

# PROSTATA CARCINOMA



**Pytel Ákos**  
**PTE ÁOK Urológiai Klinika**

# MOTTÓ



**„In many ways, prostate cancer is a natural part of the male aging process”**

***N.B.:Ha elég sokáig élne, előbb-utóbb minden férfi prostatarákos lenne***

# Prostata daganat



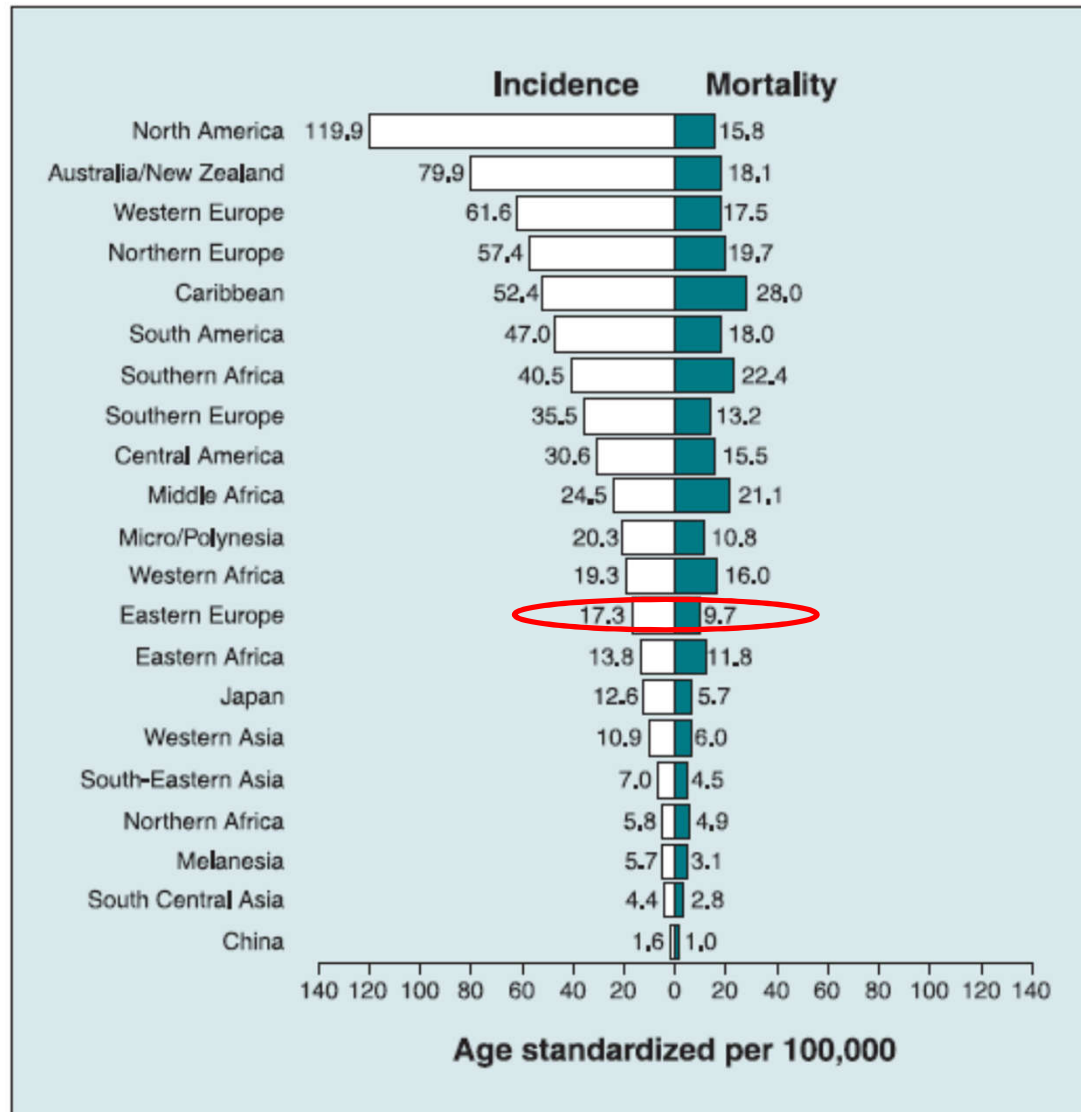
- **Az urológia „sötét lova”**
- **Pro és Con szinte minden tekintetben**

# Tények



- **Millió feletti új eset évente**
- **Második leggyakoribb daganatos megbetegedés (fejlett országokban a leggyakoribb)** (Svédországban 2006-ban az új daganatos esetek 36,8 %-a!!)
- **Az összes daganat 15%-a**
- **A daganatos halálozások 9 %-a**
- **Előfordulásában nagy különbség a fejlett és fejlődő országok között**

# Incidencia, mortalitás



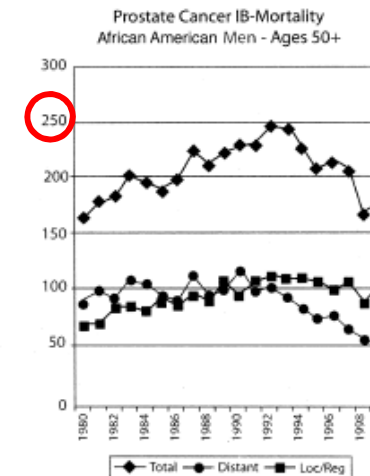
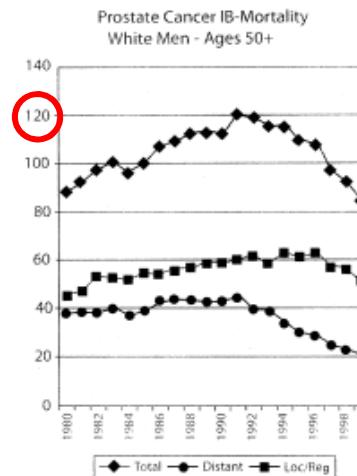
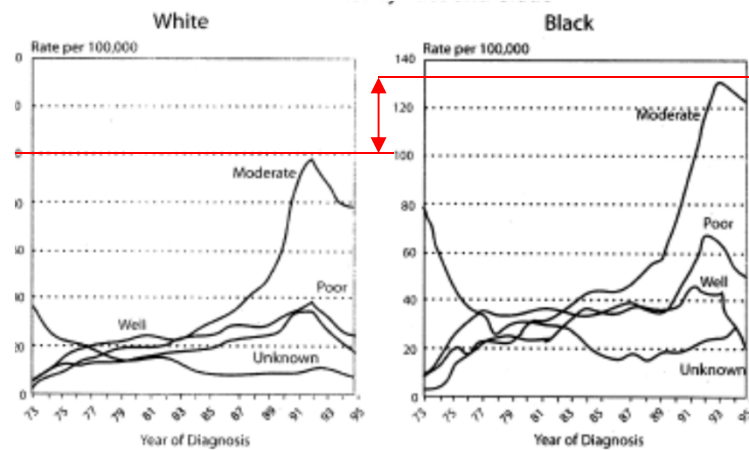
# Családi halmozódás, genetika

- Első ági rokon: 2x, több rokon: 4-5x
- 5-10% az összes PCa-nak
- 40%-a az 55 év alatti PCa-nak
- 7 feltételezett locus, 1. kromoszóma
- Familiáris típus: **HPC-1** (Human Prostate Cancer), **BRCA**, **HOXB-13** gének
- 2',5' oligoadenilát szintáz-dependens ribonukleáz (**RNASEL**) tumorsupressor gén mutációja
- Androgen receptor szekvencia változás (CAG-GGC), rövidebb CAG ismétlődés

