist befolyásoló tényezők a következők:

- a daganatsejtek differenciáltsága (úgynevezett Gleason-grade);
- a daganat kiterjedése (lokális, lokálisan előrehaladott, áttétes);
- a beteg kora;
- a beteg testi és szellemi állapota;
- a társbetegségek;
- más daganatos betegségek jelenléte, valamint
- a beteg kívánsága és beleegyezése az ajánlott kezelésbe.

„Wait and see”

Bizonyos esetekben, Magyarországon igen korlátozott esetben – átmenetileg vagy végleg –, lemondunk a kezeléssel. A „wait and see” relatív indikációja lehet: nagyon magas életkorral párosuló lokális kiterjedésű prostatadaganat, moribund beteg, vagy előrehaladott második daganatos betegség esetén sem indokolt a prosztaták kezelése. Tünetek (fájdalom) esetén a kezelés indokolt.

Aktív surveillance

A szoros megfigyelés során – a „várj és figyelj” módszerrel szemben – rendszeres PSA-vizsgálattal, szükség esetén ismételt biopsziával követjük a beteget, és a megfelelő időben kezelést indikálunk.

Lokális kiterjedésű daganatok kezelése

Lokális kiterjedésű daganat esetén sem az ondóhólyag, sem a prostatatok nem érintett, a daganat szervben belül van.

Incidentális carcinoma (pT1a) esetén transurethralis reszekció (TUR) vagy nyílt, jóindulatúnak vélt prostataadenoma eltávolítása során a szövetszeletek közül maximum háromban vagy az eltávolított szövet kevesebb mint 5%-ában van daganat. Tudni kell, hogy amennyiben eltávolítjuk a teljes prostatát, a preparátum

13–60%-ában 5%-nál jóval jelentősebb mennyiségű daganatot talál a patológus.

Sok helyen ismert az az eljárás, hogy egy úgynevezett reTUR-műtétet végeznek annak vizsgálatára, hogy maradt-e még vissza daganat. Ez alapján 3–30%-ban igazolódhat, hogy nem is T1, hanem T2 stádiumú daganat van a néhány szeletben talált vagy az eltávolított szövet kevesebb mint 5%-ában talált tumor mögött, illetve bizonyítást nyer, hogy a daganat teljesen eltávolításra került az első műtét során. Ez a ritkább.

T1c-csoportba azok a betegek kerülnek, akiknél a rectalis tapintás során daganatot nem tapintunk, de egy nagyobb prostataspecifikus antigén- (PSA-) koncentráció alapján prostatabiopsziát végzünk, és a biopszia alapján az daganatnak bizonyul. A fenti kategóriák alapján a talált daganat nagy kiterjedésű is lehet. Az eltávolított prostata szövettani feldolgozása során 15%-ban ondóhólyag-infiltráció, 43%-ban diffúz tokinfiltráció és 7%-ban pozitív nyirokcsomó is előfordulhat.

A T1b-T2 stádium a radikális prostatectomia klasszikus indikációja. T1b, ha a reszekált szövetben találunk daganatot, T2 esetén a tumor tapintható, de nem terjed túl a prostata határain. Sajnos, a klinikailag szervben belüli daganatok egy része a végleges patológiai feldolgozás során 30%-ban nagyobb stádiumban van, mint ahogy a műtét előtt fizikális és képalkotó vizsgálatok alapján feltételezzük.

Radikális prostatectomia

A műtét indikációi:

- minimum 10 év életkilátás;
- a tumor kiterjedése T2 vagy annál kisebb, azaz szervben belül legyen;
- PSA-szint kisebb, mint 25 ng/ml;
- távoli metasztázis nincs;
- nyirokcsomó-metasztázis nem valószínű, illetve
- súlyos társbetegség hiánya.

Nyirokcsomó-, még inkább távoli áttét esetén a műtét kontraindikált. Az utóbbi időben sok dolgozat jelent meg T3 stádiumú, 25 ng/ml-nél nagyobb PSA-szint esetén végzett műtétekről. A stádium alulbecslése (understaging) miatt egyébként is a T2-s tumorok egyharmada T3-s lesz.

1. táblázat | A radikális prostatectomia szövődményei

Műtéti komplikációk	Incidencia
Perioperatív halálozás	<1%
Intraoperatív vérzés	0–10
Impotencia	20–70
Súlyos inkontinencia	0–5
Enyhe (stressz)inkontinencia	<15
Anasztomózisszűkület	2–15
Végbélsérülés	<1%

Relatív kontraindikáció lehet az, ha a biopszia útján nyert szövetminta úgynevezett Gleason-grade-je, vagyis a normálszövetektől való elkülönülése jelentős, s ez a szám több mint 7 (a minimum 2, a maximum 10).

