

Prosztatarákban szenvedő betegek definitív ellátásának tanulságai és modern stratégiái

Varga Linda dr.¹ ■ Bajory Zoltán dr.² ■ Pajor László dr.²
Révész János dr.⁴ ■ Sükösd Farkas dr.³ ■ Maráz Anikó dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹Onkoterápiás Klinika, ²Urológiai Klinika, ³Pathológiai Intézet, Szeged

⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Onkoterápiás Centrum, Miskolc

Bevezetés: A korszerű diagnosztikus és kezelési lehetőségek igénybevételével a prosztatarák mortalitása jelentősen csökkenthető. A korai stádiumú daganatos betegek radikális műtéttel vagy sugárkezeléssel is meggyógyíthatók.

Célkitűzés: A jelenlegi kivizsgálási és a terápiás módszerek áttekintése és összehasonlítása a korábbi gyakorlattal a diagnózis pontossága, a hatékonyság javítása és a mellékhatások csökkentése szempontjából, valamint általános összefüggések megvilágítása súlyos szövődményes esetek kapcsán.

Módszer: Két prosztata-daganatos eset mentén ismertetjük a pontos szövettani diagnózis jelentőségének és változásának, a megfelelő képalkotó vizsgálatok alkalmazásának, a besugárzás hagyományos és modern paramétereinek, valamint a sugárkezelés akut és késői szövődményeinek részleteit. Elemzésre kerülnek a korábbi és a napjainkban alkalmazott módszerek lényegi különbségei és ezek konzekvenciái is.

Eredmények: Betegeink diagnózisában napjainkra módosult a szövettani vélemény. Mindkét esetben 2009–2011-ben hagyományos, 3 dimenziós konformális technikával definitív sugárkezelés történt, melynek hatására meggyógyultak prosztata-tumorukból. Az egyik beteg besugárzást kapott a hólyagra is, mivel a daganat beszűrte azt. A másiknál a biztonsági zóna kiterjesztése miatt, a kor színvonalán álló besugárzás a hólyagalapot is kiterjedtebben érintette. Bár mindkét esetben hetek alatt szanálódott a hevenyen jelentkező kettős fokozatú cystitis, mégis késői szövődményként zsugorhólyag alakult ki. Ezek elhárítására – az első esetben a vérzés megállítására, a második esetben az incontinencia megszüntetésére – a hagyományos eljárások kudarca miatt radikális cystoprostatectomiára volt szükség.

Következtetések: A prosztata-daganatok diagnosztikai és terápiás fejlődésének összetett lépései együttesen vezetnek a súlyos szövődmények elkerüléséhez. Az adatok szintézise azonban akkor lehet még sikeresebb, ha azokat a korábbi tapasztalatok birtokában is elemezzük.

Orv Hetil. 2018; 159(32): 1317–1325.

Kulcsszavak: prosztatarák, Gleason-pontszám, multiparametrikus MRI, modern sugárkezelés, mellékhatások

Edifications and modern strategies of localized prostate cancers' definitive therapy

Introduction: Mortality of prostate carcinoma can be significantly decreased by the use of modern diagnostic and therapeutic options. Patients in early stages can be cured by radical surgery or radiotherapy.

Aim: Overview and comparison of previous and present diagnostic and therapeutic methods regarding accuracy of diagnosis, improvement of efficiency and decrease of toxicities. We also aimed to explore general correlations in case of serious complications.

Method: By the help of two prostate cancer patients we demonstrate the importance of accuracy and change of histological diagnosis, significance of proper imaging techniques, and also show parameters of conventional and modern radiotherapy and their acute and chronic complications. Differences of previous and present methods and their consequences were analyzed.

Results: By now, histological findings in the patients' diagnosis have changed. Both patients received conventional three-dimensional definitive radiotherapy in 2009–2011, and their prostate cancer was cured. In one case, urinary bladder also received radiotherapy because prostate carcinoma had infiltrated it. In the other case, the contemporary radiotherapy involved urinary bladder's fundus due to safety margins. Although acute grade 2 cystitis developed in

both cases and recovered in several weeks, as late complication bladder shrinkage developed, which after the ineffectiveness of conventional therapies had to be cured by radical cystoprostatectomy – in order to cease bleeding and to cure incontinence.

Conclusions: In case of prostate carcinomas, serious complications can be avoided by the improvement of diagnostic and therapeutic options. Synthesis of data could be more successful if they were analyzed in the light of previous experiences.

Keywords: prostate cancer, Gleason score, multiparametric MRI, modern radiotherapy, side effects

Varga L, Bajory Z, Pajor L, Révész J, Sükösd F, Maráz A. [Edifications and modern strategies of localized prostate cancers' definitive therapy]. *Orv Hetil.* 2018; 159(32): 1317–1325.

(Beérkezett: 2018. február 26.; elfogadva: 2018. március 16.)

Rövidítések

3D = 3 dimenziós; ACR = (American College of Radiology) Amerikai Radiológiai Társaság; ADT = androgén deprivációs terápia; CK = citokeratin; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; ESUR = (European Society of Uroradiology) Európai Uroradiológiai Társaság; ⁶⁸Ga-PSMA-PET = (positron emission tomography with gallium-labelled prostate specific membrane antigen) pozitronemissziós tomográfia galliumjelölt prosztataspecifikus membránantigénnel; HE = hematoxilín-eozin; IGRT = (image-guided radiotherapy) képvezérelt besugárzás; IM = intenzitásmodulált; ISUP = (International Society of Urological Pathology) Nemzetközi Urológiai Kórbonctani Társaság; mpMRI = (multiparametric magnetic resonance imaging) multiparametrikus mágneses rezonanciás vizsgálat; MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat; PC = (prostate cancer) prosztatatarák; PSA = prosztataspecifikus antigén; TRUH = transrectalis ultrahang; TUC = transuretralis koaguláció; TUR = transuretralis reszekció

A prosztatatarák (PC) világszerte a férfiak második leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú betegsége, daganat okozta halálozásban a második helyen áll. Magyarországon 3000 feletti új beteget diagnosztizálnak évente [1, 2]. Az 5 éves túlélés a korai stádiumban körülbelül 90%, a metasztázissal rendelkezőknél 30% alatti [3]. Az adekvát gyógyszeres vagy sebészi kasztráció és lokális ellátás ellenére a betegek több mint 40%-a válik áttétessé [2].