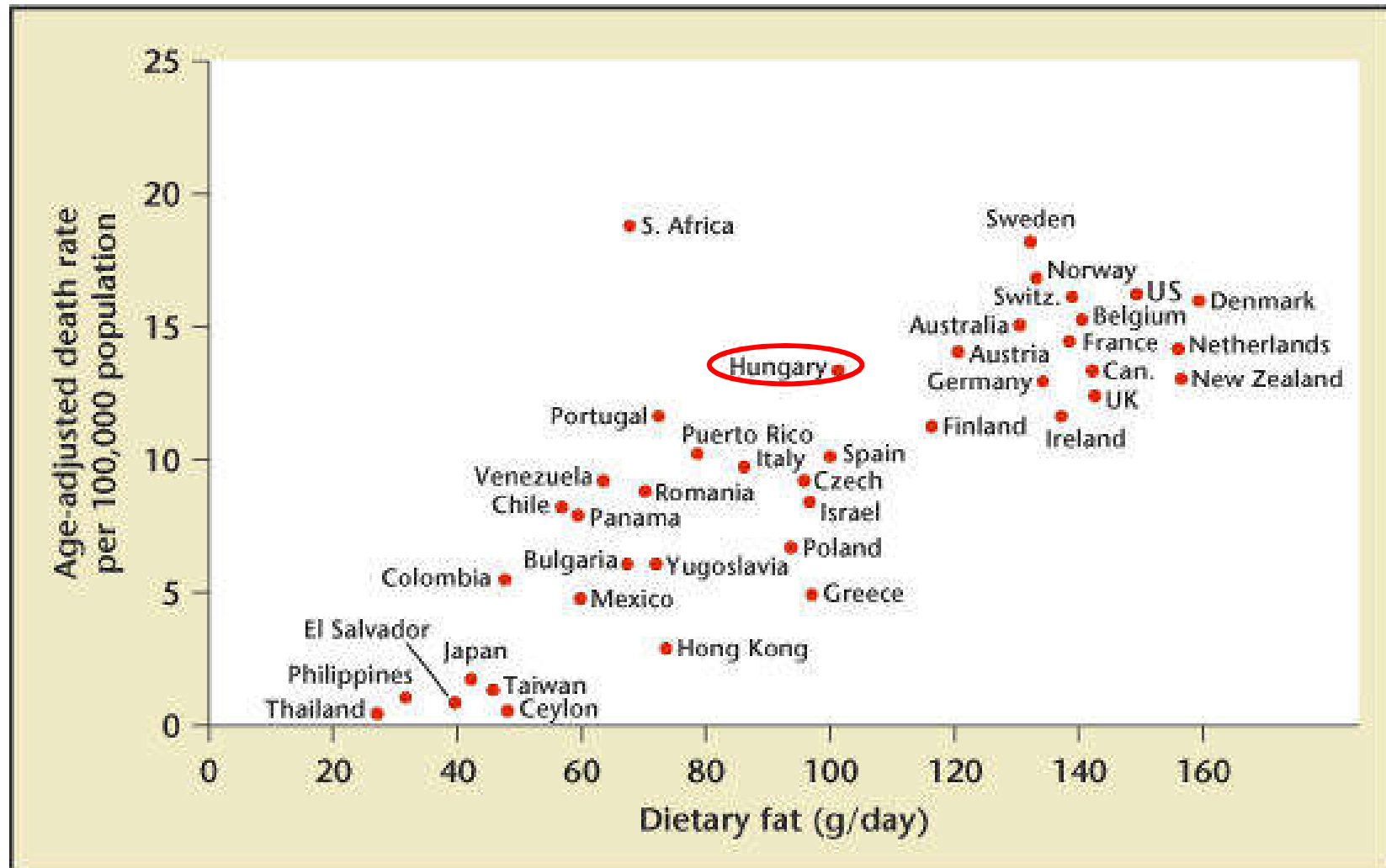
# Etnikum



- Afro-amerikaiak: **SRD5A2** gén Ala49Thr variánsa növeli az 5 $\alpha$ reduktáz katalitikus aktivitását
- Kaukázusi
- Ázsiai



# Táplálkozás ?





# További rizikófaktorkok ?

- **Hormonális faktor**

**Prostatarák androgén dependens, DE**

**Pubertás előtti castratio preventív,**

**Korai felnőttkorban mért tesztoszteronszint lenne egyedül mérvadó**

**Tesztoszteron és DH-tesztoszteron szintnek nem volt szerepe prospektív vizsgálatok során**

- **Dohányzás (nem igazolt)**

- **Alkohol (nem igazolt)**

- **Vasectomia, promiscuitás (nem igazolt)**

# Tünetek



- Korai stádiumban tünetmentes
- Lokális növekedés
  - **LUTS** (tárolási és ürítési)
  - **Haematuria**
- Késői stádium
  - Csontmet. miatt fájdalom, gerincvelői kompr.
  - Súlycsökkenés, anémia

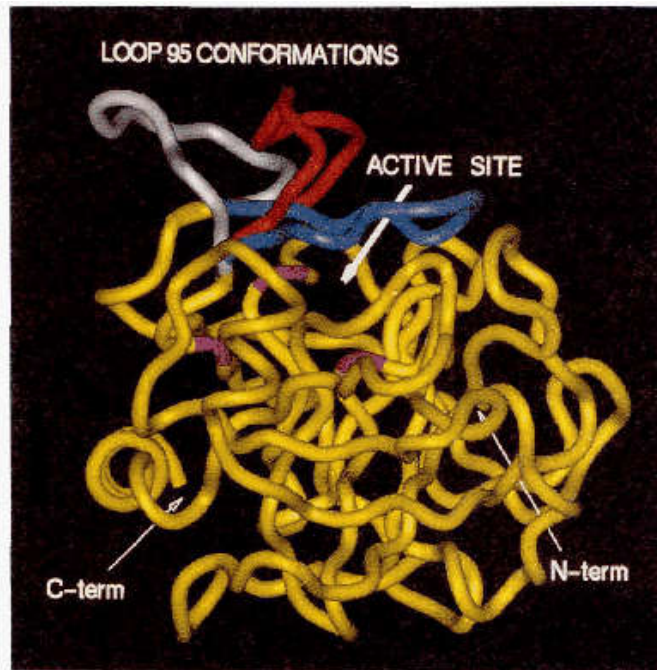
# Diagnosztika



- **PSA** – minden mást megelőz
- Anamnezis, Fizikális vizsgálat – **RDV**
- *PCA3, proPSA*
- Képképző vizsgálatok:
  - UH: **TRUS** (TransRectalis UltraSonographia)
  - **mpMRI** – endorectalis tekercs
  - Csontscintigraphia
  - Choline PET/CT
- Mintavétel
  - TRUS vezérelt, transrectalis **tűbiopszia**

# PSA

## Prosztata Specifikus Antigén



- Humán Kallikrein családba tartozó enzim
- Prosztata sejtek választják el
- Kiváló szérum-marker prosztatarák esetén

### DE

- Normálértéke csak statisztikailag meghatározható
- Prosztataváladék ürülési zavarai szintjét emelik

**We are living in the era  
of psa terrorism**

# PSA hagyományos értelmezése



- ***4 ng/ml alatt*** normális
- ***4-10 ng/ml között*** kérdéses:  
„szürke-zóna”
- ***10 ng/ml felett*** kóros

# PSA

<b>PSA ng/ml</b>	<b>PCa esélye</b>
0-0,5	6,6%
0,6-1	10,1%
1,1-2	17%
2,1-3	23,9%
3,1-4	26,9%

**Thompson: US Prevention study (PCPT), N. Eng. J. Med 2004**

**„There is no universal accepted lower cut-off value”**

**EAU Guidline 2007**

# PSA



- PSA denzitás
- PSAD-TZ
- Kor specifikus PSA
- PSA molekuláris forma (F/T ratio)
- PSA<sub>dt</sub>
- PSA velocitás



# PSA

- **Életkor** specifikus „normál”? értékek:
  - 40-49 év      0-2.5 ng/ml
  - 50-59 év      0-3.5 ng/ml
  - 60-69 év      0-4.5 ng/ml
  - 70-79 év      0-6.5 ng/ml
- **Rassz** szerint tovább finomítható

# Szabad-PSA

- **„Free”/„Total” PSA arány**
  - fehérjéhez kötött és összes PSA aránya
  - hol húzzuk meg a cut-off szintet?
  - 18-25% alatt kóros

# Származtatott PSA értékek

- **PSA velocitás**

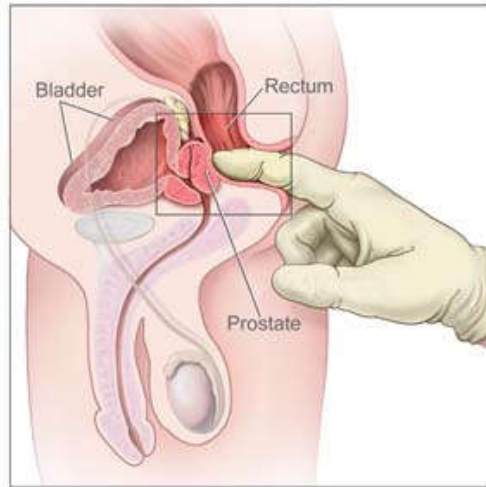
- legalább 18 hónap vizsgálati idő szükséges!
- évente 0,6 ng/ml-t meghaladó emelkedés kóros

- **PSA densitás**

- prosztataméret meghatározás szükséges (TRUS)
- grammonként 0,12 ng/ml felett kóros

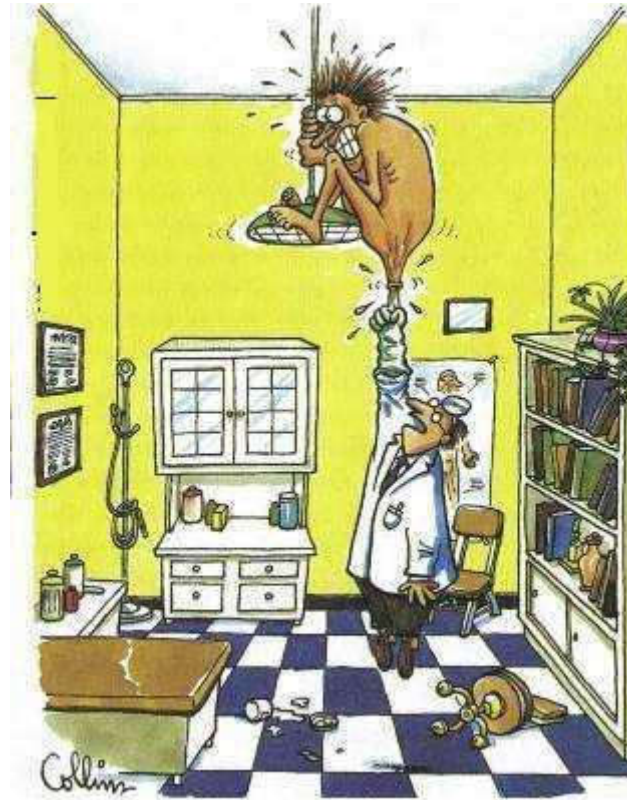
# További tesztek

- **PCA3** (mRNS) vizeletből RDV után
- *(SelectMDX (mRNS)) vizeletből RDV után*
- **PHI** (PSA, szPSA, **p2PSA** (-2proPSA) szérum
- **4K** (négy kallikrein: szPSA, tPSA, iPSA, **hK2**) szérum