A műtét lényege, hogy a prostatát teljes egészében eltávolítjuk, azaz a húgycső és a hólyag közötti húgycső-összeköttetés megszakad néhány cm hosszan, mert a prostatán keresztülfutó húgycsővel együtt távolítjuk el a prostatamirigyét és az annak hátsó felszínén elhelyezkedő ondóhólyagot. A katéter fölött a hólyagon levő, ujjbegyet befogadó hólyagnyak és a húgycső végét egyesítjük. A katétert a 10–12. napon szoktuk eltávolítani, de ez osztályonként változó. Az úgynevezett regionális nyirokcsomólánc, a vena iliaca externa és a n. obturatorius közti területen van. Ezeket rendszerint eltávolítjuk. Többen javasolnak kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolítást a régió kívülről, mert előfordulhat ritkán, hogy nem szokványos helyeken is találunk nyirokcsomókat.

A fent tárgyalt műtéti eljárás adja a beteg számára a legjobb életkilátásokat, az ötéves túlélés jóval 90% feletti. A halálozási arány 10 év után, ha a beteget nem kezelték: 38,3%, ha sugárterápiában részesült: 16,8%, és ha radikális műtéten esett át: 7%.

Prostatectomia után, ha a műtét radikális volt, a PSA-szint nem mérhető. Ha több mint 0,2 ng/ml, tumor-szövet maradt vissza. (Ha ez idővel nem emelkedik, jóindulatú is lehet!) A PSA-szintet 3 havonta ellenőrizni kell a vérben, évek után is megjelenhet ismét a PSA (lokális recidíva).

A műtétnél komplikációi is lehetnek, amelynek előfordulási arányait az 1. táblázat ismerteti. A komplikációk aránya jelentősen operátor-, illetve gyakorlatfüggő.

A potenciavesztést kedvezően befolyásolhatjuk foszfodiészterázgátlókkal, esetenként intracavernosus injekcióval. Péniszprotézis is szóba jöhet. A kontinencia-zavarok akár 1 éven át is javulhatnak. Gyógyszeres, elektrostimulációs, fizio- és magnetoterápiás kezelés gyorsítja a javulást. Anastomózisszűkület urethrotoniával megoldható.

Laparoszkópos radikális prostatectomia

A laparoszkópia, amely a nőgyógyászatban és a sebészetben korábban már teret nyert, az urológiában is

egyre terjed. A műtét megtanulása hosszú időbe telik, biztató eredmények olvashatók a szakirodalomban arról, hogy a műtéti szövődmény, illetve a daganatmentesség megfelel a nyílt műtétekben elért eredményességnek és túlélésnek.

Sugárterápia

Konvencionális külső besugárzás lehet a radikális műtét alternatívája, indikált lehet lokális prostatacarcinómában is. A tízéves túlélés a műtéti eredményeknél rosszabb, az emelkedett PSA-szint kezelés utáni aránya viszont magasabb, mint műtét után.

Mellékhatások sugárterápia után is előfordulnak: potenciavesztés, húgycsőszűkület, sugárcystitis, proctitis, sipolyok.

A háromdimenziós, konformális sugárterápia eredményei biztatóak.

Az interstitialis sugárterápia (brachytherapia) során a sugárdózis a prostatában koncentrálódik a szomszédos szervek sugárzása nélkül. Ultrahang-irányítás segítségével rövid ideig „tűzdelik” a prostatát, rendszerint iridium-92-vel, vagy a sugárzó anyagot végleg a prostatába helyezik. Az utóbbira a palladium-103 vagy a jódi-125 alkalmas.

Lokálisan előrehaladott daganatok (T3ab N0 M0)

A prostata tokja infiltrált egy vagy mindkét oldalon. Indikált a radikális prostatectomia, ha nyirokcsomóáttét nincs, de tudni kell, hogy a tízéves túlélés 29–67%. Ebben az esetben, tekintettel a várható nagyobb számú szövődményre is, a sugárterápia vagy a hormonterápia a beteg számára előnyösebb lehet.

A hormonterápia megegyezik az előrehaladt stádiumú betegek kezelésével. A kombinált sugár+hormon terápiával a túlélés hosszabb, mint monoterápia esetén.

Előrehaladott prostatarák kezelése

Kezelése primeren hormonterápia, de hormonterápiában részesülnek az alábbi betegek is:

- metasztatikus betegek (Tx Nx M+);
- radikális prostatectomia után PSA-szint megmaradása vagy újra mérhetővé válása esetén;
- sugárterápia kiegészítőjeként.

Hormonális kezelés

Sebészi kasztráció

A herék és mellékherék eltávolítása. A hereeredetű androgénforrások eltávolításával igen kis tesztoszteron-szint érhető el. Irreverzibilis és – hasonlóan a hormonterápiához – impotenciához vezet, a herék elvesztése a beteg pszichéjét negatívan befolyásolhatja.