A diagnosztikus és terápiás lehetőségek fejlődésének hatására a nyugati országokban a PC okozta mortalitás csökken, ha időben történik radikális műtét vagy sugárterápia [4]. Jelentős a multiparametrikus mágneses rezonanciás vizsgálat (mpMRI) tudatos alkalmazása a primer tumor kezdeti felismerésében és a követésben [5]. A lokális terjedés és a csontmetasztázisok kimutatásában ugyancsak az egyik leghatékonyabb eszköz az MRI. A stádium pontosításában és a recidívák diagnosztikájában a hagyományos képalkotók mellett a legújabb izotópos módszerek, mint a kolin- vagy ⁶⁸Ga-PSMA-PET (pozitronemissziós tomográfia galliumjelölt prosztataspecifi-

kus membránantigénnel) vizsgálatok a fejlődés új irányai [6–9], bár hazánkban egyelőre limitáltan érhetők el.

A prosztata daganat szövettani malignitásfokozatának (grading) meghatározása 2014-ben megújult. Bevezetésre került az International Society of Urological Pathology (ISUP) rendszere, mely a hagyományos 5 + 5 pontos Gleason-féle grading altípusainak pontosítása mellett 5 pontos úgynevezett ISUP-score-ban is rendszerezte a prostataadenocarcinomák szövettani alcsoportjait, és ezek mellé túlélési rizikó csoportokat rendelt [10].

A diagnosztikus módszerek újdonságain túl a PC terápiai lehetőségeinek palettája is jelentősen bővült. Új műtéti eljárások, laparosztopia, idegkímélet, protézisek beültetése, pontos apicalis preparálás, műsphincterek alkalmazása került bevezetésre [11–13]. Az új módszerekkel csökkenthető a incontinencia előfordulása, biztosítva a mind teljesebb életminőség visszaállítását [11–13]. Mindazonáltal bizonyított, hogy besugárzás után ezek a kritikus szövödmények kevésbé fordulnak elő [10–12, 14].

A besugárzási módszerek is robbanásszerű technikai fejlődést mutatnak. Az intenzitásmodulált (IM) és képvezérelt irradiáció (image-guided radiotherapy – IGRT) [15], akár a stereotaxiás vagy cyberkéssel végzett ablatív sugársebészeti módszerek már hazánkban is elérhető technikák, melyek lehetővé teszik a kuratív dózis leadásának növelését, a védendő szervek besugárzási dózisának és a potenciális mellékhatásoknak a csökkentése mellett [14, 16].

A szövettanilag igazolt, lokoregionális prosztatatarákok definitív kezelésére mind a műtét, mind a besugárzás világszerte rendelkezésre áll. Mivel magas arányban gyógyulás érhető el bármelyik módszerrel, megengedhető, hogy a beteg maga válassza meg a számára leginkább megfelelő eljárást [17].

Közepes és magas rizikójú esetekben a kezelési lehetőségek közé kiegészítésként a hormonkezelést (androgén deprivációs terápia – ADT) is be kell illeszteni, mely in-termedier rizikó esetén a definitív sugárkezelés előtt (és

alatt) 4–6 hónapos neoadjuváns indikációban, magas rizikójú betegség esetén (Gleason: 8–10, prosztataspecifikus antigén [PSA] 20 felett vagy lokálisan kiterjedt T3b–T4-es stádium) a sugárkezeléssel szinkrón indul, 24–36 hónapon át indikált [4]. Egyre több adat szól amellett, hogy a magas rizikójú, lokálisan előrehaladott betegek adekvát sebészi kezelése esetén az ADT alkalmazásának haszna leginkább a nyirokcsomó-pozitív esetekben igazolható [18].

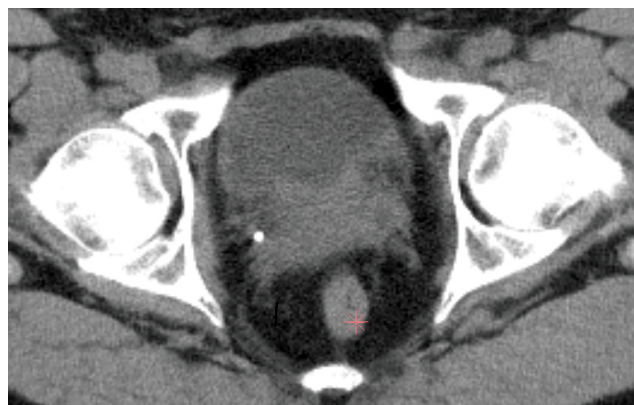
A kedvező túlélési eredmények hozták előtérbe a szövődmények kérdését is, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő, és mennyire fogják zavarni a gyógyult emberek életminőségét. Sajnos ezek kevésbé igazak a magas kockázatú esetekre, hiszen itt mindig a célszerű kombinált kezelés, a multimodális megközelítés a fontos – akár magasabb szövődmények árán – a gyógyulás érdekében [4, 19, 20].

Dolgozatunkban két eset mentén tekintjük át a diagnosztika és a terápia korábbi és jelen módszereinek hatékonyságát, különös tekintettel a mellékhatások csökkentésére, és használjuk fel azokat általános összefüggések elemzésére azért, hogy minél kevesebb súlyos szövődmény – akár zsugorhólyag – forduljon elő a mindennapi hazai gyakorlat során.