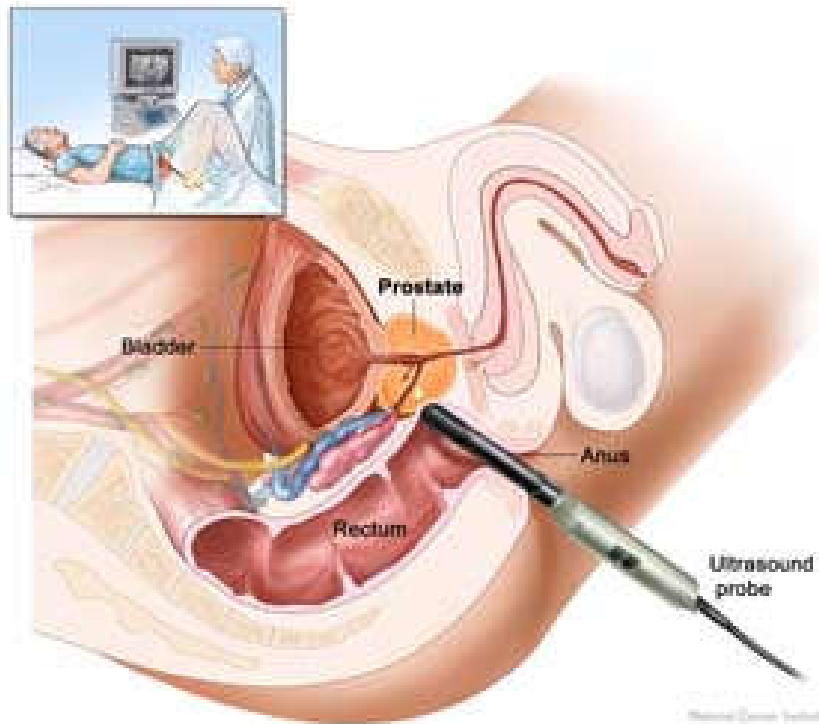


# RDV

- Szubjektív
- Szenzitivitása lokalizált folyamatoknál 50%
- Alacsony PSA értéknél alacsony a PPV (5-30%)
- Egyes szerzők alacsony PSA-nál megkérdőjelezik az értékét
- Mindezek ellenére elengedhetetlen vizsgálat



Relax, it's only a DRE



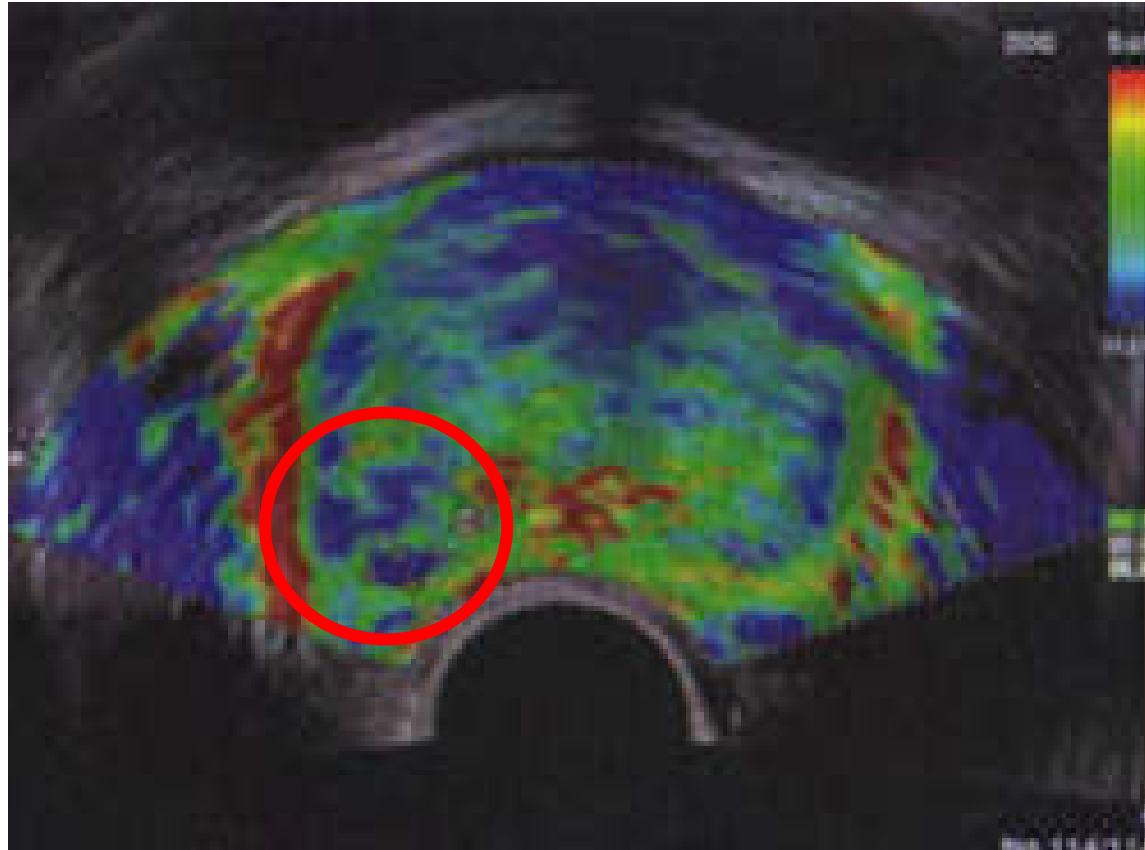
# TRUS

- Leggyakoribb prostata vizsgáló képalkotó
- Meghatározható a prostata térfogata
- Segíti a biopsziát
- Szenszitivitása 60 %

# TRUS

- **3D TRUS (ECE, VSI is)**
- **Color Doppler kontraszterősítéssel (elsősorban ECE a perforáns erek kimutatásával)**
- **A vizsgálatok legnagyobb kritikája az igen nagy operátorfüggőség**