Kémiai kasztráció

LHRH- (luteinizing hormon releasing hormon) analógok helyettesíthetik a sebészi kasztrációt. Előnyük a sebészi kasztrációval szemben, hogy a herék megmaradnak, bár a kezelés alatt sorvadnak. Egy, kettő, három hónapos depókiszerezések vannak forgalomban (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin). Az LHRH-antagonista degarelix újabb fegyver az uroonkológus kezében.

Antiandrogének

Míg a sebészi és a kémiai kasztrációval a hereeredetű androgének szuppresszióját érjük el, az antiandrogének az androgének hatását sejtszinten gátolják: hatásukra a dihidrotesztoszteron nem alakul át tesztoszteronná.

Nem szteroid antiandrogének:

- flutamid (3×250 mg/nap),
- bicalutamid (1×50–150 mg/nap),
- nilutamid (150–300 mg/nap).

Szteroid antiandrogén:

- ciproteron-acetát (200 mg/nap).

Monoantiandrogén-kezelés indikációja:

- fiatal, potenciáját megőrizni kívánó beteg nem metasztatikus, alacsony grádusú tumorrall,
- általában jó prognózisú betegben (alacsony grade, stage, PSA-szint).

Totális androgénblokádnak (TAB)

Maximális vagy totális androgénblokádnak alatt értjük, ha az antiandrogént sebészi vagy kémiai kasztrációval kombináljuk. Primer TAB-kezelés esetén az első LHRH-analóg depóinjekciót – a hóhullámok elkerülése érdekében – 1-2 hetes antiandrogén-kezelésnek kell megelőznie. *Indikációja:*

- metasztázis,
- monoterápia melletti progresszió.

Progresszió esetén gyakran az antiandrogén elvonásával (withdrawal phenomén) kerül a beteg remisszióba.

A mellékhatások csökkentése és a hatás fokozása érdekében ismert az úgynevezett intermittáló terápia. A kezelés szüneteltetése után a terápia újraindítását a PSA-szint-növekedés indokolja.

Másodlagos kezelési lehetőségek

Hormonkezelés alatt fellépő progresszió esetén úgynevezett hormonrezisztencia alakul ki, terápiaváltásra van szükség.

Mit jelent a hormonrezisztens állapot?

A prostatadaganat esetén kétfajta tumorsejtvonal különíthető el: a hormonszenzitív és a hormonkezelésre nem reagáló independens sejtekből álló kolónia. Hor-

monelvonásra általában jól mérhető PSA-szint-csökkenés következik be, a kétfajta sejtvonal arányainak változásából adódó különbség azonban az idő múlásával megváltozik, az independens sejtvonal javára.

Ez okozza az esetek többségében megfigyelt ismételt PSA-szint-emelkedést, a hormonkezelésre az átlagos válaszolási idő 12–40 hónap, ritkább esetben 5–10 év is lehet.

Hormonrezisztensnek nevezzük tehát azt az állapotot (HRPC), amikor az elvégzett kasztráció vagy egyéb androgénelvonás és másodlagos hormonmanipuláció ellenére a daganat progrediál.

A hormonrezisztens állapot viszonylag ritkán jár tünetekkel, bár a fájdalmak megjelenése, az általános állapot rosszabbodása és a laborparaméterekben történt változások feltétlen figyelmeztető jelek lehetnek. Rendszeres ellenőrző vizsgálataink alapján feltétlenül tudnunk kell a hormonrezisztens állapot miatti progresszió bekövetkeztéről.

Ez a progresszió megnyilvánulhat:

- A primer daganat nagyságának növekedésében. Ez a prostatarák esetén nem egyszerű, mivel a daganat és a sokszor párhuzamosan fennálló benignus hyperplasia arányának meghatározása nem lehetséges.
- Az esetlegesen meglévő áttétek számának, illetve nagyságának növekedésében.

A prostatarák az esetek 80%-ában egyedül csontáttétet ad, amelynek a pontos követése a korszerű diagnosztikai eljárások ellenére sem egyszerű. Általában az alkalikus foszfatáz aktivitásának emelkedése kíséri.

A legérzékenyebb követési módszer, a rendszeres PSA-szint-meghatározás.

Effektívnek nevezhető a kezelés abban az esetben, ha a PSA-szint néhány hónap alatt 50%-kal csökken.

Hazánkban legrégebben alkalmazott kettős támadáspontú citosztatikum a prostatarák kezelésére az *estramustin-foszfat*.