Betegek és módszer

Az első beteg

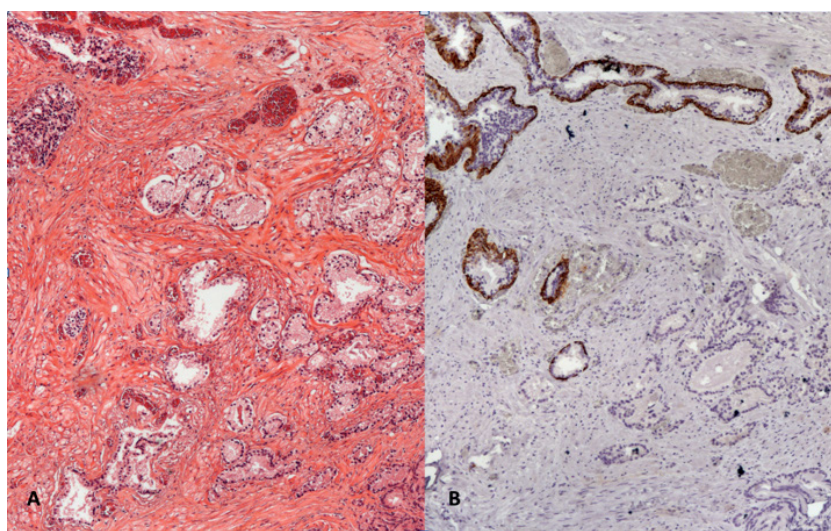
Kiindulási adatok: Egy 54 éves férfi vizsgálata 2009-ben dysuriás panaszok miatt indult, melyek gyógyszeres kezelésre (tamszulozin, finaszterid, antibiotikum) nem javultak. Több társbetegségben szenvedett, mint inzulindependens cukoranyagcsere-zavar és magasvérnyomás-betegség. Induló PSA-értéke 1,70 ng/ml, ez és a normális tapintási lelet nem jelzett prosztatarákot. Pana-



1. ábra | Primer diagnosztikus CT, a prosztatatumor hólyagra terjedése

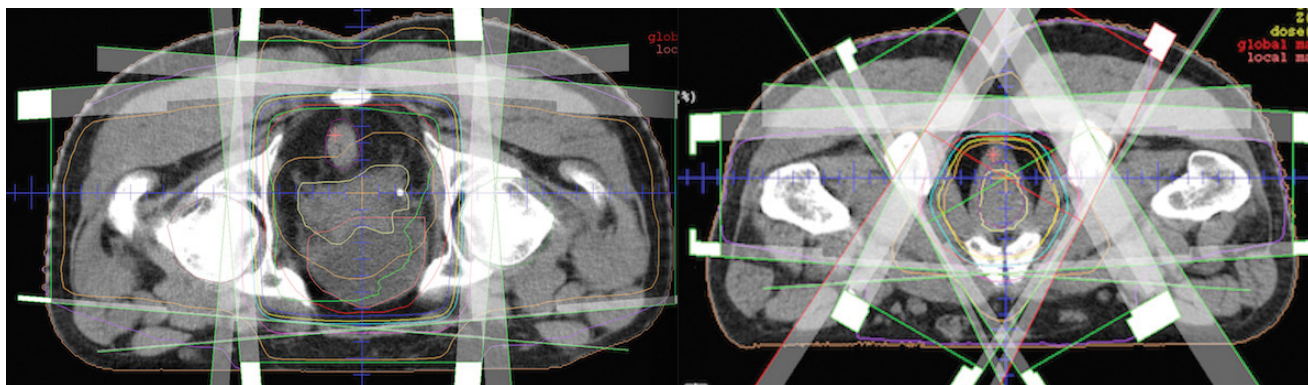
szait a transrectalis ultrahang (TRUH) szerint középlebny okozta, ezért előkészítés után transuretralis reszekció (TUR) történt. A hólyagban a beavatkozás során daganat vagy prosztatarák hólyagra terjedése nem látzott. Meglepetést jelentett a szövettani eredmény, mely prostataadenocarcinomát igazolt, a reszekátum 10–12%-át elfoglalta, tehát minimum pT1b, Gleason: 2 + 3 = 5. A stádium felmérésére készült számítógépes tomográfia (CT) a vesék részéről eltérést nem mutatott, pangás nem ábrázolódott, viszont a hólyagfal megvastagodott volt, a prosztatától nem volt elkülöníthető; maga a prosztata nem volt nagyobb, benne fokozott denzitás nem volt. A kép a radiológiai leírás szerint felvetette a prosztatadaganat hólyagra terjedését (1. ábra), a stádium így cT3-ra módosult [21] (2. ábra). A csontszcintigráfia negatív volt.

Terápiás döntés: A hólyagra terjedés képalkotó diagnózis alapján a magas rizikójú betegség miatt radikális prostatectomia helyett definitív besugárzás és ADT volt a tervezett terápia 2009-ben. A tervezési CT-n is igazo-



2. ábra

A TUR-reszekátum alapján Gleason szerinti 3 + 4, legalább pT1b volt megállapítható. Újraértékelve a mintákat, a húgyhólyagfalat is infiltrálta a daganat. A: A bal felső sarokban mintavételi károsodást szenvedett, de daganatmentes, belső kontrollként szolgáló mirigyek láthatók (HE-festés, 20× nagyítás). B: A mélyebb síkból származó képen a tumoros mirigyek bazális sejtretegsoruk elvesztése miatt nem mutatják a CK5/6-os festődést, míg a normális kontrollmirigyek igen (CK5/6-os festés, 20× nagyítás)



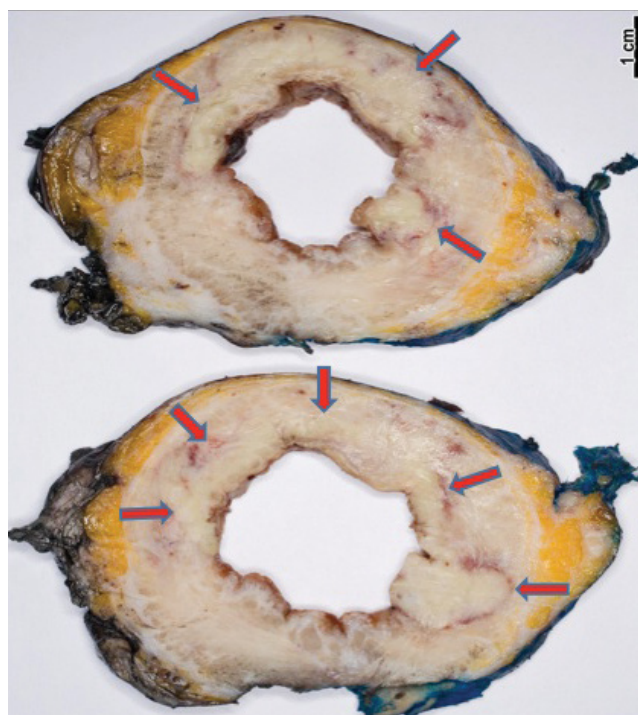
3. ábra | A sugárkezelés céltérfojtatai, besugárzási mezők és izodóziseloszlások – 4 mezős boxtechnikás besugárzás (balról) és a kiegészítő 6 mezős boost kezelés (jobbról)