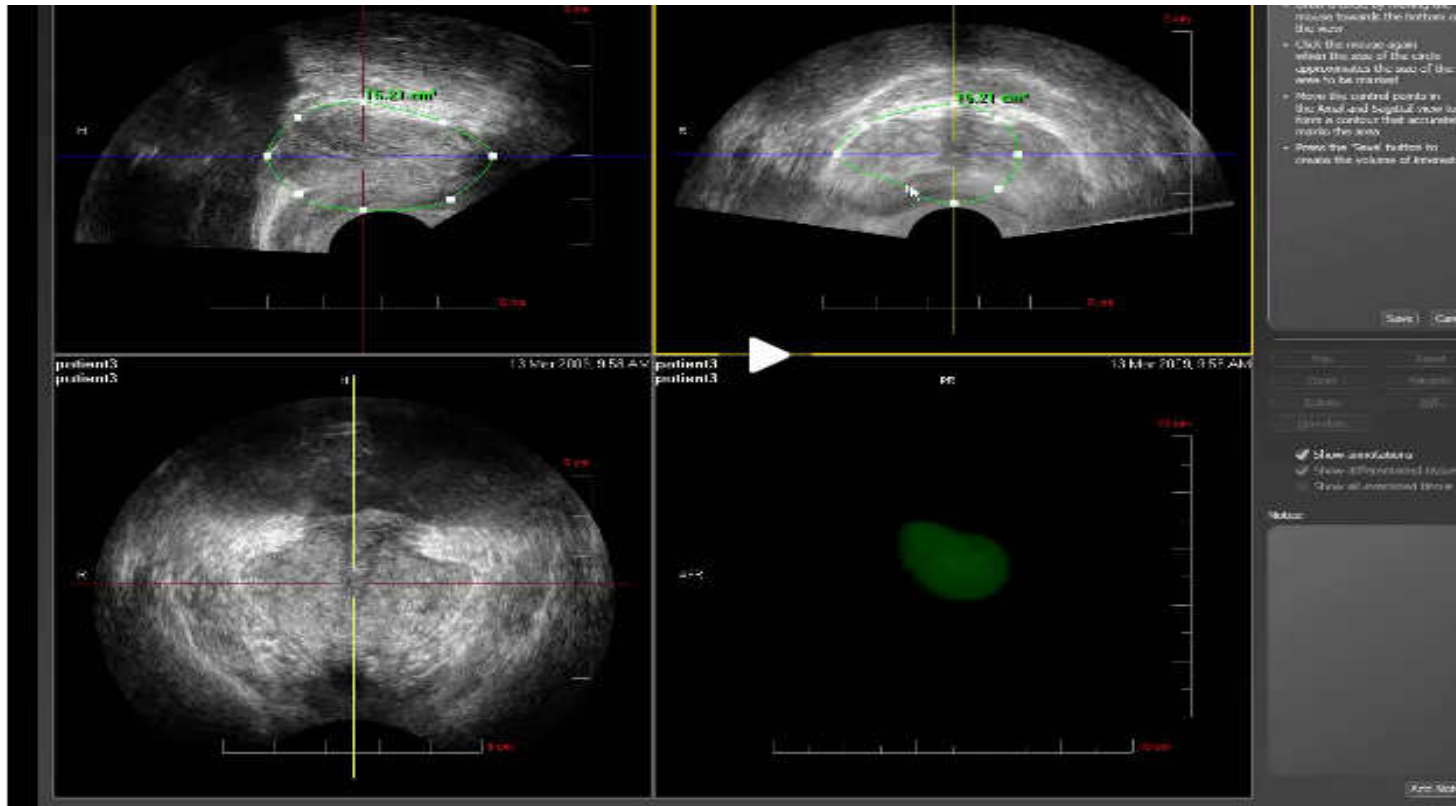
# Elastographia



**Szöveti „keménység” meghatározása, carcinoma keményebb  
Szenzitivitás 85-92%, Specificitás 68-76%  
Re-biopsziákhoz**



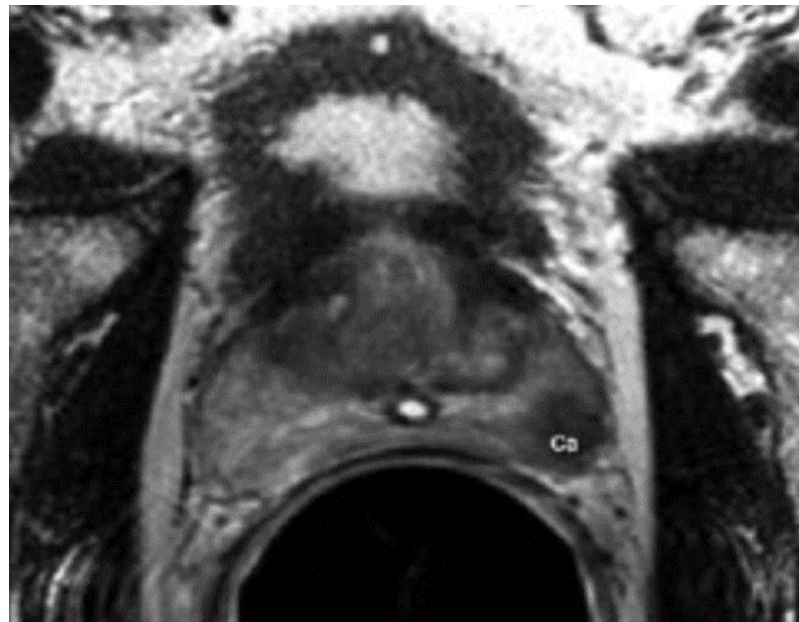
# Histoscanning™



**Ultrahang alapú szöveti karakterisztika mérés**  
**Szenzitivitás 90%, specificitás 72%**  
**Tumortömeg meghatározás**

# Endorektális MRI

**Spirális endorektális fejjel** jobb felbontású kép kapható, mint CT-vel, TRUS-al, test MR-rel. Primér tumor stagingje **75-90%-os**, az ECE és VSI jól megítélhető.

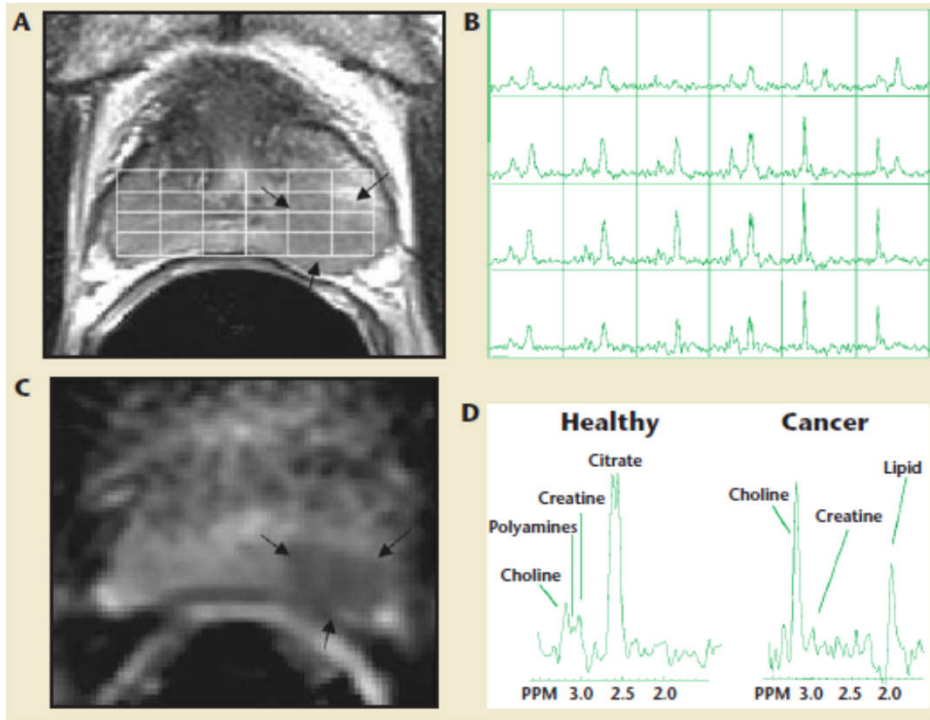


# Multiparametrikus E-MRI



- Jelenleg a legpontosabb lokális staging
- **T2** súlyozás
- MR spektroszkópia **MRSI**
- Gadoliniummal történő dinamikus kontraszterősítés **DCE**
- Diffúzió súlyozott vizsgálat **DWI**
- Szenszitivitás 88-94%
- Specificitás 96-100%
- Prostatic evasive anterior tumor: Az aktív monitorizálás és surveillance alatti progressziók nagy hányadáért felelős (kritika ezen kezelési opcióhoz)

# Multiparametrikus (E)-MRI



- **A**: T2 axiális felvétel és 3D MRSI rács
- **B**: MRSI-vel nyert spektrális karakterisztika
- **C**: DWI, a víz diffuzio koefficiense alapján
- **D**: Jellemző egészséges és malignus prostata spektrális karakterisztika

# Nyirokcsomó érintettség igazolása



- CT szenzitivitás 25-78%, specificitás 90%
- **MRI** szenzitivitás 75%, specificitás 98 %  
**nanopartikulum (ferrum oxtran) erősítéssel USPIO**
- PET a PCC alacsony glükolitikus aktivitás, FDGU nem jó, **<sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C-Choline** Staging
- PSMA PET/CT

# Hematogén metasztázisok igazolása





- **Csontscan**
- **$^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT**
- **PSMA PET/CT**
- PSA <20 ng/ml? (1%-ban csontmetasztázis) ALP emelkedés, csontfájdalom
- **CT solid lágyrész metasztázis kimutatásra**
- **(MRTG)**

# PROSTATA BIOPSZIA

- Örökzöld téma
- Tonnányi irodalom
- Hogyan?
- Mikor?
- Mennyit?
- Honnan?

„Prostate biopsy: Whoom, how and when?” Djavan

# MIKOR?

- **Abnormális tapintási lelet** 
- **PSA emelkedett** **Kiegészítésekkel** 
- **TRUS kóros** **?**



# HOGYAN?

- ~~Nyílt feltárásos mintavétel~~
- ~~TUR-biopszia~~
- ~~Finom tű aspiráció~~
- ~~Digitális vezérléssel transrectális biopszia~~
- ~~Digitális vezérléssel perineális biopszia~~
- UH vezérelt perineális biopszia ?
- TRUS vezérelt transrectális biopszia
  - lézió direkt biopszia ?
  - random biopszia