A gyógyszer kezdeti adagolása a megfelelő koncentráció eléréséig parenteralisan célszerű (1 héten át 300 mg). Eredményessége tovább fokozható egyéb citosztatikummal (cisplatin, vinblastin, 5-fluorouracil), amelyet 3–4 hetente parenteralisan, infúzió formájában juttatunk a szervezetbe. Utóbbi időben jelentőségéből sokat veszített, csak 15%-ban hat. A mitoxantron prednisonnal kiegészítve hatásosabbnak bizonyult az estramustinnál. Hatása mind a progresszióban eltelt időben, mind a fájdalomindex mutatóiban igazolt. Az eredményeket a PSA-szint-változás is mutatta. Parenteralis adásakor tudnunk kell az ebbe a hatástani csoportban tartozó antraciklinek kardiotoxikus hatásairól. Ne feledjük, hogy az azonnali toxicitás mellett ismert a szer késői kardiotoxicitása, és ezért maximális összdózisa nem lehet 300 mg feletti.

Az, hogy a prostatarák mégsem kemorezisztens daganat, a taxánok bevezetése igazolhatja. Mára az első számú gyógyszer HRPC-s betegben. Mai tudásunk szerint ez az egyetlen olyan szer a prostatarák ezen stádiu-

mában, amellyel túlélési előnyhöz juthatunk. A kemoterápiás kezelés kezdetét és a citosztatikus szer kiválasztását több tényező befolyásolja:

- a beteg kora, általános állapota;
- a daganat differenciáltsága, kiterjedtsége;
- az áttétek helye és száma;
- az aktuális PSA-szint és egyéb laborparaméterek (foszfátázok, májfunkció);
- a megelőző kezelések;
- egyéb betegségek és gyógyszerelés;
- alsó és felső húgyúti elfolyási zavar;
- csontvelő-károsodás és ennek mértéke;
- a környezeti infiltráció és lymphoedema; illetve
- a fájdalom mértéke.

A gyógyszerek mellékhatásait ismerni kell. Fel kell készülni azok megelőzésére és kezelésére. A taxán – a kezelés hatástalansága esetén, néhány héttel később újra kezdve – az esetek 30–40%-ában újra hat. Meg kell említeni a ketakozozolt mint lehetőséget, amely mellékhatásai miatt kevésbé terjedt el.

Kiegészítő kezelések

Mint már említettük, a prosztaták leggyakoribb áttéte a csontokban keletkeznek. Ez fontos az itt levő fájdalom és patológiás törések, csigolyakompressziók, valamint következményes szövődmények miatt is.

Az utóbbi megelőzésére a biszfoszfonátok adása javasolt. Hatásuk a csontanyagcsere változtatásán, az osteoclast-osteoblast tevékenység befolyásolásán alapul. Eredményként a súlyos következményekkel járó csontszövődmények (törések, gerincvelő-sérülések) száma csökken; placebokontrollált kísérletekkel igazoltan fájdalomcsillapító hatása is van. Per os felszívódásuk nem tökéletes, ezért többen a parenteralis adást javasolják.

A prosztaták kezelése ki kell terjedjen a progresszió okozta szövődmények kezelésére is.

Uroflowmetria segítségével ellenőrizni kell a vizelet sugarát, ultrahanggal a residuumot. Obstrukció esetén transurethralis reszekciót kell végezni.

A progresszió gyakran az ureterekre is ráterjedhet, vesepangást, elfolyási zavart okoz. Ezt vagy ureter-, vagy percutan behelyezett nephrostomával kell megoldani.

A csontáttétek kezelésére és fájdalomcsillapításra a terápiás izotópok is alkalmasak (iv. samarium). Fájdalomcsillapító hatása a helyi külső sugárkezelésnek is van. Az egyéb, különböző erősségű analgetikumok hatásának kiegészítésére nem szteroid gyulladáscsökkentőket használhatunk. Alkalmanként jó hatása lehet a különböző úton bevitt szteroidkészítményeknek is.

(Romics Imre dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082
e-mail: romimre@urol.sote.hu)

VI. International Symposium on Myocardial Cytoprotection (ISMIC 2010)

Helyszín: Palatinus Hotel, Pécs, Király u. 5.

2010. október 7–9.

A szimpóziumot a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Sebészeti Oktató és Kutató Intézete a Szívgyógyászati Klinikával együtt szervezi, a Magyar Kardiológus Társaság Experimentális Szekciójának és az International Academy of Cardiovascular Science (Kanada) támogatásával.

A kongresszus angol nyelvű.

Az absztraktok beküldési határideje: 2010. május 15.

Bővebb információ és on-line regisztráció: <http://tensi-congress.hu/ismc2010>

Kongresszusi titkárság:

Pécsi Tudományegyetem – ÁOK, Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

7624 Pécs, Kodály Z. u. 20.

Telefon: (06-72) 535-832, Fax: (06-72) 535-821

Kontakt személyek elérhetősége:

erzsebet.roth@gmail.com – janos.lantos@aok.pte.hu – istvan.szokodi@aok.pte.hu