4. ábra | Sugárkezelés utáni CT-kontroll a megvastagodott hólyagfállal

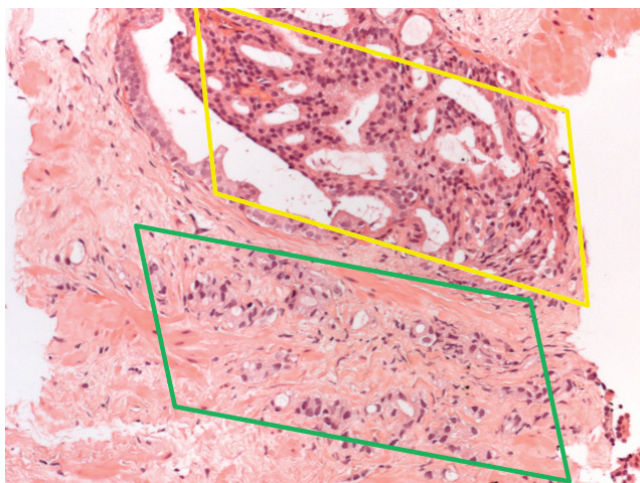
lódott a hólyagra terjedés gyanúja, ezért a húgyhólyag is a célterület részét képezte (átlagos besugárzási dózisa 60,5 Gy, maximális dózisa 69,7 Gy) a kismedencei nyirokrégiók, a prosztata és a vesicula seminalisok mellett, 45 Gy összdózisban, 1,8 Gy napi frakciókkal, majd a prosztatára további $15 \times 1,8$ Gy dóziskiegészítés történt az akkoriban hazánkban korszerűnek tekinthető konformális technikával, lineáris gyorsítóval (3. ábra).

Mellékhatások: A sugárkezelés során akutan grade 2-es urogenitalis és grade 1-es gastrointestinalis mellékhatások [22] jelentek meg gyakori vizelés és székletürítés formájában, melyek idővel, hónapok alatt javultak. 2011 májusában a hátsó húgycső beszűkülte, ez TUR során került ellátásra. A CT-vizsgálat megvastagodott hólyagfalat írt le (4. ábra). A TUR szövettana sem prosztatát, sem hólyagdaganatot nem igazolt, csak sugárkárosodást. A műtéttől a beteg felgyógyult, majd vérzés indult a hólyagból. Ennek kezelésére ismételt TUR és TUC (transuretralis koaguláció) történt, kétoldali hólyagér-embolisációval (az arteria femoralison és az iliaca internán át a vesicalis superiorban és inferiorban végzett vérzéscsillapító célú katéteres embolisatio) és összesen 22 egység vértranszfúziójával. Közben a vesékben pangás keletkezett, a szérumkreatinin 405 mmol/l-re emelkedett. Az átme-

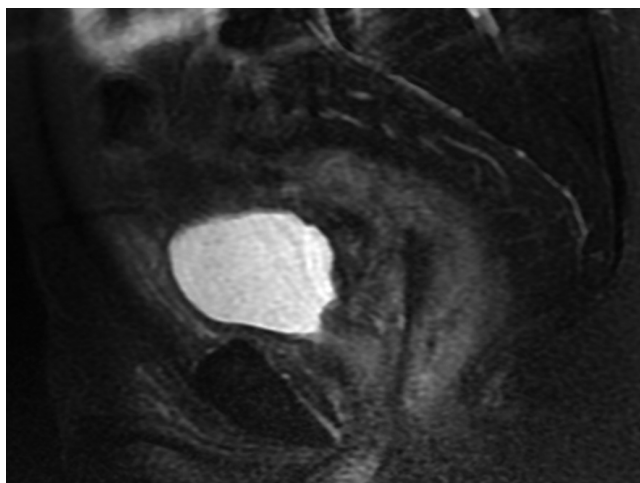


5. ábra | A makroblokkok formájában egészében feldolgozott minta hárántszelleteiben jól látható a mély izomrétegbe terjedő vérzéses szegéllyel övezett kiterjedt nekrozis. A vörös nyilak a nekrozis szélét jelölik

neti egyoldali nephrostoma az azotaemián, a pangáson és a vérzésen sem segített. A katéterezések miatt húgyúti fertőzés, lázas állapot jelentkezett, emiatt antibiotikum adása vált szükségessé. 2011. augusztusban, uralhatatlan vérzés és zsugorhólyag miatt, radikális cystectomya vált szükségessé ileum conduit képzésével. A szövödmények a besugárzás – hólyagnekrozis – vérzés – zsugorhólyag – vesepangás láncolatoként foglalhatók össze. A vese-funkció romlásában fokozatosan kialakuló Kimmelstiel–Wilson-szindróma is állhatott, mivel a pangás mértéke és a veseműködés gyors romlása aránytalanságot mutatott, párhuzamosan folyamatosan romlott a diabetes is. A kismedencében a korai posztoperatív szakban tályog képződött, ezt feltárás megoldotta. A hólyagban a makroblok-



6. ábra | A túbiopsziás minta sárgával határolt területén cribriform, zölddel jelzetten pedig Gleason szerinti 5-ös mintázatot ábrázoló individuális sejtinfiltráció látható, emiatt a korábbi klasszifikáció szerinti Gleason-féle 3 + 4 érték 4 + 5-ként definiálendő