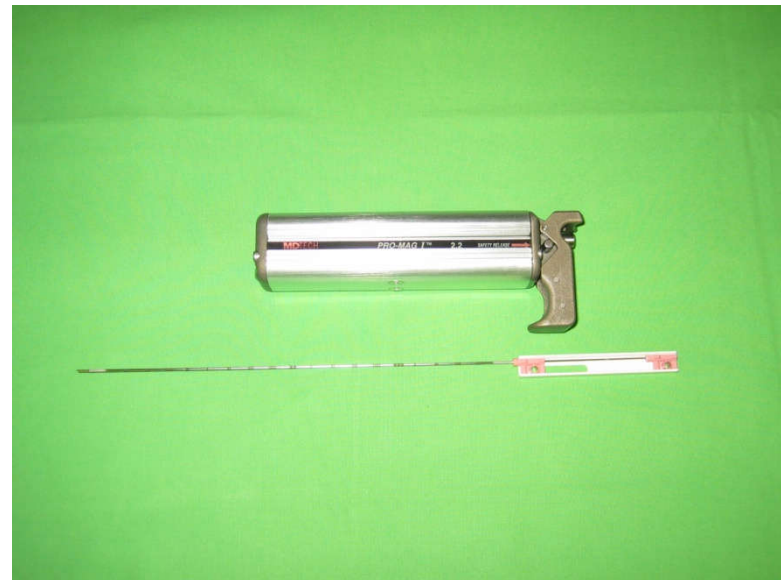
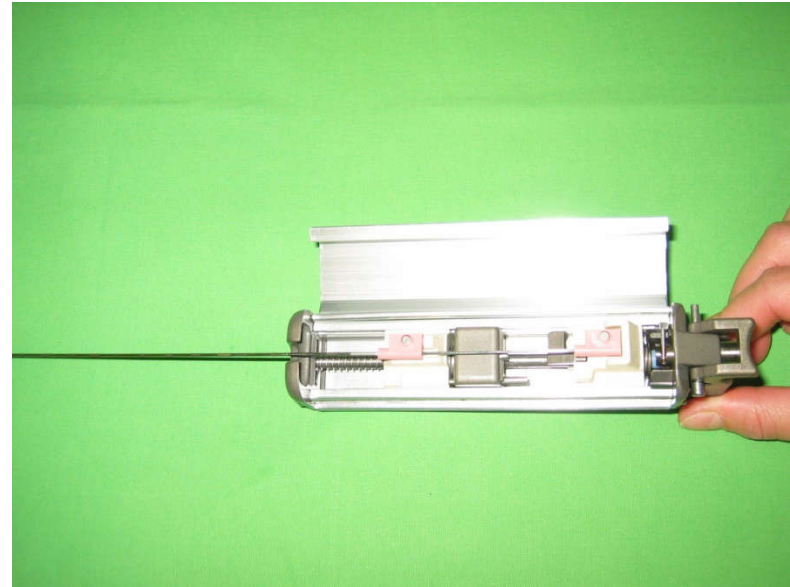
# HOGYAN?

## Hodge 1989

**Ultrasound guided transrectal  
core biopsies of the palpably  
abnormal prostate J. Urol. 1989,  
142**

**53% benefit!**

**Random systematic versus  
directed ultrasound guided  
transrectal core biopsies of the  
prostate J. Urol. 1989, 142**  
**9% benefit!**



# PROSTATATA BIOPSZIA



- **Mikor?**

**RDV+, PSA $\geq$ 2,5ng/ml, F/T PSA ratio  $\leq$ 20%, PSA velocitás  $\geq$  0,6 ng/ml/év, terápiás előny van a diagnózisból**

- **Hogyan?**

**TRUS vezérléssel random biopszia (immunkompromitált, anus prae → transperineálisan)**

- **Mennyit?**

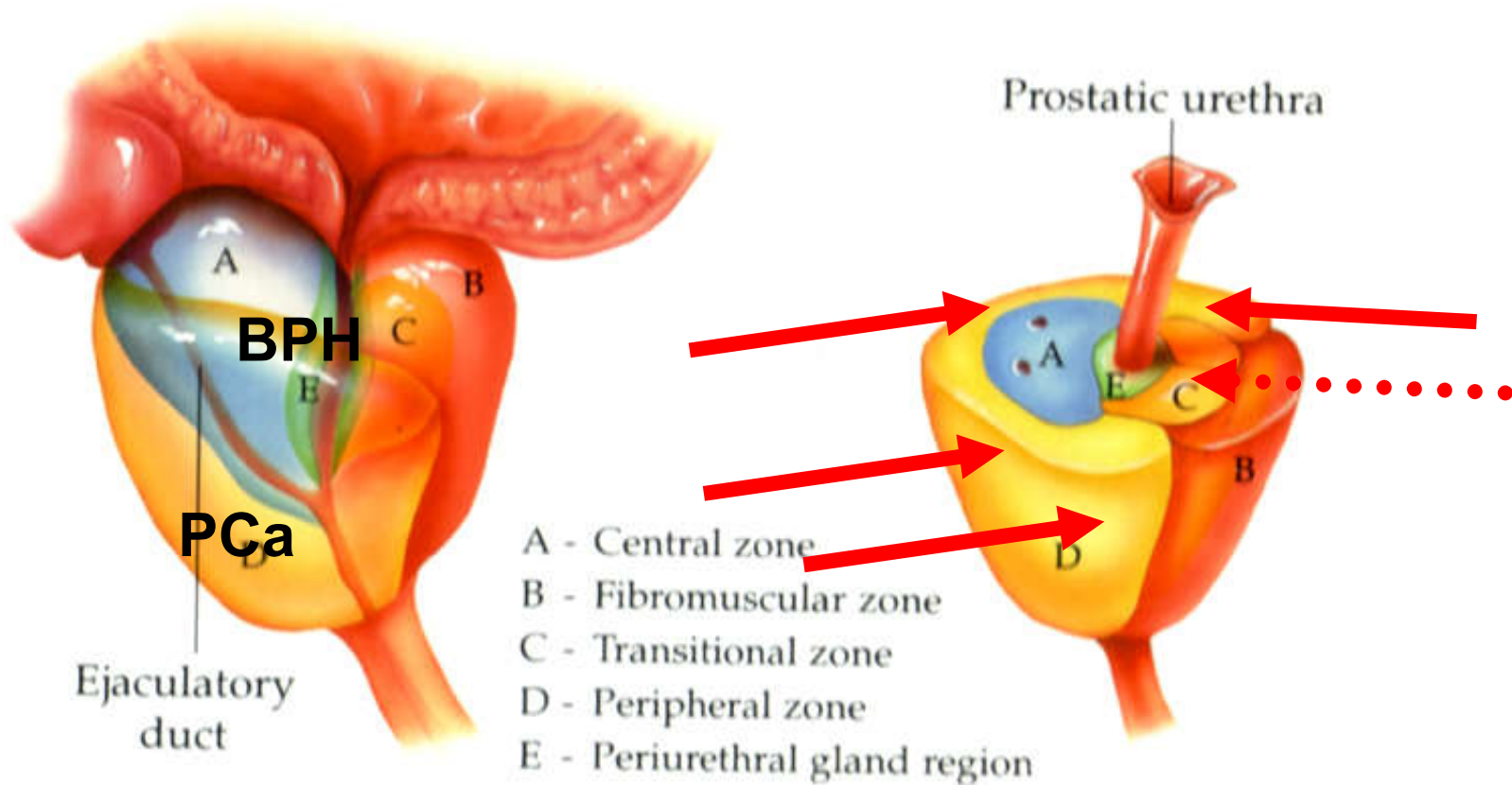
**10-12 minta (Magas életkor, magas PSA-val, T3-4 6, extrem kicsi prostata 8, extrem nagy 14)**

- **Honnan?**

**A PZ-ból, a TZ zóna célzott biopsziája csak többszöri negatív PZ biopszia után, minnél jobban laterálra kihelyezve (more laterally placed biopsy)**