7. ábra | A kiindulási MRI a hólyagdiverticulummal

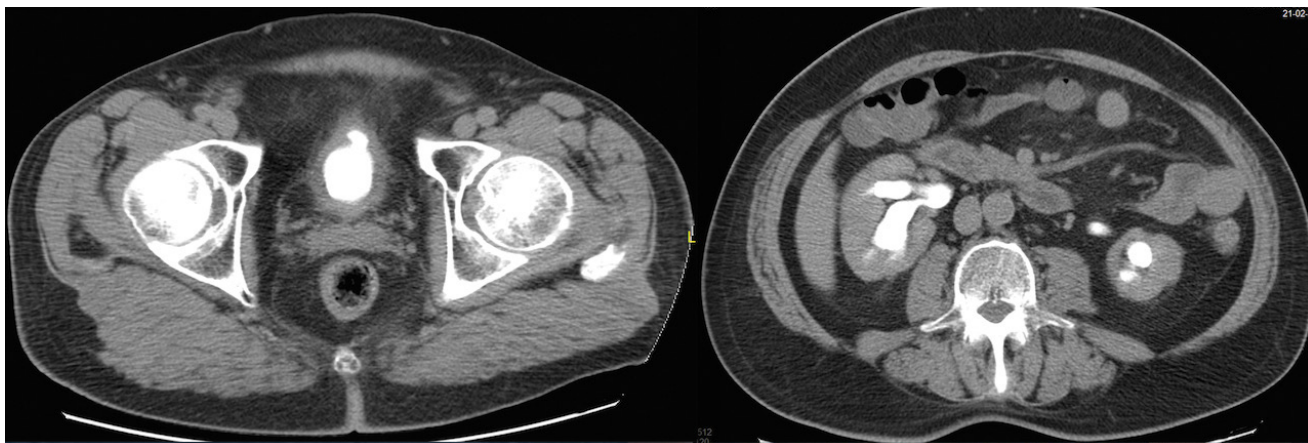
kos feldolgozással [23] elkészített szövettani vizsgálat kiterjedt körkörös nekrozist mutatott (5. ábra). Közben a szérumkreatinin tovább emelkedett, 1000 mmol/l

főlé, így rendszeres művesekezelés vált szükségessé, mely azóta is folyik. A pangás csökkent, de a vizelettermelődés is: a stomán át csak néhány száz ml vizelet ürült.

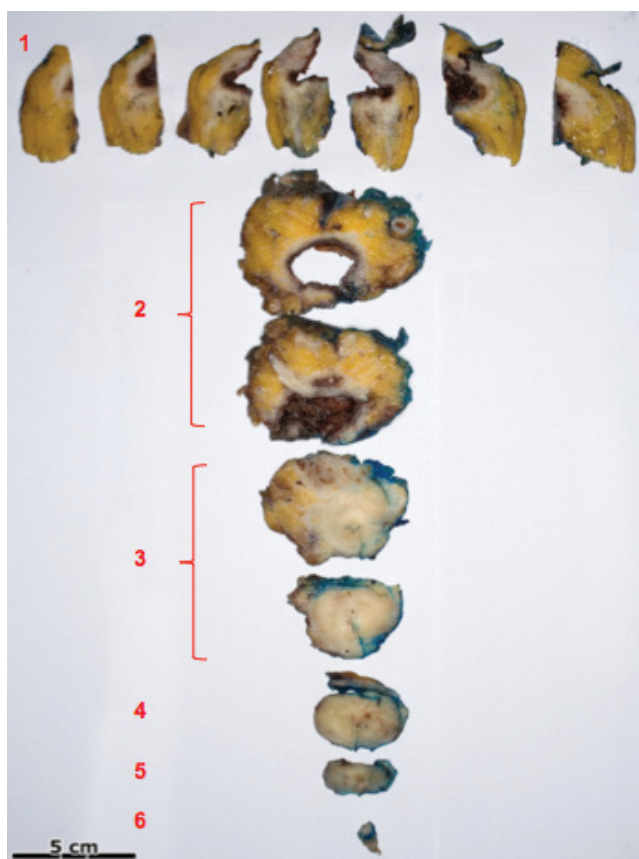
A második beteg

Kiindulási adatok: A 65 éves beteg minimális vizelési panaszok miatt jelentkezett 2011 májusában az Urológián. A PSA 1,84 ng/ml volt, a TRUH negatív, viszont a porckemény, gesztenyényi méretű tapintási lelet prosztatarák gyanúját vetette fel. A biopsziás minták a bal oldalon 3%-ban, a jobb oldalon 25%-ban tartalmaztak rákos sejteket, a Gleason-érték 3 + 4 = 7 volt, perineuralis terjedés nélkül (6. ábra). A kiindulási stádium T2c volt a patológiai stádium alapján. A stádium pontosítására CT és MRI készült, melyek szerint a vesékben minimális pangás volt, az uréterek torlódtak, sőt a hólyagból diverticulum nyílt; a prosztatában egyértelmű daganat nem volt kimutatható, ahogyan prosztataton túl terjedés, illetve zsugorhólyag sem (7. ábra). A diverticulum mellett a TUR után retenció nem volt, csak a vérzések során az alvadékok ürülése miatt. A csontszcintigráfián metasztázis nem igazolódott, az L I-es csigolya ék alakban öszszeroppant.

Terápiás döntés: Részletes felvilágosítás után a beteg a definitív besugárzást választotta, mely előtt 2 hónapos neoadjuváns hormonkezelésben részesült. 2011. novemberben 25 × 2 Gy külső irradiációt kapott lineáris gyorsítóval, 3 dimenziós (3D) konformális technikával a prosztata és a vesicula seminalisok prosztatához közeli harmadának a területére. A külső besugárzás során a periprostaticus, obturator nyirokcsomók és a hólyag alapja az alkalmazott biztonsági zóna miatt a tervezési targetvolumenbe került (a hólyag átlagos besugárzási dózisa 46 Gy, a hólyag maximális dózisa 71 Gy, a hólyagvolumen 50%-a 42 Gy dózisban részesült). Brachytherapiás boost kezelést terveztünk a prosztatára, de a beteg akut grade 2-es vizelési panaszai és cystitise miatt ez nem történhetett meg. A tünetek megszűnte után, 3 héttel



8. ábra | Besugárzást követő CT-képek a megvastagodott hólyagfállal, a diverticulummal és a veséiregrendszeri tágulattal



9. ábra | A makroblokkok formájában egészében feldolgozott preparátumban erősen roncsolt, elvékonyodott falú húgyhólyagot és heges hólyagalapot, valamint prosztatát lehet látni. 1: vertex, 2: corpus, 3: bázis, 4: prostata, 5: prostatata Apex, 6: húgycsőcsomók. A nyíl az MR-felvételén is látható diverticulumot jelöli

késleltetve $14 \times 1,8$ Gy teleterápiás dóziskiegészítésben részesült a prosztatára.