# McNeal-séma

## Zones of the Prostate

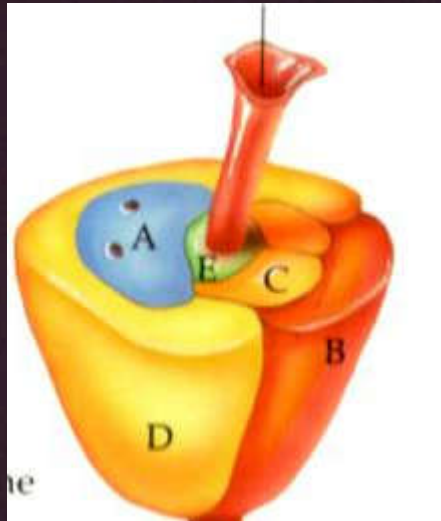


# ZONÁLIS ANATÓMIA

'06/10/12  
05:19:20

BG: 59 HG: -21 FG: 0.0  
DYH: 2 ENH: 2/2 SCC: 1

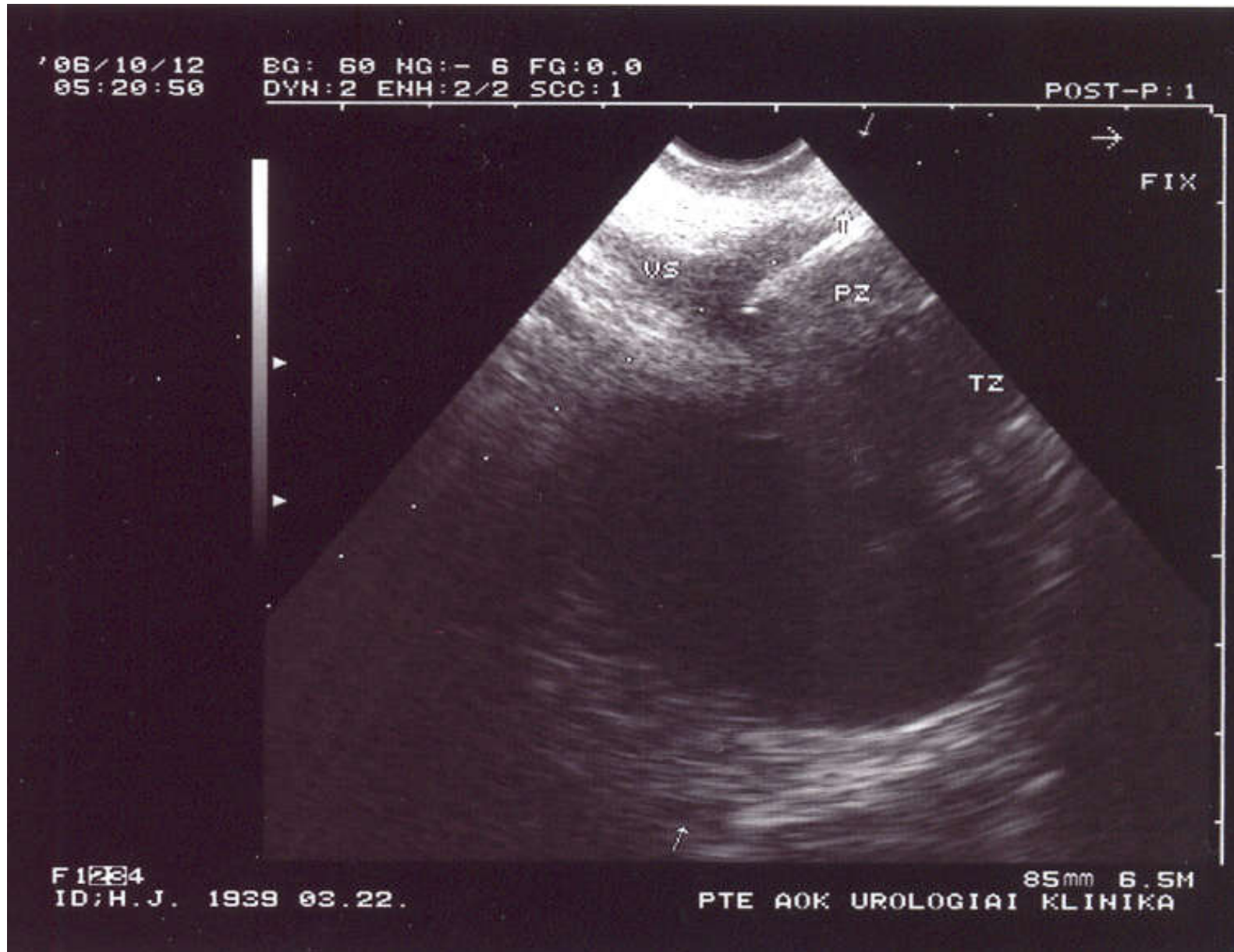
POST-P: 1



F 1234  
ID: H.J. 1939 03.22.

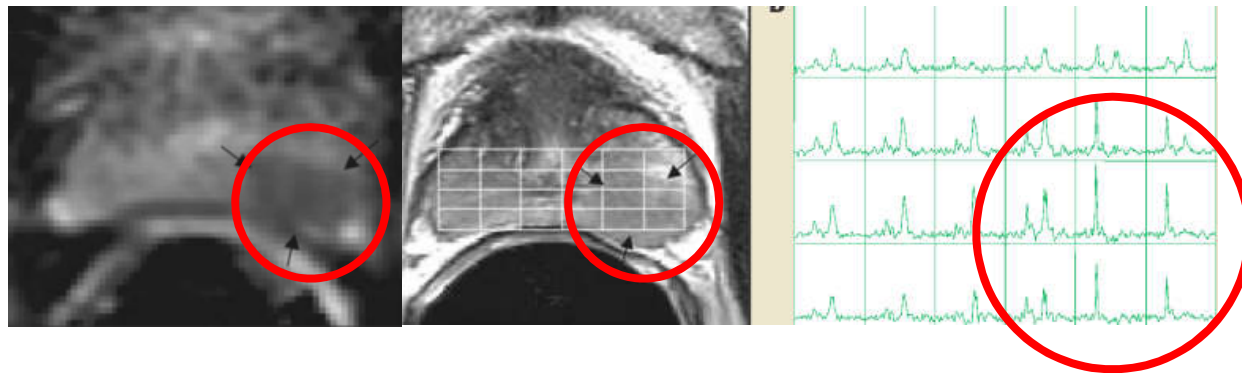
85mm 6.5M  
PTE AOK UROLOGIAI KLINIKA

# BAZÁLIS TERÜLET BIOPPSZIÁJA



# MR vezérelt biopszia

- Multiparametrikus E-MRI
- Traditionalis TRUS vezérelt 10-12 core
- US és MRI leképezés fúziója „**E-MRI guided sono fused biopsy**”
- Negatív biopszia után 40-50%os pozitivitás
- Prostatic evasiv anterior tumor **PEAT** fenomén!!!
- (*Brachyterápiás rács, perineális biopszia (TRUS-al is)*)

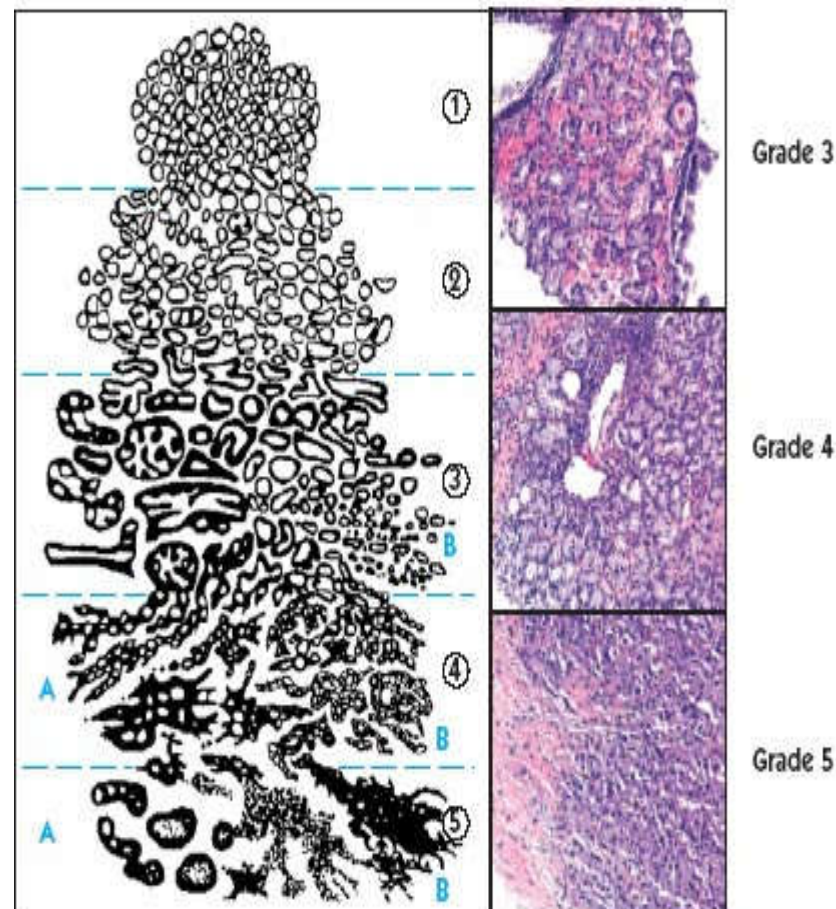


# Histológia, Grading



- 95% Adenocarcinoma
- 5% Transitionalis cc.
- Neuroendocrin „small-cell” cc, sarcoma
- Grading: Gleason rendszer használjuk
  - Glandularis architecturán alapul
  - Két, legnagyobb terület értékét adja meg

FIGURE 1. Gleason Grading System Diagram



Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5



# Staging, TNM



- **T1 Incidentális prostata carcinoma**

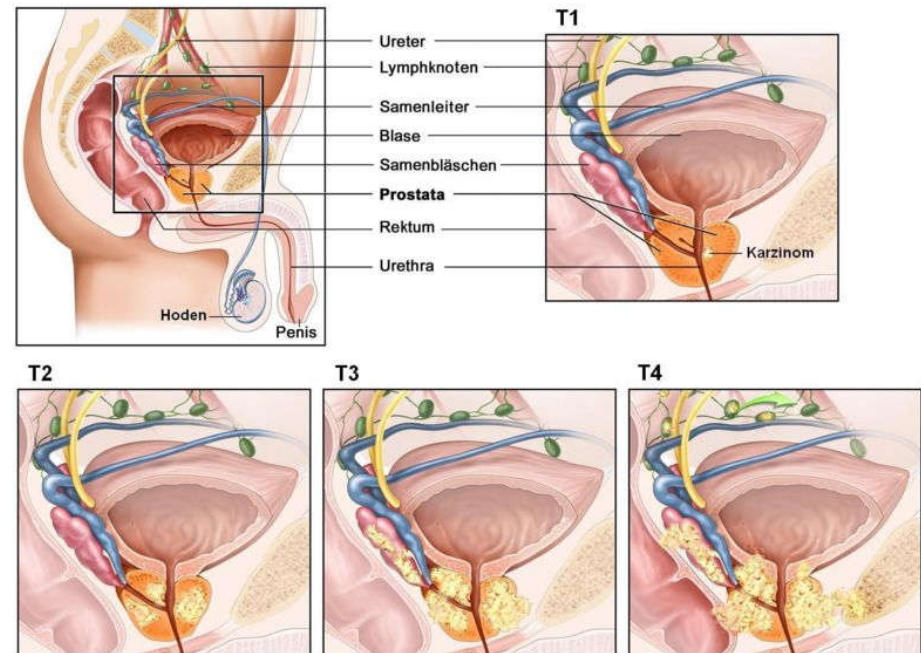
1a:< 5%, 1b:>5%, 1c:biopszia

- **T2 Szervre lokalizált folyamat**

2a: egy lebeny egy része, 2b: lebeny egésze, 2c: mk lebeny

- **T3, T4 Lokálisan előrehaladt folyamat**

3a: extracapsularis terjedés (ECE),  
3b: vesicula érintettég (VSI), 4:  
környező szerv érintettség



National Cancer Institute

# Staging, TNM



- **N: Generalizált folyamat**

0: nincs reg.met., 1: reg. nycs.met.

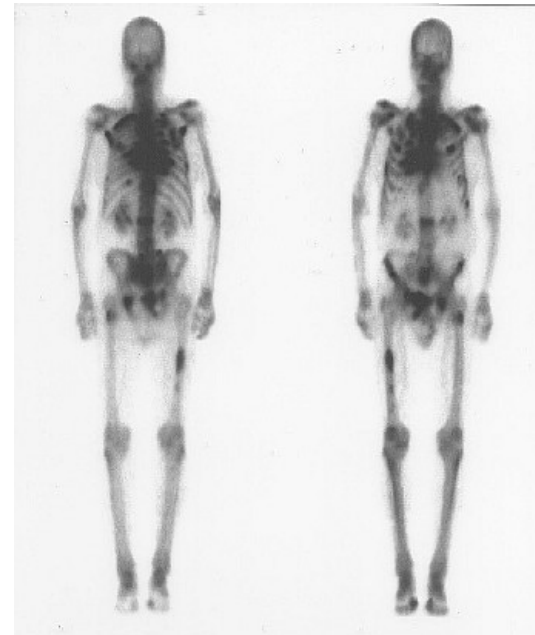
- **M: Generalizált folyamat**

0: nincs távoli érintettség, 1: van távoli érintettség

1a: extrareg. Nycs

1b: csont

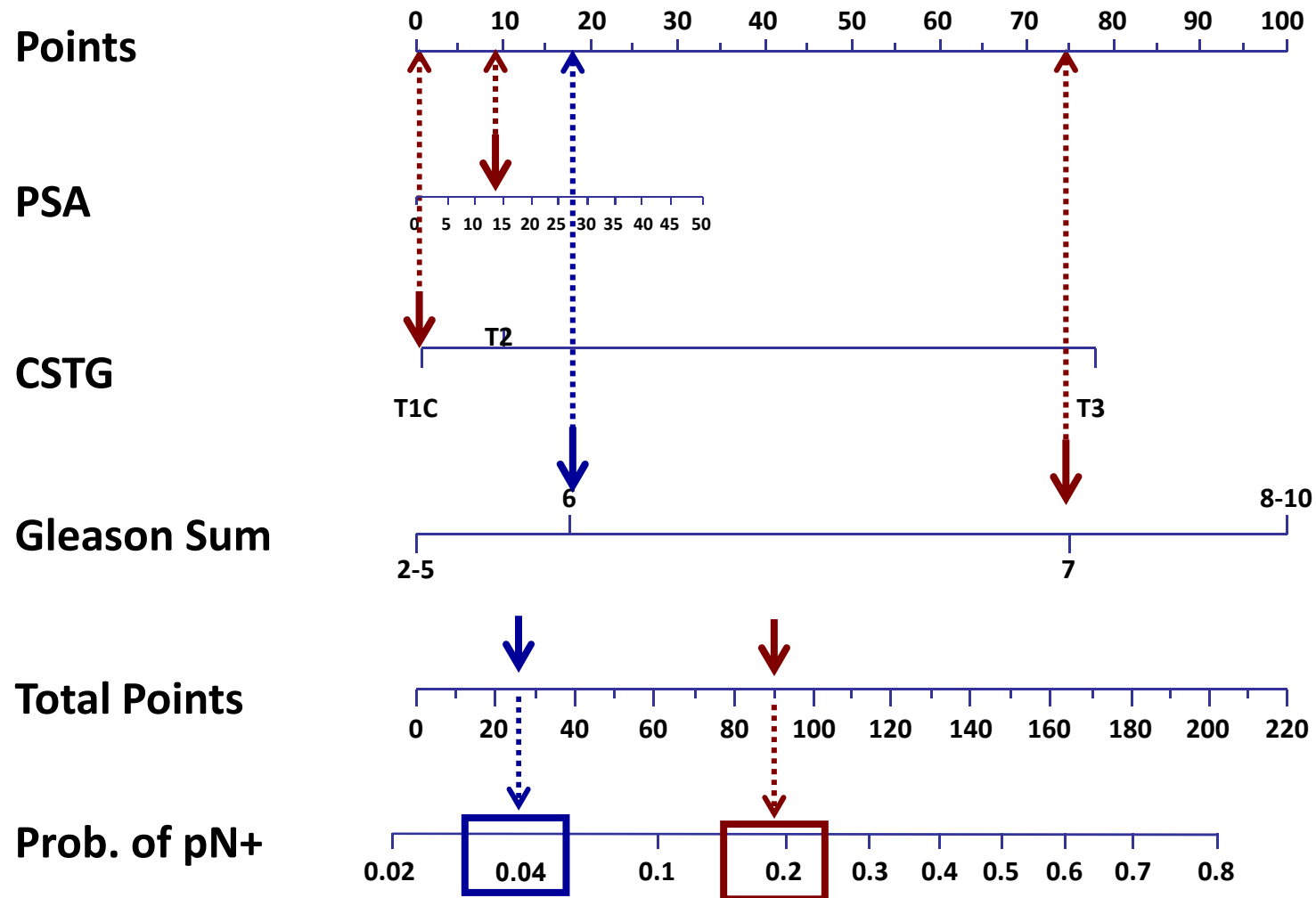
1c: más távoli szerv



# Partin táblázat

PSA range (ng/mL)	Pathologic Stage	Biopsy Gleason Score			
		5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
<b>cT1 folyamat, nem tapintható</b>					
<b>0-2.5</b>	Organ confined (n = 226)	<b>93 (91-95)</b>	<b>82 (76-87)</b>	<b>73 (64-80)</b>	<b>77 (65-85)</b>
	Extraprostatic extension (n = 19)	<b>6 (5-8)</b>	<b>14 (10-18)</b>	<b>20 (14-28)</b>	<b>16 (11-24)</b>
	Seminal vesicle (+) (n = 1)	0 (0-1)	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-8)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0-1)	2 (0-6)	4 (1-12)	3 (1-12)
<b>2.6-4.0</b>	Organ confined (n = 619)	<b>88 (86-90)</b>	<b>72 (67-76)</b>	<b>61 (54-68)</b>	<b>66 (57-74)</b>
	Extraprostatic extension (n = 92)	<b>11 (10-13)</b>	<b>23 (19-27)</b>	<b>33 (27-39)</b>	<b>26 (19-34)</b>
	Seminal vesicle (+) (n = 8)	1 (0-1)	4 (2-7)	5 (2-8)	7 (3-13)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0-0)	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>4.1-6.0</b>	Organ confined (n = 1266)	<b>83 (81-85)</b>	<b>63 (59-67)</b>	<b>51 (45-56)</b>	<b>55 (46-64)</b>
	Extraprostatic extension (n = 297)	<b>16 (14-17)</b>	<b>30 (26-33)</b>	<b>40 (34-45)</b>	<b>32 (25-40)</b>
	Seminal vesicle (+) (n = 37)	1 (1-1)	6 (4-8)	7 (4-10)	10 (6-15)
	Lymph node (+) (n = 12)	0 (0-0)	2 (1-3)	3 (1-6)	3 (1-6)
<b>6.1-10.0</b>	Organ confined (n = 989)	<b>81 (79-83)</b>	<b>59 (54-64)</b>	<b>47 (41-53)</b>	<b>51 (41-59)</b>
	Extraprostatic extension (n = 281)	<b>18 (16-19)</b>	<b>32 (27-36)</b>	<b>42 (36-47)</b>	<b>34 (26-42)</b>
	Seminal vesicle (+) (n = 36)	1 (1-2)	8 (6-11)	8 (5-12)	12 (8-19)
	Lymph node (+) (n = 5)	0 (0-0)	1 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-5)
<b>&gt;10.0</b>	Organ confined (n = 324)	<b>70 (66-74)</b>	<b>42 (37-48)</b>	<b>30 (25-36)</b>	<b>34 (26-42)</b>
	Extraprostatic extension (n = 165)	<b>27 (23-30)</b>	<b>40 (35-45)</b>	<b>48 (40-55)</b>	<b>39 (31-48)</b>
	Seminal vesicle (+) (n = 25)	2 (2-3)	12 (8-16)	11 (7-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+) (n = 13)	1 (0-1)	6 (3-9)	10 (5-17)	9 (4-17)

# Briganti táblázat



# Kezelés (kuratív)

## Therapy with curative intent



- **Lokalizált**

- Active monitoring, Watchful Waiting (Sy. Driven thx)
- Radicalis prostatectomia +/- lymphadenectomy
- Radioterápia (EBRT, Brachyt.) +/- hormondepriváció
- (Alternatív kezelések (cryosurgery, HIFU, RITA))