Mellékhatások: A kezelés után a vizeletürítés egyre gyakoribbá vált, az ok kiderítésére újabb CT készült, ezen már zsugorhólyag és veseüregrendszeri tágulat látszott (8. ábra). A gyakori vizelés néhány hét alatt teljes incontinentiává alakult. Makroszkópos vérzést a beteg nem észlelt. A műtéti megoldások között felmerült a hólyag-augmentáció, de ezt a besugárzott hátsó húgycső és az alapbetegség miatt elvetettük. 2014. áprilisban radikális cystectomya és ileum conduit készült. A műtét szövőd-mény nélkül zajlott le, a beteg rendszeres ellenőrzésre jár, elégedett a helyzettel, a kontroll-CT szerint a vesékben a pangás megszűnt. A szövettan szerint daganat sem a prosztatában, sem a hólyagban nem volt kimutatható. A makroblokkos technika azonosította a diverticulumnak megfelelő roncsolt területet (9. ábra).

Eredmények

Mindkét beteg a szövettanilag igazolt prostataadenocarcinoma miatt még hagyományos, 3 dimenziós konformális technikával definitív sugárkezelésben részesült, melynek hatására véglegesen meggyógyultak daganatos

alapbetegségükből. Az első beteg besugárzást kapott a húgyhólyagra is, azt feltételezve, hogy a prosztatadaganat beszűrte azt, míg a másodikonál ez csak a hólyagalapot érintette a biztonsági zóna kiterjesztése miatt. A PSA alacsony maradt, és a rectalis tapintás sem jelzett nagyméretű folyamatot. Cisztoszkópia egyik esetben sem történt a CT-eredmény megerősítésére.

A szövőd-mények elhárítására – az első esetben a vérzés megállítására, a második esetben az incontinencia megszüntetésére – a hagyományos eljárások kudarca miatt csak a radikális cystoprostatectomia maradt mint utolsó lehetőség. Az első betegnél az uraemia kifejlődését már nem akadályozta meg, ebben szerepe volt a vérvezelés miatti számtalan katéterezésnek, endoszkópos műtéteknek és az inzulindependens cukorbetegségnek, mert ezek húgyúti fertőzést okoztak vesekárosodással, mely miatt művesekezelés vált szükségessé.

Megbeszélés

Betegeink kezelése óta jelentős technikai fejlődés tapasztalható mind a kivizsgálásban, mind a kezelések lehetőségeiben [24]. A patológiai értékelés finomodik, a diagnosztikában teret hódít az MRI, mely a prosztatadaganatok stádiumának pontosítására rutinjeljárásává vált [5], így a húgyhólyag- és kismencedei nyirokcsomóstátusz érintettségének kérdése is pontosabban tisztázható. A besugárzási módszerek fejlődésével, modern brachytherápiával, IM-IGRT vagy stereotaxiás technikával a kuratív eredmények javulása mellett a szövőd-mények további csökkentése válik lehetővé [14–16, 25]. Elméletileg is belátható, hogy teljesen kiküszöbölni a közeli szervek, a végbél, a hátsó húgycső, a hólyag érintettségét lehetetlen, de a lehető legalacsonyabb mértékre lehet leszorítani.

A szövettani diagnózis tanulságai és modern értékelése

A Gleason-pontszám értékelése az ISUP szempontrendszerének befolyására napjainkra módosult, modern, nagyfokú pontosságra törekszenek, aminek ugyancsak szerepe lehet abban, hogy az optimálisan megválasztott terápia a szövőd-mények valószínűségét csökkentse. A korábbi Gleason-féle, 2-től 10-ig terjedő skála mellett az ISUP-score-rendszer 5 pontos skála, mely sok értékes látásmódot vett át a régebbi időkől. A szövettani leletben mindkét score megadása javasolt, az utóbbi segíti az előbbi értelmezését. A Gleason szerinti 2-t ma már adenomának tekintjük, a definitív adenocarcinomák zöme a Gleason-féle 6–10 közötti sávba tartozik. Hangsúlyos elem volt eddig is a Gleason-érték első száma, a domináns növekedési mintázat, mely megfelelő mintakiterjedést igényel. A klinikai lefolyást azonban jobban tükrözi emellett a második szám, mely a legkevésbé differenciált mintázatot jelenti napjainkban, bármilyen kicsi kiterje-

désben van is jelen (szemben a korábbi második domináns mintázattal). A cribriform komponens jelenlétét kedvezőtlen prognosztikai eredményei miatt ma a korábbi Gleason-féle 3 helyett 4-nek kell tekinteni [10].

Mindezek alapján első esetünk $2 + 3 = 5$ pontszámértéke a jelenlegi szemlélet szerint $3 + 4 = 7$ lenne, ahogyan második esetünkben a 2011-ben megállapított Gleason-féle $3 + 4$ érték a cribriform domináns mintázat és az 5% alatti Gleason szerinti 5-ös komponens miatt az új megközelítésben $4 + 5 = 9$ lenne. Mindkét beteg esetében a modern ISUP-score-rendszer alapján rizikóemelkedést detektálhatunk. Az új szemléletű Gleason-pontozás differenciáltabb betegbesorolást tesz lehetővé:

Gleason-érték max. 6 = ISUP 1/5: *alacsony rizikójú csoport;*

Gleason-érték 7, amely lehet ISUP 2/5 vagy 3/5: *közepes rizikójú csoport;*

Gleason-érték 8 vagy több, amely lehet ISUP 4/5 vagy 5/5: *magas rizikójú csoport.*

A képalkotó diagnózis tanulságai és modern stratégiái

A PC lokális stádiumának, a prosztatata tokján belüli, illetve azon túli terjedésének megállapítására, a T2-es és T3-as stádiumú daganatok elkülönítésére a TRUH- vagy CT-alapú vizsgálmódszerek nem optimálisak [26]. A legérzékenyebb képalkotó módszere az mpMRI. Bár az MRI szövettanilag nem igazolhatja a rák jelenlétét, mégis alkalmas a PC gyanújának detektálására és ismert daganat esetén a stádium pontosítására. Az amerikai és európai urodiagnosztikai munkacsoportok (ACR – American College of Radiology; ESUR – European Society of Uroradiology; AdMeTech Foundation) 2015-ben konszenzust fogalmaztak meg az mpMRI alkalmazásáról [27], melyben öt pontos skálát definiáltak a klinikailag valószínűtlen prosztatarák radiológiai képétől a daganat gyanújáig. Az MRI időzítése a biopszia után leghamarabb 6 héttel javasolt a posztbiopsziás vérzés zavaró eredményének kiküszöbölésére. Magas kockázatú betegekben a nyirokcsomók vizsgálata MR-limfográfiával, diffúziósúlyozott MRI-vel további segítséget nyújthat [28].