- **Rizikó adaptáltan!!!!** (PSA, Gleason, klinikai stádium, (életkilátás))

- Alacsony
- Közepes
- Magas

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk
PSA $\leq$ 10 ng/mL and GS $<$ 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA $>$ 20 ng/mL or GS $>$ 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c
Localised		

# Kezelés (**kuratív**)

## Therapy with curative intent



- **Lokálisan előrehaladt folyamat (T3)**
  - Radicalis prostatectomia +kiterjesztett kismedencei lymphadenectomy (multimodalitás terápia része is lehet)
  - Radioterápia+konkomittáló hormondepriváció (3 év)

# Active monitoring



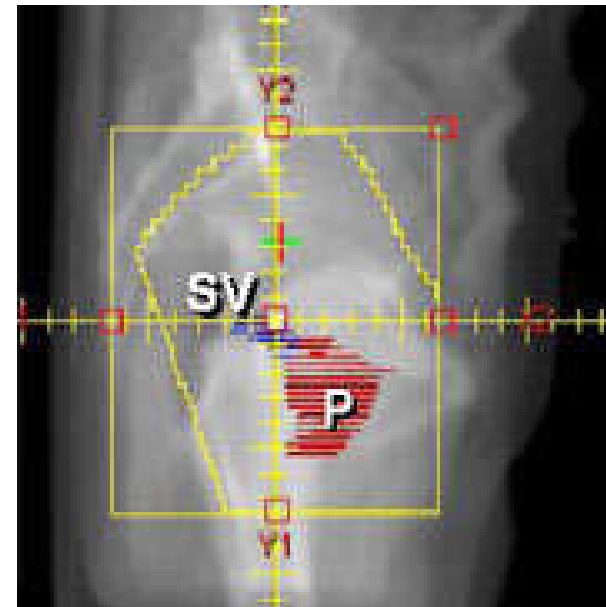
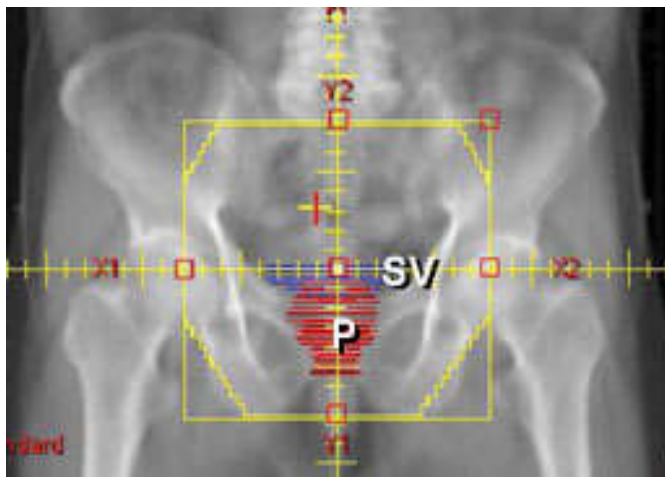
- **Szoros observáció (PSA, MR, biopszia)**
- **Alacsony kockázatú betegség**
- **Közepes kockázatú (csak ISUP 2!)  
betegség, életkilátás 10 év alatti**
- *WW (tünetvezérelt kezelés bármely  
stádium, rossz életkilátás)*

# Radioterápia

## EBRT



- Rizikó adaptáltan
- 3 D konformális tervezés
- Minimum 72 Gy összdózis (74-81 Gy)
- Neoadjuváns, vagy adjuváns hormonkezeléssel\*
- Sebészi kezelés után\*





# Radioterápia

## Brachyterápia



- LDR, HDR (afterload) terápia
- T1-2a, Gleason score  $\leq 7$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml, prostata  $\leq 50$  ml

# Radioterápia

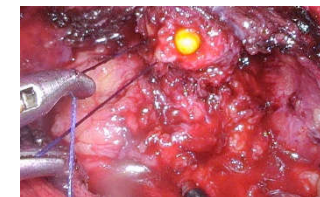
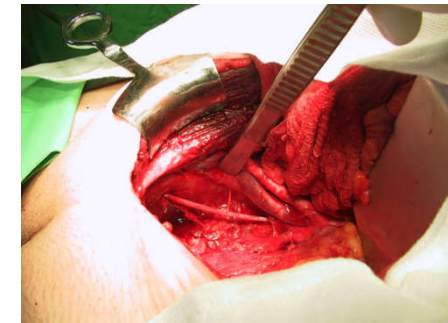
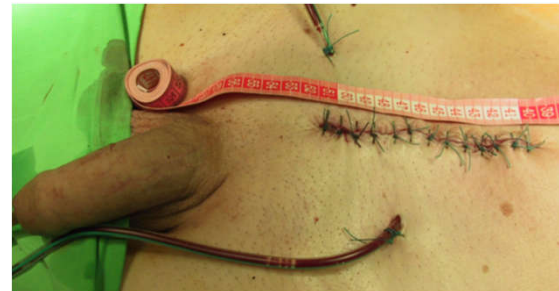
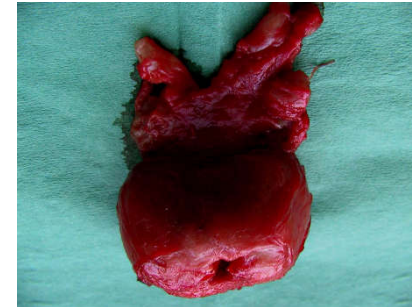
## Szövődmények

- GU toxicitás (60%  $\geq$  Grade2)  
Cystitis, inkontinencia, hematuria, strictura
- GI toxicitás (37%  $\geq$  Grade2)  
Proctitis, hasmenés, bélszűkület
- Alsó végtag ödéma 6 %
- ED 10-12%

# Radikális prostatectomia



- Prostata, ondóhólyagok eltávolítása
- T1-T2c, T3
- (*Oligometasztatikus folyamatok*)
- Kismedencei kiterjesztett lymphadenectomia\*
- Idegkimézés\*
- **Retropubikus**
- **Laparoszkópos**
- Robot asszisztált



# Radikális prostatectomia

## Szövődmények

- Enyhe inkontinencia: 4-50%
- Súlyos inkontinencia: 0-15%
- ED: 29-100%
- Strictura, hólyagnyak sclerosis: 2,5- 17%
- Transzfúziót igénylő vérzés: 1-11%
- Mortalitás:0-2,1%

# Kezelés, generalizált folyamat palliatív



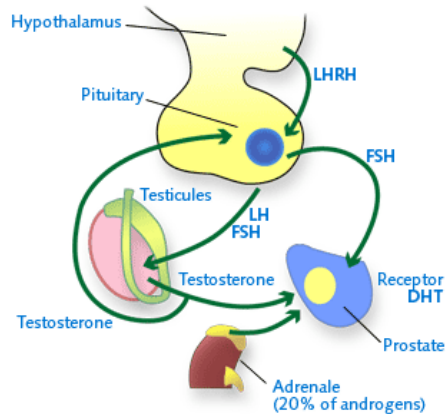
## Treatment with palliative intent

- Androgén deprivációs terápia (ADT)
- Kemoterápia
- CYP17 gátlás, abiraterone
- Bisphosphonat
- Supportív kezelés
- Fájdalomcsillapítás

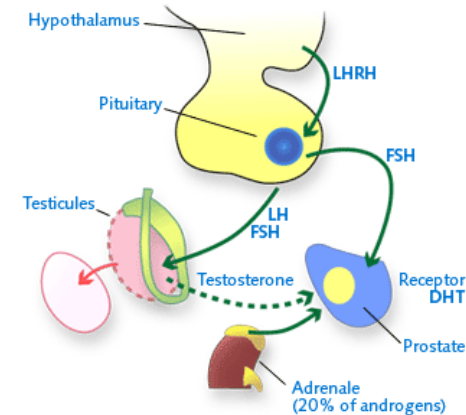
# Hormonterápia

## Androgén depriváció

Hormone regulation of prostate



Surgical castration



- Huggins, Hodges, Scott 1941: androgén szupresszió → Nobel díj

# Androgén deprováció terápia



- Orchidectomy
- **LHRH agonisták**

Buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin. LHRH receptor stimulálás → LH, FSH ↑ → tesztoszteron ↑ (flare up) → LHRH downreguláció

- **LHRH antagonisták**
- **Antiandrogének**

Cyproteron acetat (steroid), nilutamid, flutamid, bicalutamid.  
Kompetitív antagonistái a tesztoszteronnak és a DHT-nak

# ADT



- Neoadjuváns (irradiáció)
- Adjuváns (kuratív beavatkozás hibája esetén)
- Monoterépia
- Kombináció (totalis androgen blokád TAB, MAB, CAB)
- Intermittáló \*



# Kezelés



## Kasztráció refrakter folyamat (CRPC)

- Biokémiai, vagy képalkotó progresszió esetén
  - *Docetaxel*
  - *Abiraterone*
  - *Enzalutamid*
  - *Ra-223*
  - Cabazitaxel
- Csontérintettség
  - Biszfoszfonát
  - denosumab

**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!!**