A sugárterápia tanulságai és modern stratégiái

Ma már intenzitásmodulált-képezérelt besugárzási módszert alkalmaznak csaknem minden hazai sugárterápiás központban, mellyel a védendő szervek dózisterhelése jelentősen csökkenthető, s csaknem minden stádiumú lokalizált prosztatadaganattal rendelkező beteg ellátható [4, 15, 16]. A szövődmények aránya is javult, de teljesen nem tűntek el.

A korábban alkalmazott konformális besugárzás módszerével a betegek beállításából és a szervek elmozdulásából adódó szükséges biztonsági zónák a kijelölt daganat-

tos céltérfogatok körül 1–2 cm-es méretűek voltak a tumor megfelelő ellátásához. Napjaink modern módszereivel, mint például a cyberkés, stereotaxiás ívbesugárzások, a prosztatába helyezett aranymarkerek mellett néhány milliméteresre csökkent ez a margó, így sugársebészeti dózisos kiszolgáltatása ellenére a következményes mellékhatások is redukálhatók lettek [14, 29, 30]. A bemutatott esetek kapcsán mpMRI-diagnosztikát követően a prosztatata (és a vesicula seminalisok) körüli, valamint a hólyagra terjedő folyamatnál a makroszkópos folyamatra is kiterjesztve (centrumonként validált mérések alapján meghatározott) néhány mm-es biztonsági zóna alkalmazása lehetővé tette volna a húgyhólyag kíméletét, különösen aranymarker-implantációt követően. Napjainkban a kismencedencei nyirokrégió besugárzásának indikációja vitatott magas rizikójú esetekben, de annak volumene és toxicitása is jelentősen kedvezőbb a modern radioterápiás módszerekkel [31].

A mellékhatások tanulságai és értékelésük

Az anatómiai elhelyezkedésből következik, hogy a leggyakoribb sugárterápiás mellékhatások két nagy csoportra oszthatók, a gastrointestinalis és az urogenitalis szövődményekre. Lefolyásuk korai és késői lehet, attól függően, hogy az első 90 napon belül vagy hónapok, akár évek múltán mutatkoznak. A bélszövődmények a leggyakrabban a végbél gyulladást jelentik, gyakori fájdalmas székletürítéssel, ritkábban véres széklet formájában. Hólyaggyulladás esetén tipikus jel a gyakori fájdalom, néha véres vizelet. A vérkép és a bőr romlásának klinikai jelei ritkán jelentkeznek [32]. A heveny szövődmények tüneti kezeléssel enyhíthetők, a tünetek néhány hét (hónap) után spontán elmúlnak. A késői szövődmények között szerepelhet az impotencia, ez a betegek 60%-át érinti (az ADT hatása nélkül), de ez is sokkal kevesebb, mint műtét után [32]. Kockázatos lehet a hátsó húgycső szűkülete, a hólyagműködés csökkenése [33] és a zsugorhólyag, mert e betegségek nehezen gyógyíthatók, sokszor azok is csak ismételt műtétek árán. Ismert ezen beavatkozások kockázata, csonkoló jellege, mégis kényszerhelyzetben csak ez bizonyul az egyetlen megoldásnak. A mellékhatások mértékét 1-től 5-ig fokozatokra osztjuk [22]. A gyakorlatban a legtöbb szövődmény 1-es, illetve 2-es fokozatú. A heveny és zavaró szövődmények előrevetíthetők a késő szövődmények veszélyét, ezért már ezek jelentkezésekor érdemes a beteg besugárzási tervének ellenőrzése, szükség esetén esetleges korrekciója [34, 35]. Az ismertetett esetekben mindkét betegnél grade 2-es akut cystitises mellékhatások jelentkeztek már a besugárzás 2/3-ánál. Az első betegnél a kiterjedt hólyagérzékenység [36], a másodikonál esetlegesen a hólyagdiverticulum, valamint a szövődményláncolat okozhatta a magasabb fokozatú késői toxicitási arányt [37].

Következtetések

A magyar irodalomban nem talákoztunk olyan beszámolóval, amikor hólyagvérvzés vagy zsugorhólyag miatt kényszerből radikális cystectomy történt volna. Eseteink részletes elemzésével próbáltuk megtalálni azokat a tényezőket, amelyek idáig vezettek. Ennek kapcsán áttekintettük a PC kórismézésének és kezelésének, több szakma területét átfogó fejlődésének lépéseit, és úgy foglaltuk össze azokat, hogy a figyelmet a mellékhatások csökkentésének lehetőségére irányítsuk.

Eseteink kapcsán levezettük, hogy a problémák egy része a technikai fejlődéssel mára megoldódott. Napjainkban a kivizsgálás során az MRI a diagnosztikus vizsgálatok része. A modern patológiai leletek pontosabb prognosztikai besorolást tesznek lehetővé. A sugárterápia technikai javulása szűkebb biztonsági zóna alkalmazását, következményesen a védendő szervek besugárzási dózisének és a mellékhatásoknak a csökkenését eredményezik.

Meglátásunk szerint az onkoteam döntéseit javasolt lenne kiterjeszteni nemcsak a beavatkozások indikálására, hanem azok technikai kivitelezésére is. Ehhez azonban szükség van a multidiszciplináris aspektusból áttekintett ismeretekre, amelyek nemcsak a hatékonyság javítására, hanem a súlyos szövődmények elkerülésére is jobban fókuszálnak.

Anyagi támogatás: A munka megjelenését a MolMedEx TUMORDNS (GINOP-2.3.2-15-2016-00020) pályázat támogatta.

Szerzői munkamegosztás: V. L., R. J., M. A. a közlemény általános onkológiai, radiológiai és sugárterápiás aspektusait, valamint az ezekhez kapcsolódó képi dokumentáció előkészítését, B. Z., P. L. az urológiai szempontokat, S. F. a patológiai összefoglalást és a szövettani képanyagot készítette. M. A., S. F. irányította a kézirat kialakítását, részvételük egyenlő mértékű a munkában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

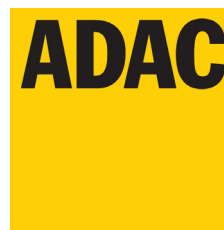
- [1] Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry, Hungary. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [2] Bíró K, Géczy L. Epidemiology and etiology of prostate cancer. In: Géczy L, Kásler M. (eds.) Prostate cancer. [Prosztatarák epidemiológiája és etiológiája. In: Géczy L, Kásler M. (szerk.) Prosztatarák.] Zafir Press, Budapest, 2014; pp. 3–5. [Hungarian]
- [3] Bodoky Gy. Epidemiology and screening. In: Bodoky Gy, Kopper L. (eds.) Urogenital oncology. [Epidemiológia és szűrés. In: Bodoky Gy, Kopper L. (szerk.) Urogenitális onkológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; pp. 122–183. [Hungarian]
- [4] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU–ESTRO–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf> [accessed: May 31, 2018].
- [5] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70: 233–245.
- [6] Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics* 2012; 2: 318–330.
- [7] Goldstein J, Even-Sapir E, Ben-Haim S, et al. Does choline PET/CT change the management of prostate cancer patients with biochemical failure? *Am J Clin Oncol.* 2017; 40: 256–259.
- [8] Sasikumar A. Specificity of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for prostate cancer – myths and reality. *Indian J Nucl Med.* 2017; 32: 11–12.
- [9] Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, et al. ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging* 2016; 16: 14.
- [10] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol.* 2016; 69: 428–435.
- [11] Gill IS, Zippe CD. Laparoscopic radical prostatectomy: technique. *Urol Clin North Am.* 2001; 28: 423–436.
- [12] Rassweiler J, Hruza M, Teber D, et al. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy – critical analysis of the results. *Eur Urol.* 2006; 49: 612–624.
- [13] Hamilton ZA, Kane CJ. Nerve-sparing technique during radical prostatectomy and its effect on urinary continence. *Eur Urol.* 2016; 69: 590–591.
- [14] Detti B, Bonomo P, Masi L, et al. Cyberknife treatment for low and intermediate risk prostate cancer. *Cancer Invest.* 2015; 33: 188–192.
- [15] Biegała M, Hydzik A. Analysis of dose distribution in organs at risk in patients with prostate cancer treated with the intensity-modulated radiation therapy and arc technique. *J Med Phys.* 2016; 41: 198–204.
- [16] Das S, Liu T, Jani AB, et al. Comparison of image-guided radiotherapy technologies for prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014; 37: 616–623.
- [17] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415–1424.
- [18] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 472–479.
- [19] Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53: 950–959.
- [20] Chang K, Qin XJ, Zhang HL, et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl.* 2016; 18: 452–455.
- [21] Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 245–253.
- [22] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- [23] Sükösd F, Ivanyi B, Pajor L. Accurate determination of the pathological stage with gross dissection protocol for radical cystectomy. *Pathol Oncol Res.* 2014; 20: 677–685.
- [24] Riesz P, Nyírády P. Novelities in diagnostics and treatment of prostate cancer. [Újdonságok a prosztatarák diagnosztikájában és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 410–414. [Hungarian]

- [25] Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol.* 2007; 82: 46–49.
- [26] Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 100: 47–50.
- [27] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69: 16–40.
- [28] Fortuin A, de Rooij M, Zamecnik P, et al. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 13842–13857.
- [29] Syed YA, Patel-Yadav AK, Rivers C, et al. Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a review and future directions. *World J Clin Oncol.* 2017; 8: 389–397.
- [30] Jorgo K, Ágoston P, Major T, et al. Transperineal gold marker implantation for image-guided external beam radiotherapy of prostate cancer: A single institution, prospective study. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193: 452–458.
- [31] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96: 759–769.
- [32] Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004; 43: 316–381.
- [33] Ghirca MV, Chibelea C, Frunda EA, et al. The importance of bladder contractility index in the management of underactive bladder. [A hólyagkontraktilitási index meghatározásának fontossága a csökkent hólyagműködés kezelésében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1222–1227. [Hungarian]
- [34] Peach MS, Showalter TN, Ohri N. Systematic review of the relationship between acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer* 2015; 2015: 624736.
- [35] Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C, et al. Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 26–34.
- [36] Improta I, Palorini F, Cozzarini C, et al. Bladder spatial-dose descriptors correlate with acute urinary toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Phys Med.* 2016; 32: 1681–1689.
- [37] Nishimura T, Suzuki K, Iijima M, et al. Spontaneous rupture of bladder diverticulum after postoperative radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: case report. *Radiat Med.* 2000; 18: 261–265.

(Maráz Anikó dr.,
Szeged, Korányi fasor 12., 6720
e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com)

Arbeiten Sie als Arzt für den ADAC Ambulance-Service!

Dolgozzon orvosként az ADAC ambuláns segélyszolgálatnál!



Der ADAC Ambulance-Service unterstützt seine Versicherten im Falle einer medizinischen Notlage im Ausland. Für diesen Bereich suchen wir Ärzte, die für uns freiberuflich Fälle abklären möchten.

Az ADAC ambuláns segélyszolgálat segítséget nyújt biztosított tagjainak küldöndi egészségügyi szükséghelyzetekben. Szabadfoglalkozású orvosokat keresünk a szolgálat keretében felmerült feladatok ellátására.

Als unser Vertragsarzt treten Sie im Falle einer Krankenhausbehandlung eines unserer Versicherten mit den behandelnden Ärzten in Ungarn in Kontakt. Sie erfragen Diagnosen, Verfassung, Versorgung und Prognose des Patienten und bewerten die Modalitäten eines Krankentransports nach Deutschland. Diese Informationen dokumentieren Sie in deutscher Sprache in unserem Online Tool und erstellen einen Medical Report. Sie werden pro Patient mit einer Fallpauschale vergütet.

Für diese Aufgabe verfügen Sie über Kenntnisse der Allgemeinmedizin und besitzen die ärztliche Approbation. Die deutsche Sprache beherrschen Sie sicher in Wort und Schrift.

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung!

Für Fragen wenden Sie sich bitte an Angela Lechermann, nwm@adac.de, Telefon: + 49 – 89 – 76 76 46 78.